



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

В.П. Терещенко¹, П.М. Ларионов¹, И.А. Кирилова¹, М.А. Садовой¹, Е.В. Мамонова²

¹Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна

²Инновационный медико-технологический центр, Новосибирск

Тканевая инженерия костной ткани ищет альтернативное решение вопроса скелетных увечий. В основе метода лежит создание тканеинженерного эквивалента костной ткани с помощью мультипотентных клеток, матриц-носителей этих клеток и остеогенных факторов. Процесс создания тканеинженерного аналога костной ткани начинается с производства матрицы для культивирования клеток. В статье выполнен обзор наиболее перспективных материалов и методов, используемых для изготовления клеточных матриц. Современные технологии создания клеточных матриц стремятся имитировать структуру естественного внеклеточного матрикса кости на микро- и наноуровнях. Современные материалы, применяемые для создания клеточных матриц, повторяют группы веществ, составляющих естественный внеклеточный матрикс кости. Имитирование естественного состава и строения необходимо для создания оптимальных условий для жизнедеятельности клеток на конструкции, а также для создания выгодных физико-механических характеристик матрицы.

Ключевые слова: тканевая инженерия костной ткани, клеточная матрица, электроспиннинг, 3D-печать, синтетические биodeградируемые полимеры, соединения естественного внеклеточного матрикса кости, сигнальные молекулы.

Для цитирования: Терещенко В.П., Ларионов П.М., Кирилова И.А., Садовой М.А., Мамонова Е.В. Материалы и методы тканевой инженерии костной ткани // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. №1. С. 72–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.1.72-81>.

MATERIALS AND METHODS OF BONE TISSUE ENGINEERING
V.P. Tereshchenko, P.M. Larionov, I.A. Kirilova, M.A. Sadovoy,
E.V. Mamonova

The bone tissue engineering seeks alternative solution to the problem of skeletal injuries. Creation of a tissue-engineered equivalent of a bone tissue using multipotent cells, matrixes carriers of these cells and osteogenic factors is the cornerstone of this method. The process of creation of tissue-engineered bone analog begins with the production of a matrix for cell cultivation. The paper presents the review of the most promising materials and methods used for production of cellular matrices. The modern materials used in creation of cellular matrices replicate the groups of substances composing the natural extracellular bone matrix. Modern technologies of creation of cellular matrices seek to imitate a structure of natural extracellular bone matrix at the micro- and nano-levels. Simulating natural composition and structure is necessary to create optimum conditions for cell activity on a device, as well for creation of favorable physic-mechanical properties of the matrix.

Key Words: bone tissue engineering, cellular matrix, electrospinning, 3D printing, synthetic biodegradable polymers, compounds of natural extracellular bone matrix, signaling molecules.

Please cite this paper as: Tereshchenko VP, Larionov PM, Kirilova IA, Sadovoy MA, Mamonova EV. Materials and methods of bone tissue engineering. Hir. Pozvonoc. 2016;13(1):72–81. In Russian. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.1.72-81>.

По данным Всемирной организации здравоохранения [5], ежегодно в мире происходит около 50 млн несмертельных травм, приводящих к проблемам опорно-двигательного аппарата и служащих причинами инвалидности. В России около 16 % костных травм лечится оперативным путем, то есть путем имплантации в организм металлоконструкций [4] или костно-пластических материалов [2]. Такой подход связан с неудобствами для больного, длителен по времени, а главное – не гарантирует положительного результата. Так, причиной ложного

сустава, по сути дефекта кости, в 42 % случаев является дефект хирургического вмешательства [1].

Регенеративная медицина предлагает метод альтернативной имплантации металла в организм. Главным преимуществом предлагаемого подхода является теоретическая возможность полного восстановления анатомической целостности кости. Основой метода являются три составляющие: мультипотентные клетки, остеогенные факторы, способные направить клетки по костному пути развития, и матрица – носитель и подложка клеток.

На данный момент известно, что для культивирования клеток лучше всего подходят подложки, имитирующие натуральный внеклеточный матрикс кости [18]. Таким образом, ученые столкнулись с проблемой создания матриц с поверхностью, структурированной на микро- и наноуровнях, подобно естественному внеклеточному матриксу. Помимо этого, к матрицам выдвигается еще ряд требований, обусловленных необходимостью выполнения функций замещаемых ими органов, а также свойств, позволяющих использовать

их при имплантации в живой организм. К этим требованиям относятся механическая прочность, чтобы, например, выполнять опорную функцию кости, высокая пористость для обеспечения поступления питательных веществ к клеткам, биореактивность для взаимодействия с клетками, биodeградируемость, чтобы иметь возможность замещения конструкции натуральными тканями.

Описанные требования к матрицам для культивирования клеток можно удовлетворить сочетанием при их создании различных материалов и методов.

Цель исследования – анализ материалов и методов, применяемых для создания клеточных матриц в тканевой инженерии костной ткани, для решения вопроса о применении наиболее перспективных в последующих экспериментах.

Методы, применяемые для создания клеточных матриц в тканевой инженерии костной ткани

Размер большинства клеток колеблется от 2 до 120 мкм. В последних исследованиях показано, что наилучшие условия для жизнедеятельности клеток создаются, когда размеры структур подложки сопоставимы с размерами самих клеток [15]. Таким образом, метод создания матриц для культивирования клеток должен обеспечивать возможность структурирования конечного продукта на нано- и микроуровнях и возможность использования материалов наиболее пригодных для создания аналога костной ткани.

Среди аппаратных методов, способных выполнить поставленную задачу, можно выделить электроспиннинг, импринт-литографию и 3D-печать.

Электроспиннинг. Аппарат электроспиннинга состоит из иглы, через которую подается раствор полимера, и из коллектора, куда собирается выпущенная из иглы струя полимера. Все составляющие аппарата (игла, струя, коллектор) являются элемента-

ми одной электрической цепи. Сутью процесса электроспиннинга является преодоление напряжением электрического поля сил поверхностного натяжения раствора полимера на конце иглы. По мере роста напряжения электрического поля на конце иглы сначала образуется конус Тейлора – конусообразная капля полимера. Как только напряжения достаточно, с верхушки конуса в направлении коллектора устремляется струя полимера, диаметр которой зависит от множества условий. Находясь в воздухе, часть растворителя испаряется, и на коллекторе собирается более чистый полимер в виде хаотично или направленно уложенных фибрилл (рис. 1).

Данный метод не только технически прост, но и имеет ряд преимуществ. Так, для электроспиннинга показана возможность использования практически любых материалов при синтезе. Среди них синтетические биоразлагаемые полимеры: полилактид-когликоид [11], полиэтиленоксид [36], поликапролактон [19], полилактид [57], белки естественного внеклеточного матрикса – хитозан [47], коллаген I типа [54], желатин [19], эла-

стин [6], неорганические соединения внеклеточного матрикса кости – β -трикальцийфосфат [45], гидроксиапатит [72], а также углеродные нанотрубки [71]. Основным вопросом остается выбор универсального нетоксичного растворителя для заготовки композитных растворов, которые в дальнейшем подвергнутся процессу электроспиннинга.

С помощью электроспиннинга возможно структурирование матриц на нано- и микроуровнях [67], а также создание как параллельных, так и разнонаправленных фибрилл, даже в одной конструкции [26].

Отдельного внимания заслуживает работа ученых из Южной Кореи [28], которые методом электроспиннинга создали объемную 3D-конструкцию. Для сравнения – в упомянутых выше работах были получены 3D-структурированные пленки.

Таким образом, возможно применение электроспиннинга для получения композитных объемных конструкций, структурированных на микро- и наноуровнях. Недостаток метода заключается в том, что физико-механические свойства, полученных на электро-

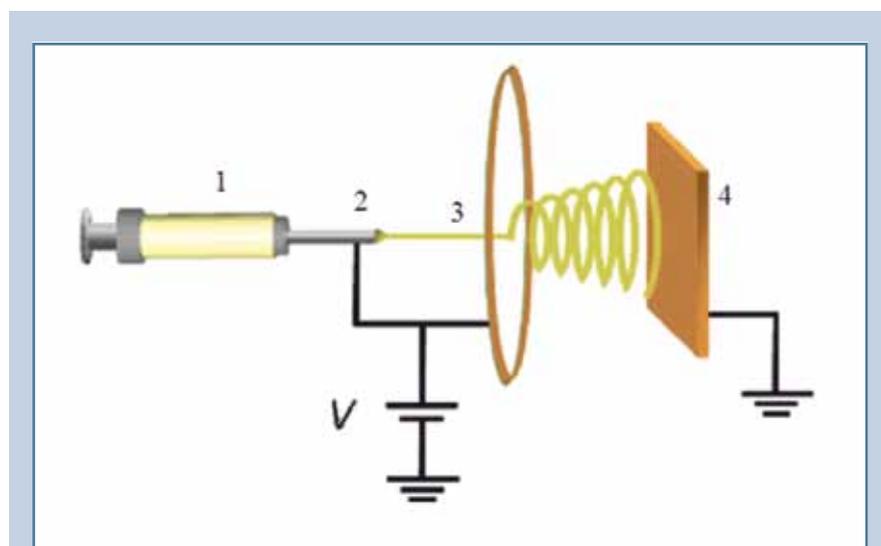


Рис. 1

Схематичное изображение процесса электроспиннинга [45]: 1 – шприц с раствором полимера; 2 – игла и образующийся на ней конус Тейлора; 3 – струя раствора полимера; 4 – приемный коллектор

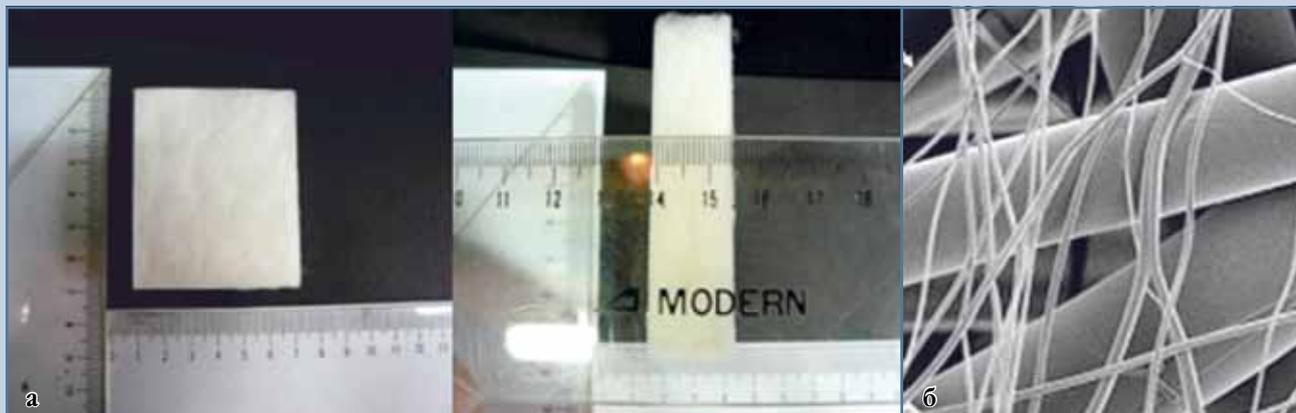


Рис. 2

Пример матрицы, произведенной методом электроспиннинга [28]: а – макровид препарата; б – микроструктура препарата

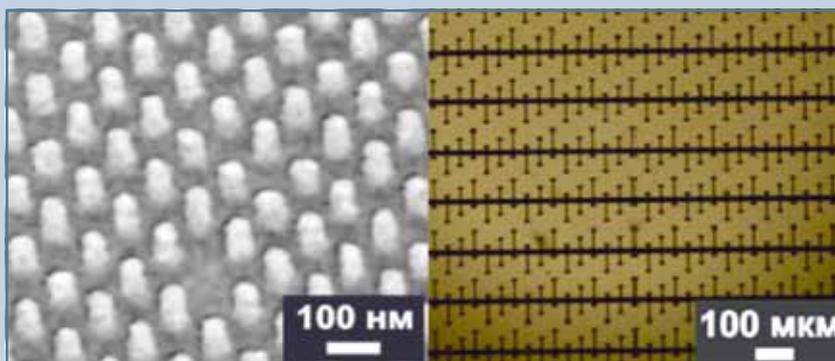


Рис. 3

Примеры матриц, сформированных методом импринт-литографии: матрицы представляют собой пленки с произвольно структурированной поверхностью [3]

спиннинге конструкций, не достигают прочностных характеристик, выдвигаемых к тканеинженерному аналогу костной ткани. По-видимому, данное обстоятельство связано именно с фибриллярной структурой клеточных матриц, полученных на электроспиннинге (рис. 2).

Импринт-литография. Импринт-литография заключается в нанесении отпечатка штампом произвольной формы на пленку из желаемого материала. Данный метод позволяет быстро получать большое количество плоских клеточных матриц с 3D-структурированной поверхностью (рис. 3).

При комбинировании множества подобных пленок возможно получение объемной конструкции. Разрешение метода начинается от десятков нанометров. Наносимый штампом отпечаток может быть практически любой формы, что крайне выгодно при имитировании микроархитектоники костной ткани.

Показана возможность использования полилактида и поликапролактона для получения клеточных матриц методом импринт-литографии и возможность применения данных матриц для культивирования клеток [3, 40].

В связи со сложностью формирования достаточно объемных конструкций из структурированных пленок,

а также с отсутствием данных о возможности применения композитных материалов импринт-литография не получила широкого распространения при производстве тканеинженерного аналога костной ткани.

3D-печать. В то время как микроархитектоника матриц, созданных с помощью электроспиннинга и импринт-литографии, поддается контролю, их макроархитектоника ограничена методом создания и в большинстве случаев представлена пленкой.

3D-печать, обеспечивая достаточно полно контроль за макроархитектоникой конечной конструкции, способна создавать персонафицированные матрицы с помощью компьютерных методов визуализации – МСКТ и МРТ. Таким образом, с появлением 3D-печати появилась возможность контроля строения матриц на макро- и микроуровнях.

Обычно процесс 3D-печати включает следующие шаги: создание компьютерной 3D-модели с заданной микро- и макроархитектоникой, перенос модели на аппарат 3D-печати, сама печать.

Существует несколько технологий 3D-печати, которые отличаются методами создания конструкции и материалами, используемыми для производства. Некоторые из них будут описаны ниже более подробно. Примеры

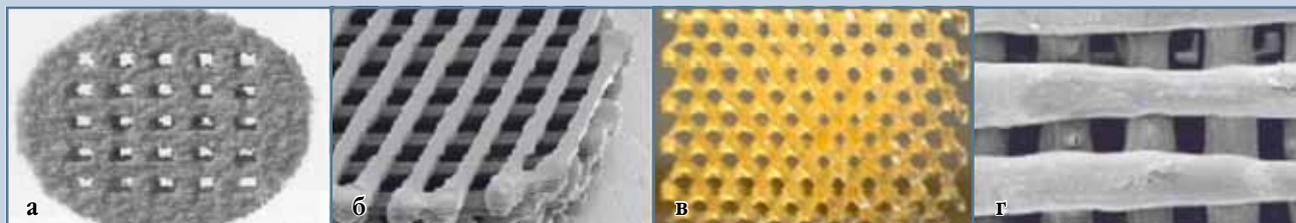


Рис. 4

Матрицы, сформированные посредством 3D-печати [23, 36, 61, 65]: а – склеивание порошкового материала; б – экструзионный метод; в – стереолитография; г – биоплоттинг

матриц, сформированных методами 3D-печати, представлены на рис. 4.

Склеивание порошкового материала. Суть метода заключается в нанесении клеящего раствора на слой порошка только в местах проекции будущей конструкции. После нанесения одного слоя сверху насыпают новый слой порошка, который также подвергается склеиванию лишь в местах проекции будущей фигуры. Так, слой за слоем создается склеенная конструкция, окруженная несклеенным порошком.

Данная технология имеет разрешение 300 мкм. Одним из ее преимуществ является возможность создания крупных соединяющихся пор, что способствует инфильтрации конструкции клетками [29]. Сам процесс происходит при комнатной температуре, что делает возможным добавление в конструкцию биологических агентов, например, белков [65].

В качестве порошка использовали синтетические полимеры поликапролактон, полилактид, полилактид-ко-гликолид с органическим растворителем как клеящим материалом [29, 65, 70], а также желатин и декстран с водой как клеящим материалом [31, 58].

В качестве порошка для данного метода широкое распространение получил гидроксиапатит. При добавлении к гидроксиапатиту порогена и склеивании его синтетическим полимером возможно создание керамики с пористостью до 90 %. Такие конструкции демонстрируют выра-

женные остеокондуктивные свойства [60].

Достоинством метода является возможность использования широкого спектра материалов, недостатком – низкое разрешение печати.

Экструзионная технология. Экструзионные 3D-принтеры создают модель слой за слоем с помощью расплавленного термопластика. Главные критерии материалов для данного вида печати – температура плавления и реология расплавленного пластика.

С помощью данной технологии удается контролировать размеры элементов в слое, расстояние между элементами, а также толщину слоя. Это позволяет создавать конструкции с заданным размером пор, соединения между порами и желаемой микроархитектоникой.

Ключевое достоинство метода заключается в возможности создания структур с достаточно высокой пористостью без потери достаточной механической прочности. Сложность метода состоит в необходимости нагрева материалов до температуры плавления, что делает невозможным применение целых классов материалов, нестабильных при нагревании, например, белков.

Наибольшее распространение для печати биосовместимых объектов с помощью данной технологии получил поликапролактон в связи с низкой температурой плавления (около 60 °С) и высокой термической стабильностью [69]. Печать с помощью полилактида-ко-гликолида

более затруднительна, поскольку для получения необходимой реологии расплавленного полимера необходима температура в 110–140 °С [27]. Для получения композитных материалов с помощью данного метода показана возможность добавления в конструкцию коллагена [68], трикальций-фосфатов [61], гидроксиапатита [27] и желатина [62].

Стереолитография. Основа метода заключается в полимеризации фотополимера с помощью ультрафиолета. Слой создается, когда проектор засвечивает ванну с фотополимером лишь в местах проекции будущей фигуры. Далее опора опускается и засвечивается новый слой. В конце готовый объект остается в окружении неполимеризованного раствора фотополимера.

На данный момент метод достиг высокого разрешения печати (около 1,2 мкм), что позволяет создавать объекты с крайне сложной внутренней микроархитектоникой.

Недостатком метода является небольшое количество биосовместимых фотополимеров, возможных к применению. Показана возможность применения полипропиленфумарата и диэтилфумарата для создания 3D-клеточных матриц [14, 36]. Однако механические свойства полученных конструкций оказались недостаточными для их использования в нуждах тканевой инженерии костной ткани.

В более поздних исследованиях доказана возможность использования поликапролактона и полилакти-

да при стереолитографии, примечательно, что в жидком фотополимере заранее размешивали живые клетки для инкапсуляции их в матрицу [17, 46], что можно назвать биопечатью. Возможно добавление многих адъювантов в раствор фотополимеров, например костного морфогенетического белка (BMP) [34].

3D-плоттинг (биооплоттинг). Данная технология основана на инъекции раствора из шприца в жидкий приемный коллектор, плотность которого совпадает с плотностью раствора в шприце. Коллектор может содержать и полимеризующие вещества. Процесс может быть выполнен как при комнатной температуре, так и при повышенной. Данный метод особенно подходит для создания мягких матриц из гидрогелей.

Первыми в данной технологии были использованы натуральные полимеры, такие, как агар, желатин, полимеризующим веществом для которых выступал Ca^{2+} [42, 53].

Преимуществами метода являются возможность использования большого количества биосовместимых материалов и низкая температура процесса. Недостатки заключаются в невозможности создания достаточно твердых конструкций в связи с использованием гидрогелей, а следовательно, и в невозможности формирования сложной микроархитектоники конструкций. Разрешение метода находится в районе 400 мкм [23].

Биоплоттинг повторяет данный метод, но к растворам полимеров также добавляют суспензии клеток, например, в альгинатовом геле. Данная технология позволяет достичь равномерного распределения клеток и сигнальных молекул в конструкции, что особенно важно для дальнейшего формирования ткани.

Биоплоттинг может быть использован с полилактидом-ко-гликолидом [39], трикальцийфосфатами, хитозаном [39], гидроксиапатитом [32], коллагеном [49], поликапролактоном [33]. Следует отметить, что в перечисленных работах наблюдается сохранение жизнеспособности клеток, про-

шедших через процесс биопечати, вне зависимости от вида использованного материала.

Сочетание методов. Следует отметить перспективность сочетания различных методов, таких, как электроспиннинг и 3D-печать при производстве одной конструкции [52]. Данный подход целесообразен в связи со сложным строением кости как органа, который содержит не только костную ткань, но и надкостницу, эндост, нервы, сосуды, костный мозг. Для воссоздания столь сложной структуры, вероятно, понадобятся как объемные конструкции, полученные методами 3D-печати, так и пленки со структурированной поверхностью, произведенные путем электроспиннинга и (или) импринт-литографии.

Каждый из представленных методов имеет как достоинства, так и недостатки. Развитие технологий 3D-печати необходимо для повышения разрешения, усложнения форм и увеличения прочности получаемых конструкций. Таким путем станет возможно создание образца, наиболее эффективно имитирующего естественный внеклеточный матрикс, физико-механические свойства которого пока не достигнуты.

Материалы, применяемые в тканевой инженерии костной ткани

Кость является твердым органом, состоящим из костной ткани, костного мозга, эндоста, периоста, хряща, нервов и кровеносных сосудов. Состав и строение кости напрямую

зависят от ее локализации, прилагаемой нагрузки, возраста и пола индивида, а также заболеваний, которые он мог перенести. Являясь композитной структурой, кость на 60–70 % состоит из минеральной фазы, на 5–10 % из воды, оставшуюся часть занимает органический матрикс из коллагена и других белков.

Минеральная фаза кости состоит из кальцийфосфата – гидроксиапатита, представленного в виде нанокристаллов размером от 25 до 50 нм. До 90 % органической фазы костной ткани представлено коллагеном I типа в виде тяжей, толщина которых исчисляется в нанометрах.

Именно такое композитное строение обеспечивает уникальные физико-механические свойства кости – прочность и эластичность. Характеристика данных свойств приведена в табл. 1.

В аналитическом исследовании от 2015 г. с помощью электронного поиска были изучены 1458 статей по тематике тканевой инженерии костной ткани за 2004–2013 гг. Результат показал, что наиболее часто при производстве клеточных матриц используют синтетические биодеградируемые полимеры, натуральные органические соединения, неорганические соединения естественного внеклеточного матрикса кости, сигнальные молекулы.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев ученые применяли именно комбинации описанных выше веществ, что соответствует принципу композитности натуральной костной ткани и обеспечивает выгодные биореактивные и физико-

Таблица 1

Физико-механические свойства компактной и губчатой кости [9, 30]

Свойства	Компактная кость	Губчатая кость
Предел прочности при растяжении, МПа	50–150	10–100
Прочность при сжатии, МПа	130–230	2–12
Модуль продольной упругости (модуль Юнга), ГПа	7,00–30,0	0,02–0,5
Растяжение до разрыва, %	1–3	5–7
Модуль сдвига, ГПа	3	3

механические свойства полученных конструкций [51].

Однако оптимальный состав клеточной матрицы для производства тканеинженерного аналога костной ткани все еще не определен. Свойства и функции перечисленных групп материалов будут рассмотрены ниже для решения вопроса о возможном к применению составе матриц.

Синтетические полимеры. Синтетические полимеры, по сравнению с другими материалами, обеспечивают огромную гибкость синтеза разнообразных конструкций и их модифицирования. Биоактивность этих полимеров очень мала, что позволяет устранить неблагоприятные воздействия на макроорганизм.

При производстве тканеинженерного аналога костной ткани наибольшее распространение получили полилактид в D- и L-хиральных формах [8, 46], полилактид-ко-гликолид с различным содержанием кополимеров [28], поликапролактон [17], полипропилен-фумарат [14], полиэтиленгликоль [59], полиэтиленоксид [55].

Все перечисленные полимеры отличаются по своим физико-механическим, химическим и биологическим свойствам. Характеристики основных из них представлены в табл. 2.

Синтетические полимеры используются как основа для матриц, в которую возможно добавление адъювантов, существенно изменяющих физико-механические свойства конструкций, а также поведение на них клеток. Постепенная биодеградация такой основы должна обеспечить возмож-

ность замещения конструкции естественной тканью организма.

Натуральные органические соединения. Целью добавления натуральных органических соединений к тканеинженерным матрицам является попытка наиболее приближенно имитировать состав натурального внеклеточного матрикса кости. В противоположность синтетическим полимерам, натуральные соединения являются биоактивными веществами, что положительно сказывается на адгезии, пролиферации и дифференцировке клеток на конструкциях.

На данный момент широкое распространение в тканевой инженерии костной ткани получили такие соединения, как хитозан [50], коллаген [16], желатин [19], эластин [10], шелк [37]. Хорошо изучено их влияние как на свойства конструкции, так и на поведение клеток.

В недавних исследованиях показана возможность применения минорных белков натуральной костной ткани, среди которых фибронектин и остеокальцин [64].

Натуральные соединения применяются в тканевой инженерии костной ткани как адъювантные вещества. Массовая доля их в конструкции обычно не превышает 10 %. Однако даже такого количества достаточно для существенного улучшения физико-механических свойств самой конструкции, а также для создания более выгодных условий для жизнедеятельности клеток по сравнению с чистыми синтетическими полимерами.

Кальцийфосфаты и другие неорганические соединения. Кальцийфосфаты являются семейством минералов, содержащих ионы Ca^{2+} и PO_4^{3-} . Данные соединения в большом количестве содержатся в натуральном внеклеточном матриксе кости, что обеспечивает его жесткость. Кальцийфосфаты, являясь биоактивным материалом, способствуют экспрессии генов, отвечающих за остеогенную дифференцировку клеток. Вдобавок показана возможность кумулирования в кальцийфосфатах различных сигнальных молекул, что придает материалу остеоиндуктивные свойства [56].

В тканевой инженерии костной ткани кальцийфосфаты используются как самостоятельное вещество, формирующее матрицу с различной пористостью, как адъювант к синтетическим полимерам с целью улучшения механических свойств конструкции, как модификатор поверхности для металлических изделий [21].

Наибольшее распространение в тканевой инженерии получили гидроксипатит [24], в том числе наногидроксипатит, β -трикальцийфосфат [10] и карбонат кальция [11]. Перечисленные вещества могут использоваться в тканеинженерных конструкциях в виде порошков, нанопорошков, цементов, покрытий.

Среди других неорганических соединений в тканевой инженерии широкое распространение получили соединения различных металлов: MgO, SrO, Au. Являясь естественными минорными соединениями костной ткани, данные материалы положительно

Таблица 2

Основные характеристики синтетических полимеров [43, 48, 66]

Полимеры	Прочность при сжатии/растяжении, МПа	Модуль Юнга, ГПа	Элонгация, %	Температура плавления, град.	Период биодеградации, мес.
Поли-L-лактид	28,0–2300,0	4,8	5–10	175	24–68
Поли-D-, L-лактид	29,0–150,0	1,9	3–10	165–180	12–16
Поликликоид	350,0–920,0	12,5	15–20	200	6–12
Полилактид-ко-гликолид (85/15)	41,4–55,2	2,0	3–10	–	5–6
Полилактид-ко-гликолид (50/50)	41,4–55,2	2,0	3–10	–	1–2
Поликапролактон	23,0	0,4	300–500	57	>24

вливают на пролиферацию и дифференцировку клеток в конструкциях, предположительно за счет возникновения электромагнитных стимулов. Для золотых наночастиц показаны различные эффекты на культуры клеток в зависимости от валентности металла [12, 38].

Показано положительное влияние неметаллов на жизнедеятельность клеток в культуре. С данными целями были исследованы Si [41] и В [22]. Оба вещества показали положительное влияние на адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток. Остеоиндуктивные свойства бора оказались крайне высокими.

Сигнальные молекулы. Сигнальные молекулы являются веществами, регулирующими в организме процессы на клеточном уровне. Таким образом, добавление таких материалов в биодеградирующие матрицы для тканевой инженерии костной ткани способно направить клетки по костному пути развития и усилить их адгезию и пролиферацию.

В тканевой инженерии костной ткани наиболее распространение получили белки семейства BMP. BMP ответственны за пролиферацию хондро- и остеоцитов, увеличивают продукцию этими клетками внеклеточного матрикса. BMP поддерживают дифференцирование стволовых клеток по остеогенному пути. BMP 2, 4, 7 вызывают наработку внеклеточного матрикса *in vitro*. BMP 1–3 увеличивают выработку клетками коллагена I типа и остеокальцина. Исследования с заключением BMP в биодеградирующую матрицу показали, что добавление данной сигнальной молекулы вызывает образование костной ткани внутри конструкции [7, 20, 34, 35].

Факторы роста фибробластов (FGF) стимулируют пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток, остеобластов и хондробластов. FGF способствуют образованию различных тканей в связи с их ангиогенным потенциалом. FGF-2 – наиболее изученный цитокин в тканевой инженерии костной ткани [7].

Инсулиноподобные факторы роста (IGF) способствуют пролиферации хондро- и остеобластов, стимулируют секрецию естественного внеклеточного матрикса обоими типами клеток. IGF вызывает синтез коллагена и минерализацию внеклеточного матрикса в костной ткани [44].

Факторы роста, полученные из тромбоцитов (PDGF), усиливают пролиферацию хондро- и остеобластов. Однако имеют дозозависимый эффект. Так, при определенных концентрациях их эффект носит резорбтивный характер по отношению к костной ткани. PDGF действует как митотический фактор в отношении остеобластов и других типов клеток [25].

Трансформирующий фактор роста- β (TGFs- β) вызывает дифференцирование мезенхимальных стволовых клеток в хондроциты, оказывает положительное влияние на пролиферацию хондро- и остеобластов. Как и PDGF, в определенных концентрациях может оказывать резорбтивное действие на костную ткань, что связано с его ролью в регуляциях процессов образования и резорбции костной ткани [13].

RGD-белки, содержащие в себе последовательность «аргинин – глицин – аспарагиновая кислота», являются белками клеточной адгезии и вызывают прикрепление к себе остеобластов и дальнейший остеогенез. Добавление RGD-белков в конструкцию существенно повышает адгезию, пролиферацию клеток, способствуют их дифференцировке по остеогенному пути [63].

Таким образом, сигнальные молекулы, являясь высокобиоактивными естественными соединениями, оказывают сильнейшее влияние на жизнедеятельность клеток на матрицах. Однако их воздействие на физико-механические свойства конструкции настолько малы, что не берутся учеными в расчет.

Заключение

На сегодняшний день технологии тканевой инженерии костной тка-

ни позволяют создавать клеточные матрицы, достаточно приближенные по своей структуре и составу к натуральному внеклеточному матриксу кости, что обеспечивает благоприятные условия для адгезии, пролиферации и дифференцировке клеток различных линий.

Из методов создания клеточных матриц в тканевой инженерии костной ткани следует выделить стремительно развивающуюся технологию 3D-печати, которая обеспечивает полный контроль над макро- и микроархитектоникой конечной продукции. Данная технология показывает многообещающие результаты при использовании множества материалов, а также при культивировании различных клеточных линий на полурасщепленных конструкциях. Уровень развития 3D-печати уже сегодня позволяет достаточно точно имитировать строение натурального внеклеточного матрикса кости. В связи с чем целесообразно использовать именно 3D-печать при производстве тканевой инженерного аналога костной ткани. Однако в попытке воссоздания кости как органа, с ее сосудами, нервами и надкостницей, вероятно, придется применять сочетание различных методов, таких, как электроспиннинг, импринт-литография и 3D-печать, с интро- или постпроцессинговым объединением полученных клеточных матриц.

Группы материалов, используемых в тканевой инженерии костной ткани, повторяют группы веществ, содержащихся в натуральном внеклеточном матриксе кости. Такой подход поможет обеспечить выгодные физико-механические свойства конечных клеточных матриц, а также создаст оптимальные условия для адгезии, пролиферации и дифференцировки клеточных элементов внутри конструкции. Биодеградация применяемых материалов поможет обеспечить выполнение главной задачи тканевой инженерии костной ткани – возможность замещения конструкций естественными тканями организма, что приведет к восстановлению

исходной анатомической целостности кости. При производстве тканеинженерного аналога костной ткани целесообразно использовать композитные составы для клеточных матриц, включающие в себя синтетические биодеградируемые полимеры, натуральные

органические соединения, неорганические соединения естественного внеклеточного матрикса кости и сигнальные молекулы.

Из-за большого количества разработанных материалов и методов, возможных к применению на данный

момент, дальнейшее производство должно двигаться по пути тщательной отработки протоколов создания готовой продукции, содержание которых будет зависеть от конкретного создаваемого вида конструкций.

Литература/References

1. Военная травматология и ортопедия. / Под ред. проф. В.М. Шаповалова. СПб., 2004. [Military Traumatology and Orthopaedics. Ed. by prof. V.M. Shapovalov. St. Petersburg, 2004. In Russian].
2. Кирилова И.А., Подорожная В.Т., Легостаева Е.В., Шаркеев Ю.П., Уваркин П.В., Аронов А.М. Костно-пластические биоматериалы и их физико-механические свойства // Хирургия позвоночника. 2010. № 1. С. 81–87. [Kirilova IA, Podorozhnaya VT, Legostaeva EV, Sharkeev YP, Uvarkin PV, Aronov AM. Osteoplastic biomaterials and their physical and mechanical properties. Hir. Pozvonoc. 2010;(1): 81–87. In Russian]. DOI: 10.14531/ss2010.1.81-87.
3. Ларионов П.М., Садовой М.А., Самохин А.Г., Рожнова О.М., Гусев А.Ф., Принц В.Я., Селезнев В.А., Голод С.В., Принц А.В., Корнеев И.А., Комонов А.И., Мамонова Е.В., Малютина Ю.Н., Батаев В.А. Создание тканеинженерного эквивалента костной ткани и перспективы его использования в травматологии и ортопедии // Хирургия позвоночника. 2014. № 3. С. 77–85. [Larionov PM, Sadovoy MA, Samokhin AG, Rozhnova OM, Gusev AF, Prinz VY, Seleznev VA, Golod SV, Prinz AV, Korneev IA, Komonov AI, Mamonova EV, Maljutina YN, Bataev VA. Creation of tissue-engineered living bone equivalent and prospects for its application in traumatology and orthopaedics. Hir. Pozvonoc. 2014;(3):77–85. In Russian]. DOI: http://dx.doi.org/10.14531/ss2014.3.77-85.
4. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные принципы и технологии остеосинтеза костей конечностей, таза и позвоночника». СПб., 2015. [Proceedings of the scientific-practical conference with international participation "Current Principles and Technologies of Osteosynthesis of Extremities, Pelvis and Spine". St. Petersburg, 2015. In Russian].
5. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/road_safety_report_20090615/ru/. [The official website of the World Health Organization [Electronic Resource]. URL: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/road_safety_report_20090615/ru/].
6. Annabi N, Fathi A, Mithieux SM, Martens P, Weiss AS, Dehghani F. The effect of elastin on chondrocyte adhesion and proliferation on poly (3-caprolactone)/elastin composites. Biomaterials. 2011;32:1517–1525. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.10.024.
7. Bai Y, Yin G, Huang Z, Liao X, Chen X, Yao Y, Pu X. Localized delivery of growth factors for angiogenesis and bone formation in tissue engineering. Int Immunopharmacol. 2013;16:214–223. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.04.001.
8. Balaji Raghavendran HR, Puvaneswary S, Talebian S, Murali MR, Naveen SV, Krishnamurthy G, McKean R, Kamarul T. A comparative study on in vitro osteogenic priming potential of electron spun scaffold PLLA/HA/Col, PLLA/ HA, and PLLA/ Col for tissue engineering application. PloS One. 2014;9:e104389. DOI: 10.1371/journal.pone.0104389.
9. Bandyopadhyay-Ghosh S. Bone as a collagen-hydroxyapatite composite and its repair. Trends Biomater Artif Organs. 2008;22:116–124.
10. Barenghi R, Beke S, Romano I, Gavazzo P, Farkas B, Vassali M, Brandi F, Scaglione M. Elastin-coated biodegradable photopolymer scaffolds for tissue engineering applications. BioMed Res Int. 2014;ID 624645. DOI: 10.1155/2014/624645.
11. Bohner M. Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. Materials Today. 2010; 13:24–30. DOI: 10.1016/S1369-7021(10)70014-6.
12. Bose S, Tarafder S, Banerjee SS, Davies NM, Bandyopadhyay A. Understanding in vivo response and mechanical property variation in MgO, SrO and SiO₂ doped β-TCP. Bone. 2011;48:1282–1290. DOI: 10.1016/j.bone.2011.03.685.
13. Bosetti M, Boccafoschi F, Leigheb M, Cannas MF. Effect of different growth factors on human osteoblasts activities: a possible application in bone regeneration for tissue engineering. Biomol Eng. 2007;24:613–618. DOI: 10.1016/j.bioeng.2007.08.019.
14. Choi JW, Wicker R, Lee SH, Choi KH, Ha CS, Chung I. Fabrication of 3D biocompatible/biodegradable micro-scaffolds using dynamic mask projection microstereolithography. J Mater Process Technol. 2009;209:5494-5503.
15. Dahlin RL, Kasper FK, Mikos AG. Polymeric nanofibers in tissue engineering. Tissue Eng Part B Rev. 2011;17:349–64. DOI: 10.1089/ten.TEB.2011.0238.
16. Deng C, Zhang P, Vulesevic B, Kuraitis D, Li F, Yang AF, Griffith M, Ruel M, Suuronen EJ. A collagen–chitosan hydrogel for endothelial differentiation and angiogenesis. Tissue Eng Part A. 2010;16:3099–3109. DOI: 10.1089/ten.tea.2009.0504.
17. Elomaa I, Teixeira S, Hakala R, Korhonen H, Grijpma DW, Seppala JV. Preparation of poly(ε-caprolactone)-based tissue engineering scaffolds by stereolithography. Acta Biomater. 2011;7:3850–3856. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.06.039.
18. Faghihi F, Baghaban Eslaminejad M. The effect of nano-scale topography on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014;158:5–16. DOI: 10.5507/bp.2013.013.
19. Gautam S, Dinda AK, Mishra NC. Fabrication and characterization of PCL/gelatin composite nanofibrous scaffold for tissue engineering applications by electrospinning method. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2013;33:1228–1235. DOI: 10.1016/j.msec.2012.
20. Grgurevic I, Macek B, Mercep M, Jelic M, Smoljanovic T, Erjavec I, Dumic-Cule I, Prgommet S, Durdevic D, Vnuk D, Lipar M, Stejskal M, Kufner V, Brkljacic J, Maticic D, Vukicevic S. Bone morphogenetic protein (BMP) 1–3 enhances bone repair. Biochem Biophys Res Commun. 2011;408:25–31. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.109.
21. Guda TI, Appleford M, Oh S, Ong JL. A cellular perspective to bioceramic scaffolds for bone tissue engineering: the state of the art. Curr Top Med Chem. 2008;8:290–299. DOI: 10.2174/156802608783790956.
22. Gumuderelioglu M, Tuncay EO, Kaynak G, Demirtas TT, Aydin ST, Hakki SS. Encapsulated boron as an osteoinductive agent for bone scaffolds. J Trace Elem Med Biol. 2015;31:120–8. DOI: 10.1016/j.jtemb.2015.03.008.
23. Haberstroh K, Ritter K, Kuschnierz J, Bormann KH, Kaps C, Carvalho C, Mulhaupt R, Sittinger M, Gellrich NC. Bone repair by cell-seeded 3D-bioplotting composite scaffolds made of collagen treated tricalciumphosphate or tricalciumphos-

- phate-chitosan-collagen hydrogel or PLGA in ovine critical-sized calvarial defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010;93:520–530. DOI: 10.1002/jbmb.31611.
24. **Haider A, Gupta KC, Kang IK.** PLGA/nHA hybrid nanofiber scaffold as a nanocargo carrier of insulin for accelerating bone tissue regeneration. *Nanoscale Res Lett.* 2014;9:314. DOI: 10.1186/1556-276X-9-314.
 25. **Kaigler D, Avila G, Wisner-Lynch L, Nevins ML, Nevins M, Rasperini G, Lynch SE, Giannobile WV.** Platelet-derived growth factor applications in periodontal and peri-implant bone regeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11:375–385. DOI: 10.1517/14712598.2011.554814.
 26. **Khandalavala K, Jiang J, Shuler FD, Xie J.** Electrospun nanofiber scaffolds with gradations in fiber organization. *J Vis Exp.* 2015;(98):e52626. DOI: 10.3791/52626.
 27. **Kim J, McBride S, Tellis B, Alvarez-Urena P, Song YH, Dean DD, Sylvia VL, Elgendy H, Ong J, Hollinger JO.** Rapid-prototyped PLGA/ β -TCP/hydroxyapatite nanocomposite scaffolds in a rabbit femoral defect model. *Biofabrication.* 2012;4:025003. DOI: 10.1088/1758-5082/4/2/025003.
 28. **Kim SJ, Jang DH, Park WH, Min B.** Fabrication and characterization of 3-dimensional PLGA nanofiber/microfiber composite scaffolds. *Polymer.* 2010;51:1320–1327. DOI: 10.1016/j.polymer.2010.01.025.
 29. **Kim SS, Utsunomiya H, Koski JA, Wu BM, Cima MJ, Sohn J, Mukai K, Griffith LG, Vacanti JP.** Survival and function of hepatocytes on a novel three-dimensional synthetic biodegradable polymer scaffold with an intrinsic network of channels. *Ann Surg.* 1998;228:8–13. DOI: 10.1097/0000658-199807000-00002.
 30. **Knudson D.** *Fundamentals of Biomechanics.* Springer, Boston, Mass, USA, 2007. DOI: 10.1007/978-0-387-49312-1.
 31. **Lam CX, Mo XM, Teoh SH, Huttmacher DW.** Scaffold development using 3D printing with a starch-based polymer. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2002;20:49–56. DOI: 10.1016/S0928-4931(02)00012-7.
 32. **Lee H, Kim Y, Kim S, Kim G.** Mineralized biomimetic collagen/alginate/silica composite scaffolds fabricated by a low-temperature bio-plotting process for hard tissue regeneration: fabrication, characterisation and in vitro cellular activities. *J Mater Chem B.* 2014;2:5785–5798. DOI: 10.1039/C4TB00931B.
 33. **Lee JS, Hong JM, Jung JW, Shim JH, Oh J-H, Cho DW.** 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration. *Biofabrication.* 2014;6:024103. DOI: 10.1088/1758-5082/6/2/024103.
 34. **Lee JW, Kang KS, Lee SH, Kim JY, Lee BK, Cho DW.** Bone regeneration using a microstereolithography-produced customized poly(propylene fumarate)/diethyl fumarate photopolymer 3D scaffold incorporating BMP-2 loaded PLGA microspheres. *Biomaterials.* 2011;32:744–752. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.09.035.
 35. **Lee JY, Choo JE, Choi YS, Suh JS, Lee SJ, Chung CP, Park YJ.** Osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells in self-assembled BMP-2 receptor-binding peptide-amphiphiles. *Biomaterials.* 2009;30:3532–3541. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.03.018.
 36. **Lee KW, Wang S, Fox BC, Ritman EL, Yaszemski MJ, Lu L.** Poly(propylene fumarate) bone tissue engineering scaffold fabrication using stereolithography: effects of resin formulations and laser parameters. *Biomacromolecules.* 2007;8:1077–1084. DOI: 10.1021/bm060834v.
 37. **Li C, Vepari C, Jin HJ, Kim HJ, Kaplan DL.** Electrospun silk-BMP-2 scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2006;27:3115–3124. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.022.
 38. **Li JJ, Kawazoe N, Chen G.** Gold nanoparticles with different charge and moiety induce differential cell response on mesenchymal stem cell osteogenesis. *Biomaterials.* 2015;54:226–236. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.001.
 39. **Lim TC, Chian KS, Leong KF.** Cryogenic prototyping of chitosan scaffolds with controlled micro and macro architecture and their effect on in vivo neo-vascularization and cellular infiltration. *J Biomed Mater Res A.* 2010;94:1303–1311. DOI: 10.1002/jbma.32747.
 40. **Lima MJ, Pirraco RP, Sousa RA, Neves NM, Marques AP, Bhattacharya M, Correlo VM, Reis RL.** Bottom-up approach to construct microfabricated multi-layer scaffolds for bone tissue engineering. *Biomed Microdevices.* 2014;16:69–78. DOI: 10.1007/s10544-013-9806-4.
 41. **Luo Z, Deng Y, Zhang R, Wang M, Bai Y, Zhao Q, Lyu Y, Wei J, Wei S.** Peptide-laden mesoporous silica nanoparticles with promoted bioactivity and osteodifferentiation ability for bone tissue engineering. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015;131:73–82. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.04.043.
 42. **Maher PS, Keatch RP, Donnelly K, Paxton JZ.** Formed 3D bio-scaffolds via rapid prototyping technology. *IFMBE Proceedings: 4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*, ed. by J. Vander Sloten; P. Verdonck; M. Nyssen; J. Hauelsen. Vol. 22. New York: Springer, 2009:2200–2204.
 43. **Maurus PB, Kaeding CC.** Bioabsorbable implant material review. *Oper Tech Sports Med.* 2004;12:158–160. DOI: 10.1053/j.otsm.2004.07.015.
 44. **McCarthy TL, Centrella M, Canalis E.** Insulin-like growth factor (IGF) and bone. *Connect Tissue Res.* 1989;20:277–282.
 45. **McCullen SD, Zhu Y, Bernacki SH, Narayan RJ, Pourdeyhimi B, Gorga RE, Lobo EG.** Electrospun composite poly(L-lactic acid)/tricalcium phosphate scaffolds induce proliferation and osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Biomed Mater.* 2009;4:035002. DOI: 10.1088/1748-6041/4/3/035002.
 46. **Melchels FP, Feijen J, Grijpma DW.** A poly(D, L-lactide) resin for the preparation of tissue engineering scaffolds by stereolithography. *Biomaterials.* 2009;30:3801–3809. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.03.055.
 47. **Meng ZX, Zheng W, Li L, Zheng Y.** Fabrication, characterization and in vitro drug release behavior of electrospun PLGA/chitosan nanofibrous scaffold. *Mater Chem Phys.* 2011;125:606–611. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2010.10.010.
 48. **Middleton JC, Tipton AJ.** Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials.* 2000;21:2335–2346. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00101-0.
 49. **Moon S, Hasan SK, Song YS, Xu F, Keles HO, Manzur F, Mikkilineni S, Hong JW, Nagatomi J, Haeggstrom E, Khademhosseini A, Demirci U.** Layer by layer three-dimensional tissue epitaxy by cell-laden hydrogel droplets. *Tissue Eng Part C Methods.* 2009;16:157–166. DOI: 10.1089/ten.TEC.2009.0179.
 50. **Moreau JL, Xu HH.** Mesenchymal stem cell proliferation and differentiation on an injectable calcium phosphate-chitosan composite scaffold. 2009;30:2675–2682. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.01.022.
 51. **Motamedian SR, Hosseinpour S, Ahsaie MG, Khojasteh A.** Smart scaffolds in bone tissue engineering: A systematic review of literature. *World J Stem Cells.* 2015;7:657–668. DOI: 10.4252/wjsc.v7.i3.657.
 52. **Nandakumar A, Barradas A, de Boer J, Moroni L, van Blitterswijk C, Habibovic P.** Combining technologies to create bioactive hybrid scaffolds for bone tissue engineering. *Biomater.* 2013;3:e23705. DOI: 10.4161/biom.23705.
 53. **Pataky K, Braschler T, Negro A, Renaud P, Lutolf MP, Brugger J.** Microdrop printing of hydrogel bioinks into 3d tissue-like geometries. *Adv Mater.* 2012;24:391–396. DOI: 10.1002/adma.201102800.
 54. **Phipps MC, Clem WC, Grunda JM, Clines GA, Bellis SL.** Increasing the pore sizes of bone-mimetic electrospun scaffolds comprised of polycaprolactone, collagen I and hydroxyapatite to enhance cell infiltration. *Biomaterials.* 2012;33:524–534. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.080.
 55. **Pilehrood MK, Dilamian M, Mirian M, Sadeghi-Aliabadi H, Maleknia L, Nounsiainen P, Harlin A.** Nanofibrous chitosan-polyethylene oxide engineered scaffolds: a comparative study between simulated structural characteristics and cells viability. *Biomed Res Int.* 2014;ID 438065. DOI: 10.1155/2014/438065.

56. **Samavedi S, Whittington AR, Goldstein AS.** Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and their influence on cell behavior. *Acta Biomater.* 2013;9:8037–8045. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.06.014.
57. **Schofer MD, Roessler PP, Schaefer J, Theisen C, Schlimme S, Heverhagen JT, Voelker M, Dersch R, Agarwal S, Fuchs-Winkelmann S, Paletta JR.** Electrospun PLLA nanofiber scaffolds and their use in combination with BMP-2 for reconstruction of bone defects. *PLoS ONE.* 2011;6:e25462. DOI: 10.1371/journal.pone.0025462.
58. **Seitz H, Rieder W, Irsen S, Leukers B, Tille C.** Three-dimensional printing of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005;74:782–788. DOI: 10.1002/jbm.b.30291.
59. **Serra T, Ortiz-Hernandez M, Engel E, Planell JA, Navarro M.** Relevance of PEG in PLA-based blends for tissue engineering 3D-printed scaffolds. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2014;38:55–62. DOI: 10.1016/j.msec.2014.01.003.
60. **Shanjani Y, De Croos JN, Pilliar RM, Kandel RA, Toyserkani E.** Solid freeform fabrication and characterization of porous calcium polyphosphate structures for tissue engineering purposes. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010;93:510–519. DOI: 10.1002/jbm.b.31610.
61. **Shim JH, Moon TS, Yun MJ, Jeon YC, Jeong CM, Cho DW, Huh JB.** Stimulation of healing within a rabbit calvarial defect by a PCL/PLGA scaffold blended with TCP using solid freeform fabrication technology. *J Mater Sci Mater Med.* 2012;23:2993–3002. DOI: 10.1007/s10856-012-4761-9.
62. **Van Bael S, Desmet T, Chai YC, Pyka G, Dubrue P, Kruth JP, Schrooten J.** In vitro cell-biological performance and structural characterization of selective laser sintered and plasma surface functionalized polycaprolactone scaffolds for bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2013;33:3404–3412. DOI: 10.1016/j.msec.2013.04.024.
63. **Venkatesan J, Bhatnagar I, Manivasagan P, Kang KH, Kim SK.** Alginate composites for bone tissue engineering: a review. *Int J Biol Macromol.* 2015;72:269–281. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.07.008.
64. **Won JE, Yun YR, Jang JH, Yang SH, Kim JH, Chrzanowski W, Wall IB, Knowles JC, Kim HW.** Multifunctional and stable bone mimic proteinaceous matrix for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2015;56:46–57. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.022.
65. **Wu BM, Borland SW, Giordano RA, Cima LG, Sachs EM, Cima MJ.** Solid freeform fabrication of drug delivery devices. *J Control Release.* 1996;40:77–87. DOI: 10.1016/0168-3659(95)00173-5.
66. **Wu S, Liu X, Yeung KW, Liu C, Yang X.** Biomimetic porous scaffolds for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng R Reports.* 2014;80:1–36. DOI:10.1016/j.mser.2014.04.001.
67. **Yang F, Murugan R, Wang S, Ramakrishna S.** Electrospinning of nano/micro scale poly(L-lactic acid) aligned fibers and their potential in neural tissue engineering. *Biomaterials.* 2005;26:2603–2610.
68. **Yen HJ, Tseng CS, Hsu SH, Tsai CL.** Evaluation of chondrocyte growth in the highly porous scaffolds made by fused deposition manufacturing (FDM) filled with type II collagen. *Biomed Microdevices.* 2009;11:615–624. DOI: 10.1007/s10544-008-9271-7.
69. **Zein I, Hutmacher DW, Tan KC, Teoh SH.** Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications. *Biomaterials.* 2002;23:1169–1185.
70. **Zeltinger J, Sherwood JK, Graham DA, Mueller R, Griffith LG.** Effect of pore size and void fraction on cellular adhesion, proliferation, and matrix deposition. *Tissue Eng.* 2001;7:557–572. DOI: 10.1089/107632701753213183.
71. **Zhang H, Chen Z.** Fabrication and characterization of electrospun PLGA/MWNTs/hydroxyapatite biocomposite scaffolds for bone tissue engineering. *J Bioactive Comp Polym.* 2010;25:241–255. DOI: 10.1177/0883911509359486.
72. **Zhou Y, Yao H, Wang J, Wang D, Liu Q, Li Z.** Greener synthesis of electrospun collagen/hydroxyapatite composite fibers with an excellent microstructure for bone tissue engineering. *Int J Nanomedicine.* 2015;10:3203–3215. DOI: 10.2147/IJNS79241.

Адрес для переписки:

Терещенко Валерий Павлович
630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, Новосибирский НИИТО,
tervp@ngs.ru

Address correspondence to:

Tereshchenko Valery Pavlovich,
NIITO, Frunze str., 17, Novosibirsk, 630091, Russia,
tervp@ngs.ru

Статья поступила в редакцию 24.08.20015

Валерий Павлович Терещенко, клинический ординатор; Петр Михайлович Ларионов, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник; Ирина Анатольевна Кирилова, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник; Михаил Анатольевич Садовой, д-р мед. наук, проф., директор, Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна; Екатерина Владимировна Мамонова, канд. эконом. наук, ген. директор, Инновационный медико-технологический центр, Новосибирск.

Valery Pavlovich Tereshchenko, resident physician; Pyotr Mikhailovich Larionov, MD, DMSc, Prof., chief researcher; Irina Anatolyevna Kirilova, MD, DMSc, leading researcher; Mikhail Anatolyevich Sadovoy, MD, DMSc, Prof., director, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsiyuan; Ekaterina Vladimirovna Mamonova, PhD in Economy, director-general, Innovation Medical Technology Center, Novosibirsk, Russia.