

© Чекишева Т.Н., 2019

DOI:10.31088/CEM2019.8.4.19-24

УДК 616.71-018-003.93:620.3

Наноматериалы и их роль в регенерации костной ткани

Т.Н. Чекишева

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Статья посвящена обзору и анализу научной литературы по вопросам морфологических преобразований костной ткани при применении наноматериалов в процессах репаративной регенерации. Дана характеристика небiodeградируемых и biodeградируемых материалов с учетом их преимуществ и недостатков для дальнейшего практического применения. Для снижения риска осложнений и времени восстановления костной ткани все чаще исследуются и применяются наноматериалы с biodeградируемыми свойствами в сочетании с донорскими клетками, биоактивными веществами или специализированные наночастицы для доставки лекарств и маркировки клеток. Намечена тенденция к замене литых имплантационных материалов на пористые трехмерные (3D) матрицы. Наличие пор определенного размера обеспечивает osteoconductivity материала, что является обязательным свойством для роста сосудов и проникновения osteoprogenitorных клеток внутрь имплантата. Nanoструктурированные материалы способствуют равномерному распределению osteoобластов вокруг костных trabeculae при их формировании, тем самым увеличивая объем восстанавливаемой костной ткани.

Ключевые слова: наноматериалы, наночастицы, кости, костная ткань, регенерация.

Для корреспонденции: Татьяна Николаевна Чекишева. E-mail:maksi726@mail.ru

Для цитирования: Чекишева Т.Н. Наноматериалы и их роль в регенерации костной ткани. Клиническая морфология. 2019;8(4):19–24. DOI:10.31088/CEM2019.8.4.19-24

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 27.09.2019. Получена после рецензирования 05.11.2019. Принята в печать 19.11.2019.

Nanomaterials and their role in bone tissue regeneration

T.N. Chekisheva

V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

The paper reviews the literature on the morphology of bone tissue when using nanomaterials for the purposes of reparative regeneration. Non-biodegradable and biodegradable materials are characterized regarding their benefits and drawbacks in further practical application. Biodegradable nanomaterials reducing the risk of complications as well as bone repair time are currently studied and used in combination with donor cells, bioactive substances, or specialized nanoparticles for drug delivery and cell labeling. The trend is scheduled to replace the cast implant materials on the porous three-dimensional (3D) matrices. Pores of a certain size provide osteoconductivity of the material, which is mandatory for vascular growth and ingrowth of osteogenic cells inside the implant. Nanostructured materials contribute to the uniform distribution of osteoblasts around developing bone trabeculae thereby increasing the volume of restoring bone tissue.

Keywords: nanomaterials, nanoparticles, bones, bone tissue, regeneration.

Corresponding author: Tatyana N. Chekisheva, E-mail:maksi726@mail.ru

For citation: Chekisheva T.N. Nanomaterials and their role in bone tissue regeneration. Clin. exp. morphology. 2019;8(4):19–24 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2019.8.4.19-24

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received 27.09.2019. Received in revised form 05.11.2019. Accepted 19.11.2019.

Разработка и экспериментально-клинические исследования имплантационных технологий с целью восстановления костной ткани в области дефекта основаны на понимании процессов, происходящих при взаимодействии между клетками и материалом имплантата. Контакт

осуществляется через слой белков, которые практически мгновенно абсорбируются имплантатом после его введения. От того, насколько прочно будут фиксированы элементы имплантационной конструкции к живой ткани, зависит надежность всей интеграции [1, 2].

Известно, что на протяжении всей жизни костная ткань подвергается постоянным перестройкам. Архитектоника определяет механические свойства костной ткани, устойчивость к деформации, которая варьирует в зависимости от анатомического местоположения и отличается у разных индивидуумов [3, 4]. Скорость обмена костной ткани скелета составляет около 10% за год, при этом перестройка компактного вещества пластинчатой костной ткани (85% общей массы) происходит несколько медленнее – 4% за год, а трабекулярной (15% общей массы) значительно быстрее – 28% за год [5]. Перестройкой костной ткани управляют два механизма: моделирование и ремоделирование. Моделирование формирует микроструктуру кости во время ее роста [6] или восстановления после повреждения, этот процесс регулируется посредством ряда метаболических и механических факторов [7, 8] и включает в себя координацию резорбции и остеогенеза, протекающих одновременно в разных участках ткани. Ремоделирование заключается в резорбции локальных участков и заполнении образовавшихся дефектов новообразованной костной тканью. Ремоделирование позволяет изменить объем, форму и плотность кости, максимально адаптируя к действующим нагрузкам, корректируя и обновляя микроархитектонику ткани [9].

Тем не менее в клинической практике регенерация костной ткани требуется в большом количестве, например для реконструкции крупных дефектов костей скелета, вызванных травмой, инфекцией, удалением опухоли или скелетных аномалий, а также случаев, в которых регенеративный процесс находится под угрозой.

Репаративная регенерация кости включает следующие стадии: повреждение, последствия первичной деструкции, рост грануляционной ткани, образование первичного ретикулофиброзного регенерата, ремоделирование регенерата. Последняя стадия морфологически может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет в зависимости от начальных условий [10]. Но все-таки вероятность несращения кости колеблется в пределах 10–15% [11].

Создание конструкций, по своим биологическим свойствам приближающихся к нативной костной ткани, весьма востребовано в травматологии и ортопедии. В последнее десятилетие ученые существенно усовершенствовали материалы, применяемые для изготовления имплантов, придавая им определенные наноразмерные свойства, к которым можно отнести компактность вещества, приводящую к ускорению взаимодействия между наноматериалами и средой, в которую они помещены, большую поверхность, позволяющую разместить значительное количество функциональных наноустройств на единицу площади, способность повлиять на их физико-механические свойства благодаря уменьшению размера структурного элемента [12, 13]. Разрабатываются наноструктурные каркасы, имеющие достаточный коэффициент прочности и биосовместимости для ускорения процессов

восстановления костной ткани. Доказано, что правильная геометрическая форма, гладкая и симметричная структура импланта воспринимаются чужеродными для организма, и в связи с этим появилась необходимость нанесения на поверхность матрикса биоактивных покрытий, имеющих пористое строение, схожее с костной тканью [14].

Наноматериалы подразделяются на следующие категории: наноматериалы в виде наноизделий (наноразмерные частицы (нанопорошки), нанопроволоки и нановолокна, очень тонкие пленки (толщина менее 100 нм), нанотрубки и т.п.); наноматериалы в виде микроизделий (проволоки, ленты, фольги – диапазон от 1 мкм до 1 мм); наноматериалы в виде однофазных (стекла, гели, пересыщенные твердые растворы), многофазных материалов (сложные металлические сплавы – диапазон больше нескольких миллиметров) и композиционные наноматериалы (компоненты из наноизделий и микроизделий) [12].

Наиболее подходящим нерезорбируемым материалом для имплантатов по биологическим свойствам является титан: интрамедуллярные фиксаторы с покрытием нитридами титана и гафния [15], нетканый титановый материал со сквозной пористостью [16], гранцентрированные кубические решетки кристаллов титановых имплантатов [17].

После наноструктурирования кристаллической решетки титана методом интенсивной пластической деформации повышается его прочность, достигаются высокая химическая стабильность, превосходная биосовместимость и низкая токсичность, что повышает интерес к нему для биомедицинского применения [18–21]. Ученые из Башкирского государственного медицинского университета провели исследование по сравнению титановых сплавов с разным пределом прочности: наноструктурированного (CP Ti Grade 2 с ультрамелкозернистой наноструктурой) и стандартных сплавов (CP Ti Grade 2 со стандартной крупнозернистой структурой, Ti-6Al-4V со стандартной структурой), традиционно использующихся в травматологии. Результаты, полученные во время эксперимента, подтверждают превосходство титана с наноструктурированным строением. Морфологические признаки регенерации кости проявляются уже в конце первого месяца с имплантацией стержней из чистого титана как со стандартной, так и с ультрамелкозернистой наноструктурой. На месте разрушающейся хрящевой ткани формируются костные трабекулы. Активные остеобласты группируются по обе стороны новообразующейся трабекулы, формируются новые пластинки. Уже к 6 месяцам определяется картина формирующегося костного блока. К 12 месяцам у 33 из 34 обследованных (97%) костный блок формировался полностью. В группах с использованием стандартных сплавов к 12 месяцам костный блок формировался полностью у 27 из 35 обследованных пациентов (77%) и у 4 из 34 (11,4%), соответственно [22].

Используются титановые имплантаты с покрытием из гидроксиапатита и трехмерные матрицы из полимолочной кислоты совместно с гидроксиапатитами, полученными методом 3D печати для улучшения адгезии клеточных структур [23–27]. Ученые из Китая установили, что материалы, изготовленные из одного гидроксиапатита, не обладают ни биологическими свойствами кости, ни функциями стимулирования васкуляризации и ингибирования иммунного отторжения. Для устранения этих недостатков были подготовлены композиционные каркасы и изучена возможность их применения в инженерии костной ткани. Через 6 недель после имплантации результаты морфологии показали, что в хирургических дефектах формируется новообразующая костная ткань [28].

К биорезорбируемым материалам относятся различные барьерные мембраны: пропитанные нанорастворами наночастиц золота, серебра и меди, на основе альгината натрия и октакальциевого фосфата, резорбируемые коллагеновые мембраны. Барьерные мембраны необходимы для изоляции костного дефекта от прорастания фиброзной ткани. Плюсом биорезорбируемой мембраны, пропитанной нанорастворами наночастиц золота, серебра и меди, является образование костной ткани по типу прямого остеогенеза из грануляционной соединительной ткани, а не путем отрастания от краев кости в области дефекта [29]. Мембраны с коллагеном обеспечивают высочайшую регенерационную эффективность для заживления костных дефектов, наблюдается активное деление остеобластов, ускорение процессов формирования трабекул и васкуляризации [31]. А.Н. Гурин с соавторами во время исследования установили, что положительной стороной альгинатных мембран с гранулами октакальциевого фосфата (ОКФ) является остеоиндукционная потенция. Через 30 суток мембрана плотно прилегает к краям костного дефекта. Гранулы ОКФ равномерно распределены в костном дефекте. В основном они окружены формирующейся рыхлой волокнистой соединительной тканью с фибробластоподобными клетками. В центре дефекта, вокруг гранул (нескольких или одной) детектируется новообразованная костная ткань с признаками пластинчатого строения. Внутренняя поверхность кости повторяет изрезанный рельеф гранулы; между ними нет каких-либо тканевых прослоек, а также визуализированных клеточных элементов. Через 90 суток эксперимента мембрана по-прежнему сохранена, полностью перекрывает костный дефект. Гранулы ОКФ при этом остаются «замурованными» в новообразованном костном регенерате, предопределяя его ячеечное строение. Среди свойств, которые могут в дальнейшем ограничить практическое применение альгинатных мембран, следует указать их относительно медленную резорбцию [30].

Также для восстановления поврежденной костной ткани применяют биорезорбируемые пластичные костные цементы на основе фосфорнокислого кальция или биокерамические цементы. Данные материалы спо-

собны заполнить пустоты и отверстия разной природы в кости, следовательно, предоставляют организму строительный материал и матрицу для регенерирующей костной ткани. Скорость регенерации и восстановления целостности дефекта в случае применения цемента для замещения костной ткани может оказаться выше примерно в 3–4 раза [32, 33].

Несмотря на разработку большого количества имплантатов из искусственных материалов, включая резорбируемые, тканевые имплантаты остаются предпочтительными. Это аутогенная, аллогенная и ксеногенная костная ткань; трехмерные хондротрансплантаты с мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками. Каждый имеет свои преимущества и недостатки. Аутогенная костная ткань характеризуется минимальным риском отторжения импланта, но требует дополнительных хирургических манипуляций и нуждается в постоянном притоке крови к импланту [34–36]. Аллогенная и ксеногенная костная ткань отличаются наличием остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств, но не обладают остеогенными свойствами аутокости [37, 38]. Выявлено, что трансплантация аллогенных клеток костного мозга на пористом инкубаторе пролонгирует и усиливает противоопухолевое и антиметастатическое действие по сравнению с инъекционным введением клеток. Это связано с обеспечением оптимальных условий сохранения жизнеспособности и функционирования донорских клеток в пористо-проницаемой структуре инкубатора и маскирующем эффекте от воздействия иммунной системы хозяина [39]. Преимущество хондротрансплантата перед другими пластическими материалами заключается в отсутствии антигенной активности и осуществляется путем эволюционного закрепленного механизма энхондрального остеогенеза. В.В. Рерих с другими исследователями в ходе эксперимента обнаружили, что на 90-е сутки в области перелома краниоцентрального угла тела позвонка формируется костная ткань балочного строения, элементы аллогенного остеотрансплантата (созданного путем прямой трансдифференцировки из трехмерного хондротрансплантата) внешне не изменены, наблюдается сплошной переход костных балок и сосудов от тела позвонка к месту дефекта. Трабекулы формируют петлистую сеть с тенденцией к продольной направленности. Вокруг костных балок равномерно располагаются остеобласты, что свидетельствует о формировании органоспецифической костной ткани в зоне бывшего перелома [35].

М.В. Столяров с соавторами в своем исследовании сравнили ряд материалов и доказали, что наибольшая вероятность полноценного восстановления дефекта костной ткани возможна при применении аутогенной костной стружки. Они пришли к выводам, что для стимулирования процессов остеогенеза важно создать в костном дефекте депо из остеотропного материала и стабилизировать в нем кровяной сгусток. С помощью иммуногистохимического исследования подтвердили, что костеобразующие материалы тормозят активность

остеокластов, следовательно, уменьшают резорбцию костной ткани. Так, на 90-й день после операции это происходит в дефекте костной ткани с применением аутогенной костной стружки (то есть сокращение срока новообразования костной ткани более чем в 2 раза) [40].

Другая группа ученых провела исследование технологии, основанной на трансплантации трехмерного тканеинженерного живого эквивалента кости (3D ТИЭК). В современной модификации 3D ТИЭК состоит из обработанного бесклеточного аллогенного костного блока необходимых размера и формы (для циркулярных дефектов) либо костных чипов или крошки (для тангенциальных дефектов). Заселяя матрикс мультипотентными мезенхимными стромальными клетками, ученые отметили полное покрытие поверхности материала носителя к 18-му дню. На ультратонких срезах регистрировалось плотное прилегание клеток к поверхности, клетки демонстрировали признаки активных биосинтетических процессов. На 30-е сутки костно-хрящевой регенерат состоял из различных тканей: новообразованной ретикулофиброзной костной ткани, гиалиновой хрящевой ткани, соединительной волокнистой ткани. Материал носителя практически полностью был резорбирован, заменен новообразованной костной тканью, трабекулы которой непосредственно продолжали балки деминерализованного костного матрикса [41].

По мере накопления и анализа данных остается много вопросов, связанных с выбором и оценкой предлагаемых наноконструкций. В первую очередь это касается матриц-носителей, так как необходимы их максимальная биосовместимость с костной тканью и отсутствие токсического воздействия, высокий регенераторный потенциал и формирование органоспецифической ткани в зоне трансплантации. При обзоре литературы отрицательное воздействие наноматериалов на костную ткань выявлено не было, но проведение дальнейших экспериментальных доклинических и клинических подтверждений эффективности наноконструкций необходимо. Теперь наноинженерные системы могут более точно имитировать структуры костной ткани, поэтому разрабатывается возможность объединить несколько подходов, таких как доставка лекарств и маркирование клеток, в рамках одной системы. Часть исследователей проявляет интерес к использованию разных форм нанокристаллов. Одним из материалов этой группы являются нанокристаллы детонационного взрывного синтеза. Нами на данный момент ведется работа по изучению влияния модифицированных нанокристаллов на костную ткань. Ранее было установлено, что их можно использовать как систему адресной доставки биологически активных веществ [42] и биохимической диагностики физиологически важных соединений [43].

Подводя итоги обзора, можно сделать следующие выводы. Естественным биологическим процессом для костной ткани является обновление костных структур в организме, связанное с постоянной физиологической перестройкой, но в случае репаративной регенерации

требуется дополнительная стимуляция процессов восстановления. Для этого могут быть использованы различные остеобразующие материалы, способные стимулировать васкуляризацию, гематопоз и остеогенез. Использование тканеинженерных имплантов должно быть четко аргументировано в зависимости от характера, типа и локализации повреждения. Это приведет к снижению осложнений в клинической практике, так как наноструктурированные материалы становятся успешной альтернативой известным титановым пластинам и конструкциям из производных акриловых смол, широко применяемым в настоящее время в челюстно-лицевой хирургии.

Литература/References

1. Mondal S, Ghosh R. Bone remodelling around the tibia due to total ankle replacement: effects of implant material and implant-bone interfacial conditions. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2019;9:1–11. DOI: 10.1080/10255842.2019.1661385.
2. Son J, Kim J, Lee K, Hwang J, Choi Y, Seo Y et al. DNA aptamer immobilized hydroxyapatite for enhancing angiogenesis and boneregeneration. *Acta Biomater.* 2019;19:30612–9. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.08.047.
3. Аврунин А.С., Докторов А.А. Зависимость остеогенного эффекта от характеристик механических нагрузок костных структур. *Травматология и ортопедия России.* 2016;22(2):88–100. Avrunin AS, Doktorov AA. Dependency of osteogenic effects on characteristics of mechanical load applied to osseous structures. *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2016;22(2):88–100 (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-88-100.
4. Soares MQS, Van Dessel J, Jacobs R, Yaedú RYF, Sant'Ana E, da Silva Corrêa D et al. Morphometric evaluation of bone regeneration in segmental mandibular bone defects filled with bovine bone xenografts in a split-mouth rabbit model. *Int J Implant Dent.* 2019;5(1):32. DOI:10.1186/s40729-019-0187-1.
5. Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2017;2:149–156. Masheiko IV. Biochemical markers for the evaluation of bone tissue remodeling in osteopenia and osteoporosis. *Journal of the Grodno state medical university.* 2017;2:149–156 (In Russ.).
6. Hunziker EB. Elongation of the Long Bones in Humans by the Growth Plates. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2018;89:13–23. DOI: 10.1159/000486489.
7. Белохвостикова Т.С., Михалевиц И.М. Иммунологическое прогнозирование нарушений регенерации костной ткани. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;3:98–104. Belokhvostikova TS, Mikhalevich IM. Immunological forecasting of bone tissue regeneration disturbance. *Siberian medical review.* 2018;3:98–104 (In Russ.). DOI: 10.20333/2500136-2018-3-98-104.
8. Выхованец Е.П., Долганова Т.И., Лунева С.Н., Борзунов Д.Ю. Вазодилататорный эффект сосудистых факторов роста (VEGF) в условиях формирования костной ткани методом дискретной фракции при врожденной сегментарной патологии. *Гений ортопедии.* 2018;24(2):209–215.

- Vykhovanets EP, Dolganova TI, Luneva SN, Borzunov DYu.* Vasodilator effect of vascular endothelial growth factors (VEGF) in the conditions of bone tissue formation by the method of discrete traction in congenital segmental pathology. *Genij ortopedii.* 2018;24(2):209–215 (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-2-209-215.
9. *Paiva KBS, Granjeiro JM.* Matrix Metalloproteinases in Bone Resorption, Remodeling, and Repair. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;148:203–303. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.05.001.
 10. *Siddiqui JA, Partridge NC.* Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology (Bethesda).* 2016;31(3):233–45. DOI: 10.1152/physiol.00061.2014.
 11. *Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А.* Факторы риска несращения переломов костей при политравме. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;24(6):168–176.
Shapkin YuG, Seliverstov PA. Risk factors of fracture nonunion in polytrauma. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2017;24(6):168–176 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-168-176.
 12. *Gleiter H.* Nanostructured materials: basic concepts and microstructure. *Acta Materialia.* 2000;48(1):1–29. DOI: 10.1016/S1359-6454(99)00285-2.
 13. *Vieira S, Vial S, Reis RL, Oliveira JM.* Nanoparticles for bone tissue engineering. *Biotechnol Prog.* 2017;33(3):590–611. DOI: 10.1002/btpr.2469.
 14. *Марков А.А., Сергеев К.С., Бычков В.Г., Машкин А.М., Соколюк А.А.* Результаты изучения влияния синтетического биоактивного кальций-фосфатного покрытия титановых имплантатов на репаративную регенерацию костной ткани. *Современная наука и инновации.* 2017;4(20):189–194.
Markov AA, Ponomarev AA, Zavatsky MD, Kurchatova AN, Sergeev KS, Sokolyuk AA. The synthetic bioactive calcium-phosphate mineral coating influence on the periimplant zone bone tissue. *Sovremennaa nauka i innovacii.* 2017;4(20):189–194 (In Russ.).
 15. *Изосимова А.Э.* Морфологические изменения костной ткани в условиях репаративной регенерации при применении интрамедуллярных фиксаторов с покрытием нитридами титана и гафния. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета.* 2016;1(57):59–61.
Izosimova AE. Morphological in bone tissues in the process of reparative regeneration as result of applying intramedullary fixators with titanium and hafnium nitrides coating. *Izvestia Orenburg state agrarian university.* 2016;1(57):59–61 (In Russ.).
 16. *Байриков И.М., Волова Л.Т., Щербовских А.Е., Долгушкин Д.А.* Особенности остеоинтеграции нетканого титанового материала со сквозной пористостью (экспериментальное исследование). *Современные проблемы науки и образования.* 2016;6:249.
Bayrikov IM, Volova LT, Scherbovskikh AE, Dolgushkin DA. Features of osseointegration of titanium non-woven material with continuous porosity (experimental study). *Modern problems of science and education.* 2016;6:249 (In Russ.).
 17. *Васильюк В.П., Штраубе Г.И., Четвертных В.А.* Морфология костной ткани в условиях гранецентрированных кубических решеток кристалла титановых имплантатов в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;4:159.
Vasilyuk VP, Shtraube GI, Chetvertnykh VA. The morphology of bone tissue in conditions of face-centered cubic lattices of a crystal of titanium implants in the experiment. *Modern problems of science and education.* 2018;4:159 (In Russ.).
 18. *Tsukamoto I, Akagi M.* The Development of a Novel Bone Filler, Titanium Wire Ball. *Acta Med Okayama.* 2017;71(1):19–24. DOI: 10.18926/AMO/54821.
 19. *Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Денисов А.О., Конев В.А., Гофман И.В., Михайлова П.М. и др.* Костная и мягкотканная интеграция пористых титановых имплантатов (экспериментальное исследование). *Травматология и ортопедия России.* 2018;24(2):95–107.
Tikhilov RM, Shubnyakov II, Denisov AO, Konev VA, Gofman IV, Mikhailova PM et al. Bone and soft tissues integration in porous titanium implants (experimental research). *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2018;24(2):95–107 (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-95-107.
 20. *Almansoori AA, Choung HW, Kim B, Park JY, Kim SM, Lee JH.* Fracture of Standard Titanium Mandibular Reconstruction Plates and Preliminary Study of Three-Dimensional Printed Reconstruction Plates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;19:30940–1. DOI: 10.1016/j.joms.2019.07.016.
 21. *Augustine A, Augustine R, Hasan A, Raghuvveeran V, Rouxel D, Kalarikkal N et al.* Development of titanium dioxide nanowire incorporated poly(vinylidene fluoride-trifluoroethylene) scaffolds for bone tissue engineering applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2019;30(8):96. DOI: 10.1007/s10856-019-6300-4.
 22. *Вагапова В.Ш., Мухаметов У.Ф., Рыбалко Д.Ю.* Сравнительная характеристика результатов применения имплантов из титановых сплавов различной модификации в травматологии и ортопедии. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2012;7(5):68–71.
Vagapova VSh, Mukhametov UF, Rybalko DYu. Comparative description of differently modified titanium alloys implants and their use in traumatology and orthopedy. *Bashkortostan medical journal.* 2012;7(5):68–71 (In Russ.).
 23. *Cruz MAE, Ramos AP.* Bioactive CaCO₃/poly(acrylic acid)/chitosan hybrid coatings deposited on titanium. *Surface and Coatings Technology.* 2016;294:145–52. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2016.03.084
 24. *Cruz MAE, Ruiz GCM, Faria AN, Ramos A, Ciancaglini P, Zancanela D et al.* Calcium carbonate hybrid coating promotes the formation of biomimetic hydroxyapatite on titanium surfaces. *Applied Surface Science.* 2016;370:459–68. DOI:10.1016/J.APSUSC.2015.12.250.
 25. *van Dijk IA, Beker AF, Jellema W, Nazmi K, Wu G, Wismeijer D et al.* Histatin 1 enhances cell adhesion to titanium in an implant integration model. *J Dent Res.* 2017;96(4):430–6. DOI: 10.1177/0022034516681761.
 26. *Geivelis MM, Lingen MW, Takemura A.* Evaluation of In Situ Hardening β -Tricalcium Phosphate/Poly(lactic-co-glycolide) Bone Substitute Used in Edentulous Ridge Preservation for Late Implant Placement: Case Series. *Clin Adv Periodontics.* 2019;9(2):55–8. DOI: 10.1002/cap.10050.
 27. *Oltean-Dan D, Dogaru GB, Tomoaia-Cotisel M, Apostu D, Mester A, Benea HR et al.* Enhancement of bone consolidation using high-frequency pulsed electromagnetic short-waves and titanium

- implants coated with biomimetic composite embedded into PLA matrix: in vivo evaluation. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5799–816. DOI: 10.2147/IJN.S205880.
28. Weijie Zhang Icon, Lei Zhao, Jianzhong Ma, Chenguang Yang, Xiaochun Wang, Xiuying Pu. A kind of injectable Angelica sinensis polysaccharide(ASP)/hydroxyapatite (HAp) material for bone tissue engineering promoting vascularization, hematopoiesis, and osteogenesis in mice. *Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2018; 67(4):205–11.
 29. Vieira S, Vial S, Reis RL, Oliveira JM. Nanoparticles for bone tissue engineering. *Biotechnol Prog*. 2017;33(3):590–611. DOI: 10.1002/btpr.2469.
 30. Гурин А.Н., Федотов А.Ю., Деев Р.В., Комлев В.С. Направленная регенерация костной ткани с использованием барьерной мембраны на основе альгината натрия и октакальциевого фосфата. *Гены & Клетки*. 2013;VIII(4):70–77. Gurin AN, Fedotov AYU, Deev RV, Komlev VS. Sodium alginate bioresorbable membrane and octacalcium phosphate biomaterial for guided bone regeneration. *Genes&Cells*. 2013;VIII(4):70–77 (In Russ.).
 31. Pilloni A, Nardo F, Rojas MA. Surgical Treatment of a Cemental Tear-Associated Bony Defect Using Hyaluronic Acid and a Resorbable Collagen Membrane: A 2-Year Follow-Up. *Clin Adv Periodontics*. 2019;9(2):64–9. DOI: 10.1002/cap.10053.
 32. Дружинина Т.В., Трофимов К.В., Найданов В.Ф., Ростовцев А.В., Бурков Д.В., Жулябин А.В. и др. Применение биодеградируемого материала для замещения костной ткани в травматологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(5):209–215. Druzhinina TV, Trofimov KV, Naydanov VF, Rostovzev AV, Burkov DV, Zhulyabin AV et al. Application of a biodegradable material for bone replacement in traumatology. *Bulletin of siberian medicine*, 2014;13(5):209–215 (In Russ.).
 33. Zerbinatti CC, Veiga DF, Oliveira MAB, Mundim FGL, Pereira RM, Azevedo F et al. Bio ceramic cement in the filling of bone defects in rats. *Acta Cir Bras*. 2019;34(6):e201900601. DOI: 10.1590/s0102-865020190060000001.
 34. Предеин Ю.А., Рерих В.В. Костные и клеточные имплантаты для замещения дефектов кости. Современные проблемы науки и образования. 2016;6:132. Predein YA, Rerikh VV. Bone and cellular implants for replacement bone defects. *Modern problems of science and education*. 2016;6:132 (In Russ.).
 35. Рерих В.В., Предеин Ю.А., Зайдман А.М., Ластевский А.Д., Батаев В.А., Никулина А.А. Экспериментальное обоснование применения остеотрансплантата при травматических дефектах позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2018;15(4):41–51. Rerikh VV, Predein YuA, Zaidman AM, Lastevsky AD, Bataev VA, Nikulina AA. Experimental substantiation of osteotransplant application in traumatic vertebral defects. *Hir. Pozvonoc*. 2018;15(4):41–51 (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2018.4.41-51.
 36. Soares MQS, Van Dessel J, Jacobs R, Yaedú RYF, Sant’Ana E, da Silva Corrêa D et al. Morphometric evaluation of bone regeneration in segmental mandibular bone defects filled with bovine bone xenografts in a split-mouth rabbit model. *Int J Implant Dent*. 2019;5(1):32. DOI:10.1186/s40729-019-0187-1.
 37. Yamada M, Egusa H. Current bone substitutes for implant dentistry. *J Prosthodont Res*. 2018;62:152–61. DOI:10.1016/J.JPOR.2017.08.010.
 38. Стогов М.В., Смоленцев Д.В., Науменко З.С., Годовых Н.В., Гурин М.В., Киреева Е.А. и др. In vitro оценка антимикробной активности модифицированных костных ксеноматериалов. *Гений ортопедии*. 2019;25(2): 226–231. Stogov MV, Smolentsev DV, Naumenko ZS, Godovykh NV, Gurin MV, Kireeva EA et al. In vitro assessment of antimicrobial activity of modified bone xenomaterials. *Genij ortopedii*. 2019;25(2):226–231 (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-226-231.
 39. Serrano Mendez CA, Lang NP, Caneva M, Ramirez Lemus G, Mora Solano G, Botticelli D. Comparison of allografts and xenografts used for alveolar ridge preservation. A clinical and histomorphometric RCT in humans. *Clinical implant dentistry and related research*. 2017;19:608–15. DOI:10.1111/CID.12490.
 40. Столяров М.В., Любовцева Л.А., Московский А.В., Кандейкина Н.В. Иммуногистохимическое исследование дефекта челюстной костной ткани после проведения зубосохраняющих операций. *Вестник Мордовского университета*. 2016;26(4):533–547. Stolyarov MV, Lyubovtseva LA, Moskovskiy AV, Kandeykina NV. Immunohistochemical exploration of jaw bone tissue defect after toothprotecting operations. *Mordovia university bulletin*. 2016;26(4):533–547 (In Russ.).
 41. Деев Р.В., Цупкина Н.В., Бозо И.Я., Калигин М.С., Гребнев А.Р., Исаев А.А. и др. Тканеинженерный эквивалент кости: методологические основы создания и биологические свойства. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011;VI(1):62–67. Deev RV, Tsupkina NV, Bozo IJ, Kaligin MS, Grebnev AR, Isaev AA et al. The tissue engineering bone: a methodological basis and biological properties. *Cell transplantology and tissue engineering*. 2011;VI(1):62–67 (In Russ.).
 42. Medvedeva NN, Zhukov EL, Inzhevatkin EV, Bezzabotnov VE. Antitumor Properties of Modified Detonation Nanodiamonds and Sorbed Doxorubicin on the Model of Ehrlich Ascites Carcinoma. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(3):372–5. DOI: 10.1007/s10517-016-3174-z.
 43. Ronzhin NO, Baron AV, Bondar VS, Gitelson II. Designing a reusable system based on nanodiamonds for biochemical determination of urea. *Dokl Biochem Biophys*. 2015;465:428–31. DOI: 10.1134/S1607672915060216.

Информация об авторе

Татьяна Николаевна Чекишева – ассистент кафедры анатомии и гистологии человека КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Author information

Tatyana N. Chekisheva – Assistant, Department of Human Anatomy and Histology, V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6905-980X>