

DOI: 10.26693/jmbs04.05.062

УДК 617.3:57.1-57.084.1

Макаров В. Б.¹, Морозенко Д. В.², Глєбова К. В.²

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ОЦІНКА ТОКСИЧНОСТІ СТАЛЕВИХ ІМПЛАНТАТІВ ІЗ АЛМАЗОПОДІБНИМ ВУГЛЕЦЕВИМ ПОКРИТТЯМ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ДО СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

¹ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України»,
Харків, Україна

²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

vasylmakarov2010@gmail.com

На сьогодні вуглецеві композитні матеріали давно і ефективно використовуються у медичній практиці, що робить актуальним напрям досліджень щодо визначення токсичності сталевих імплантатів з алмазоподібним вуглецем покриттям. *Мета дослідження* – провести оцінку токсичного впливу імплантатів з алмазоподібним вуглецем покриттям на організм експериментальних щурів на різних термінах спостереження на основі результатів біохімічного дослідження крові. Дослідження виконано на 61 щурі-самці, з них 5 – інтактні тварини, та 2 групи щурів по 28 тварин у кожній (1 група – контрольна, 2 група – дослідна) віком 5–6 місяців, маса тіла – 300–400 грамів. Тваринам контрольної групи вводили до дистального метафіза лівої стегнової кістки сталевий імплантат без алмазоподібного вуглецевого покриття, тваринам дослідної групи – з покриттям. Кров для дослідження відбиралась у тварин після декапітації на 7, 14, 30 та 90 добу після імплантації. За результатами біохімічних досліджень крові щурів контрольної групи у динаміці після введення у стегнову кістку сталевих імплантатів без алмазоподібного вуглецевого покриття було встановлено, що на 7 добу вміст глюкози був вище на 24,5%, креатиніну – знижений на 11,5% на 7 та 14 добу після імплантації, на 30 добу – підвищений на 26,2%; активність АлАТ на 7 добу спостереження збільшилась на 16,9%, АсАТ – була підвищеною на 7 та 14 добу на 40,1% та 35,0% відповідно порівняно з показниками у інтактних щурів. У щурів дослідної групи після імплантації вміст глюкози в крові був збільшений на 28,3%, вміст креатиніну був знижений на 30,0% лише через 7 днів після імплантації, активність печінкових ферментів АлАТ і АсАТ у дослідній групі щурів майже не змінювалась, лише на 7 добу після імплантації спостерігалось зростання активності АлАТ на 6,2% порівняно з показником у інтактних щурів. В результаті було встановлено, що у тварин

дослідної групи ступінь метаболічних порушень була менш вираженою порівняно з групою, якій вводили імплантати без покриття.

Ключові слова: сталеві імплантати, стегнова кістка, щури, алмазоподібне вуглецеве покриття, токсичність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконані у рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» за 2017–2019 рр. «Вивчити репаративні властивості біоінженерних конструкцій на основі кісткових ало- та ксенотрансплантатів, що насичені стовбуровими клітинами та факторами росту», № державної реєстрації 0117U001023.

Вступ. На сьогодні вуглецеві композитні матеріали давно і ефективно використовуються у медичній практиці, зокрема в ортопедії та травматології [1]. Їх використовують для остеосинтезу при переломах довгих кісток, для пластичного відновлення зв'язок, виготовлення ендопротезів, заміщення невеликих кісткових дефектів тощо [2]. Виконано багато досліджень з вивчення можливості ефективнішого використання вуглецевого композиційного матеріалу. Такі дослідження проводилися на культурі остеобластів, також в експерименті на тваринах та у клініці. Ці та багато інших досліджень довели, що композиційні матеріали на основі вуглецю є матеріалами біологічно інертними, викликають мінімальну запальну реакцію в оточуючих тканинах і можуть бути використані в якості заглибних імплантатів з тривалим терміном дії [3]. Прагнення одержати максимально міцний контакт між імплантатом обумовило активізацію у напрямку розробки різних варіантів покриттів. При використанні керамічних покриттів досліджується їх спроможність до підвищення остеointegraції та надання імплантатам із титану остеокондуктивних та остеоіндуктивних

якостей. Тому розробки спрямовуються не лише на вивчення медико-біологічних характеристик покриттів, але й на створення покриттів із різних керамік та їх композитів, на синтез нових видів керамік та на удосконалення технології їх нанесення [4]. Існують дані, які дозволяють визнати можливим і перспективним використання імплантатів з вуглецевого композиційного матеріалу для остеосинтезу довгих кісток кінцівок у хворих похилого віку і рекомендувати такі імплантати для клінічного використання [5]. У стоматологічній практиці було доведено, що використання алмазоподібного композитного покриття на імплантаті дозволяють досягати позитивних результатів під час лікування адентії та стимулюють часткову остеоінтеграцію встановлених дентальних імплантатів [6]. Таким чином, можна вважати актуальним і перспективним напрям досліджень щодо токсичності сталевих імплантатів з алмазоподібним вуглецем покриттям для подальшого їх застосування в ортопедії та травматології.

Мета роботи – провести оцінку токсичного впливу імплантатів з алмазоподібним вуглецем покриттям на організм експериментальних щурів на різних термінах спостереження на основі результатів біохімічного дослідження крові.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження виконано на базі відділів експериментального моделювання і трансплантології з експериментально-біологічної клінікою і лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» у 2018 році. Всього під час експерименту було використано 61 щура-самця, з них 5 – інтактні тварини, та 2 групи щурів по 28 тварин у кожній (1 група – контрольна, 2 група – дослідна). Вік тварин на початок експерименту становив 5-6 місяців, маса тіла – 300–400 грамів. Всі дослідження були проведено з дотриманням відповідних біоетичних вимог по відношенню до експериментальних тварин згідно Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 26, 31), Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують у експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986) і наказу МОНмолодьспорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Робота була розглянута та ухвалена комітетом з біоетики ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», протокол № 174 від 29.01.2019 року.

Тестування *in vivo* сталевих імплантатів з алмазоподібним вуглецевим покриттям проводилось за допомогою експериментальної моделі, яка ство-

рювалась передній латеральний доступ до дистального метафіза лівої стегнової кістки. За допомогою стоматологічного бора створювали стандартний дірчастий дефект діаметром 2 мм та глибиною 3 мм з подальшою імплантацією дослідного зразка (1–1,5 мм імплантованого зразка залишається не зануреним у дефект). Імплантати були зроблені з медичної неіржавої сталі BÖHLER INTERNATIONAL, стандарт EN 10204-2.2 / DIN 50049-2.2 (ТОВ НВП «LEO ORTHO GROUP», Україна). На поверхню дослідних зразків імплантатів нанесено алмазоподібне вуглецеве покриття (методом фільтрованої вакуумно-дугової катодної плазми, товщина шару – не менше 1 мкм, виробник – лабораторія надтвердих аморфних алмазоподібних і полікристалічних алмазних покриттів ННЦ «Харківський фізико-технічний інститут», Україна). Контрольні зразки імплантатів – без покриття. Форма імплантатів – циліндрична, штифти довжиною 4 мм, діаметром 2 мм. Алмазоподібне вуглецеве покриття нанесено на поверхні однієї грані діаметра та 2,5–3 мм довжини штифта. Кров для дослідження відбиралась у тварин після декапітації на 7, 14, 30 та 90 добу після імплантації, з крові виготовляли сироватку шляхом центрифугування. В сироватці крові щурів визначали вміст глюкози, загального білка, сечовини, креатиніну, активність АлАТ і АсАТ та вміст загального білірубину за методиками, наведеними у літературі [7]. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона із розрахунками медіани (Me) і процентилів (25% та 75%) [8].

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час аналізу результатів біохімічних досліджень крові щурів у динаміці після імплантації в контрольній групі було встановлено, що рівень глікемії змінювався упродовж спостереження: на 7 добу вміст глюкози був вище на 24,5%, на 14, 30 та 90 добу – не відрізнявся від показника у інтактних тварин (**табл. 1**).

Вміст загального білка і сечовини в крові щурів не змінювався упродовж всього терміну спостереження. Вміст креатиніну після імплантації був знижений на 11,5% на 7 та 14 добу після імплантації, на 30 добу був на 26,2% вище, на 90 добу не відрізнявся від показника у інтактних щурів. Активність АлАТ на 7 добу спостереження збільшилась на 16,9%, на 14, 30 та 90 добу – не відрізнялась від показника у інтактних тварин.

Активність АсАТ була підвищеною на 7 та 14 добу на 40,1% та 35,0% відповідно, вміст загального білірубину збільшився лише на 30 добу спостереження на 78,0% порівняно з показником у інтактних щурів. Така динаміка активності АлАТ і АсАТ

може свідчити про токсичну реакцію паренхіми печінки на введення імплантатів, а зниження вмісту креатиніну на 7 та 14 добу – на зменшення м'язової активності тварин у післяопераційний період. Гіперглікемія на 7 добу спостереження може вказувати на вплив стресових факторів у ранньому післяопераційному періоді.

У дослідній групі тварин вміст глюкози був збільшений на 28,3% порівняно з показником у інтактних щурів. Загальний білок, білірубін і сечовина на всіх термінах спостереження не відрізнялись від інтактних щурів. Вміст креатиніну, на відміну від контрольної групи, був знижений на 30,0% лише через 7 днів після імплантації. Активність печінкових ферментів АлАТ і АсАТ у дослідній групі щурів майже не змінювалась, лише на 7 добу після імплантації спостерігалось зростання активності АлАТ на 6,2% порівняно з показником у інтактних щурів (табл. 2).

Таким чином, за результатами біохімічного дослідження крові щурів за показниками глюкози, загального білка, азотемії (сечовина, креатинін), активності печінкових ферментів АлАТ і АсАТ та вмістом загального білірубину було встановлено, що у тварин дослідної групи, яким було проведено імплантацію у стегонову кістку сталевих імплантатів із алмазоподібним вуглецевим покриттям, ступінь метаболічних порушень була менш вираженою порівняно з контрольною групою, яким вводили імплантати без покриття. Було запропоновано методологічний підхід до медико-біологічної оцінки штучних біоматеріалів з використанням комплексу методів дослідження *in vitro* в культурі клітин та експериментах на тваринах, який дозволяє виявити наявність чи

відсутність сумісності та цитотоксичності матеріалу [9]. Наприклад, групою вчених на чолі з В. А. Філіпенко було проведено дослідження, які підтверджують високі остеоіндуктивні властивості титану: площа кісткового регенерату навколо досліджуваного імплантату через 30 днів після операції була у 1,99 рази більшою порівняно з контрольною групою, проте токсичні властивості імплантатів не досліджувались [10]. У нашому дослідженні було використано алмазоподібне вуглецеве покриття сталевих імплантатів в експерименті на щурах, яке зменшувало їх токсичну дію на організм тварин після імплантації, що віддзеркалювалось у результатах біохімічних досліджень крові.

Таблиця 1 – Динаміка біохімічних маркерів крові щурів після введення сталевих імплантатів без покриття – контрольна група (Me, 25%–75%)

Показники	Інтактні щури, n=5	Динаміка лабораторних маркерів			
		7 доба	14 доба	30 доба	90 доба
Глюкоза, ммоль/л	5,30 5,20–5,40	6,60 * 6,40–7,15	5,50 5,10–5,70	5,00 5,00–6,05	4,80 4,65–5,30
Загальний білок, г/л	70,50 69,00–71,20	73,10 69,9–74,3	71,40 69,9–73,5	70,20 67,65–72,40	69,80 69,40–72,40
Сечовина, ммоль/л	4,00 3,90–4,20	5,10 4,90–5,50	4,10 3,85–4,30	4,80 4,40–4,90	4,40 3,55–4,80
Креатинін, мкмоль/л	61,00 60,00–70,00	54,00 * 51,00–55,50	54,00 * 49,50–58,50	77,00 * 73,50–82,00	75,00 70,00–77,50
АлАТ, U/L	65,00 62,00–66,00	76,0 * 67,50–77,00	58,0 53,5–65,0	67,0 62,0–69,0	56,0 52,0–59,0
АсАТ, U/L	197,00 194,0–202,0	276,0 * 263,0–284,5	266,0 * 248,5–272,5	210,0 196,5–226,5	214,0 210,0–217,5
Загальний білірубін, мкмоль/л	4,10 4,00–4,30	4,10 3,80–4,25	4,20 3,85–4,45	7,30 * 6,95–8,30	4,30 3,85–4,50

Примітка: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з інтактною групою, $p < 0,05$.

Таблиця 2 – Динаміка біохімічних маркерів крові щурів після введення сталевих імплантатів із покриттям – дослідна група (Me, 25%–75%)

Показники	Інтактні щури, n=5	Динаміка лабораторних маркерів			
		7 доба	14 доба	30 доба	90 доба
Глюкоза, ммоль/л	5,30 5,20–5,40	6,80 * 6,60–7,15	5,70 5,25–5,95	5,20 4,85–5,45	5,00 4,85–5,30
Загальний білок, г/л	70,50 69,00–71,20	72,50 71,1–75,3	76,10 71,35–79,05	70,10 65,7 – 70,7	70,80 70,25–72,50
Сечовина, ммоль/л	4,00 3,90–4,20	4,30 4,20–4,92	4,00 3,55–4,15	4,20 4,00–5,00	4,00 3,85–4,30
Креатинін, мкмоль/л	61,00 60,00–70,00	47,0 * 46,5–49,0	58,0 50,5–60,5	71,0 68,00–77,0	67,0 65,5–74,0
АлАТ, U/L	65,00 62,00–66,00	69,0 * 67,0–88,0	70,0 62,5–70,5	58,0 54,0–69,5	61,0 61,0–84,0
АсАТ, U/L	197,00 194,0–202,0	209,0 198,5–210,0	199,0 188,5–206,5	194,5 188,5–194,5	196,0 186,0–203,0
Загальний білірубін, мкмоль/л	4,10 4,00–4,30	4,30 3,75–4,45	4,20 3,80–4,30	4,00 3,77–4,30	4,20 4,15–5,35

Примітка: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з інтактною групою, $p < 0,05$.

Висновки

1. За результатами біохімічних досліджень крові щурів контрольної групи у динаміці після введення сталевих імплантатів без алмазоподібного вуглецевого покриття у стегову кістку було встановлено, що на 7 добу вміст глюкози був вище на 24,5%, креатиніну – знижений на 11,5% на 7 та 14 добу після імплантації, на 30 добу – підвищений на 26,2%; активність АлАТ на 7 добу спостереження збільшилась на 16,9%, АсАТ – була підвищеною на 7 та 14 добу на 40,1% та 35,0% відповідно порівняно з показниками у інтактних щурів.
2. За результатами біохімічних досліджень крові щурів дослідної групи у динаміці після введення сталевих імплантатів з алмазоподібним вуглецевим покриттям у стегову кістку вміст глюкози був збільшений на 28,3%, вміст креатиніну був знижений на 30,0% лише через 7 днів після ім-

плантації, активність печінкових ферментів АлАТ і АсАТ у дослідній групі щурів майже не змінювалась, лише на 7 добу після імплантації спостерігалось зростання активності АлАТ на 6,2% порівняно з показником у інтактних щурів.

3. За результатами біохімічного дослідження крові щурів було встановлено, що у тварин дослідної групи, яким було проведено імплантацію у стегову кістку сталевих імплантатів із алмазоподібним вуглецевим покриттям, ступінь метаболічних порушень була менш вираженою порівняно з контрольною групою, яким вводили імплантати без покриття.

Перспективи подальших досліджень. Планається вивчення біохімічних маркерів крові у експериментальних щурів для оцінки впливу сталевих імплантатів з алмазоподібним вуглецевим покриттям на регенеративні процеси у кістковій тканині.

References

1. Komarov MP. *Zamishchennya defektiv dovhykh kistok shtuchnymy implantatamy na osnovi vuhletsyu (eksperymental'ne doslidzhennya z klinichnoyu aprobatsiyeyu)*. Abstr. PhDr. (Med.). Kharkiv; 2008. 17 p. [Ukrainian]
2. Siddiqui HA, Pickering KL, Mucalo MR. A Review on the Use of Hydroxyapatite-Carbonaceous Structure Composites in Bone Replacement Materials for Strengthening Purposes. *Materials (Basel)*. 2018 Sep 24; 11(10): Pii: E1813. PMID: 30249999. PMCID: PMC6212993. Doi: 10.3390/ma11101813
3. Elangomannan S, Louis K, Dharmaraj BM, Kandasamy VS, Soundarapandian K, Gopi D. Carbon Nanofiber / Polycaprolactone/ Mineralized Hydroxyapatite Nanofibrous Scaffolds for Potential Orthopedic Applications. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017 Feb 22; 9(7): 6342-55. PMID: 28128919. Doi: 10.1021/acsami.6b13058
4. Potapchuk AM, Kryvanych VM. Vplyv struktury poverkhni implantativ na protsesy osteointehratsiyi (ohlyad literatury). *Innovatsiyi v stomatolohiyi*. 2015; 1: 82–8. [Ukrainian]
5. Tyazhelov AA, Mikhaylov SR, Subbota IA, Rami MA, Abu Khamdi Samara. Biomekhanicheskiye issledovaniya mekhanicheskikh svoystv zhestkoy i uprugostabil'noy modeley osteosinteza. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 2003; 2: 61–6. [Russian]
6. Kutsevlyak VI, Starikova SL. Primeneniye fibroosteo-integrirovannykh subperiostal'nykh implantatov pri atrofii al'veol'yarnogo otrostka verkhney chelyusti. *Visnik stomatologii*. 2015; 2: 71–4. [Russian]
7. Goryachkovskiy AM. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike*. Odessa: Ekologiya; 2005. 616 p. [Russian]
8. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. Per s angl S Glants. M: Praktika; 1998. 459 p. [Russian]
9. Malyshkina SV, Vyshnyakova IV, Poshelok DM. Metodolohichnyy pidkhid do vyvchennya medyko-biolohichnykh efektyv shtuchnykh biomaterialiv dlya kistkovykh implantativ. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2011; 1(87): 166–73. [Ukrainian]
10. Filipenko VA, Batura IO, Andryeyev AA, Marushchak OP. Reheneratsiya kistkovoyi tkanyny za umov implantatsiyi sapfiru z tytanovym pokryttyam. *Ortopediya, travmatolohiya y protezirovanye*. 2014; 3: 24–9. [Ukrainian] doi: 10.15674/0030-59872014324-29

УДК 617.3:57.1-57.084.1

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ
СТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ С АЛМАЗОПОДОБНЫМ УГЛЕРОДНЫМ ПОКРЫТИЕМ
В БЕДРЕННУЮ КОСТЬ КРЫСАМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Макаров В. Б., Морозенко Д. В., Глебова Е. В.

Резюме. На сегодня углеродные композитные материалы давно и эффективно используются в медицинской практике, что делает актуальным направление исследований по токсичности стальных имплантатов с алмазоподобным углеродом покрытием.

Цель исследования – провести оценку токсического воздействия имплантатов с алмазоподобным углеродным покрытием на организм экспериментальных крыс в разные сроки наблюдения по результатам биохимического исследования крови.

Исследование выполнено на 61 крысы-самцы, из них 5 – интактные животные, и 2 группы крыс по 28 животных в каждой (1 группа – контрольная, 2 группа – опытная) в возрасте 5–6 месяцев, масса тела –

300–400 граммов. Животным контрольной группы вводили в дистальный метафиз левой бедренной кости стальной имплантат без алмазоподобного углеродного покрытия, животным опытной группы – с покрытием. Кровь для исследования отбиралась у животных после декапитации на 7, 14, 30 и 90 сутки после имплантации. Согласно результатам биохимических исследований крови крыс контрольной группы в динамике после введения в бедренную кость стальных имплантатов без алмазоподобного углеродного покрытия было установлено, что на 7 сутки содержание глюкозы был выше на 24,5%, креатинина – снижено на 11,5% на 7 и 14 сутки после имплантации, на 30 сутки – повышено на 26,2%; активность АлАТ на 7 сутки наблюдения увеличилась на 16,9%, АсАТ – была повышенной на 7 и 14 сутки на 40,1% и 35,0% соответственно по сравнению с показателями у интактных крыс. У крыс опытной группы после имплантации содержание глюкозы в крови было увеличено на 28,3%, содержание креатинина было снижено на 30,0% только через 7 дней после имплантации, активность печеночных ферментов АлАТ и АсАТ в опытной группе крыс была почти без изменений, только на 7 сутки после имплантации наблюдалось повышение активности АлАТ на 6,2% по сравнению с показателем у интактных крыс. В результате было установлено, что у животных опытной группы степень метаболических нарушений была менее выраженной по сравнению с контрольной группой, которой вводили имплантаты без покрытия.

Ключевые слова: стальные имплантаты, бедренная кость, крысы, алмазоподобное углеродное покрытие, токсичность.

UDC 617.3:57.1-57.084.1

Clinical and Biochemical Evaluation of the Toxicity of Steel Implants with Diamond-Like Carbon Coating after Introduction into the Femur of the Rats in the Experiment

Makarov V. B., Morozenko D. V., Glibova K. V.

Abstract. Carbon composite materials have long and effectively been used in medical practice, which makes the direction of research on the toxicity of steel implants with diamond-like coatings topical.

The purpose of the study was to assess the toxic effects of implants with diamond-like coatings on the body of experimental rats at different monitoring times based on the results of biochemical blood tests.

Material and methods. The study was performed on 61 male rats; five of them were intact animals. There were also 2 groups of rats (control and experimental), 28 animals in each group. The age of animals at the beginning of the experiment was 5-6 months; the body weight was 300-400 grams. All studies were conducted in compliance with the relevant bioethical requirements in relation to experimental animals. Testing in vivo of steel implants with diamond-like carbon coatings was carried out using an experimental model that created forward lateral access to the distal metaphysis of the left femur. Animals of the control group were inserted a steel implant without a diamond-like carbon coating into the femur, and animals of the experimental group were inserted a steel implant with a coating. Blood for research was selected from animals after decapitation at 7, 14, 30, and 90 days after implantation, serum was prepared from the blood by centrifugation. In blood serum of rats, glucose, total protein, urea, creatinine, ALT and AST activity and total bilirubin content were also determined.

Results and conclusions. According to the results of biochemical studies of blood of rats in the control group in the dynamics after the insertion of steel implants without diamond-like carbon coating in the femoral bone, it was found that the glucose content was higher by 24.5% on the 7th day, creatinine decreased by 11.5% on the 7th and 14th days after implantation and increased by 26.2% on the 30th day; ALT activity increased by 16.9% on the 7th day of observation, AST increased by 40.1% and 35.0% on the 7th and 14th days, respectively, compared with those in intact rats. The experimental group rats in dynamics after the insertion of steel implants with diamond-like carbon coating in the femur had the increased glucose content by 28.3%, and the reduced creatinine content by 30.0% on the 7th day after implantation; activity of the liver enzymes ALT and AST in the experimental group of rats was almost unchanged. There was an increase in ALT activity by 6.2% on the 7th day after implantation compared with intact rats.

Conclusions. The obtained results showed that in animals of the experimental group the degree of metabolic disturbances was less pronounced compared with the control group, which were inserted implants without coating.

Keywords: steel implants, femur, rats, diamond-like carbon coating, toxicity.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.05.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування