

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЕРАМИЧЕСКОЙ 3D-ПЕЧАТИ ДЛЯ ЗАДАЧ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ: ОБЗОР

USING CERAMIC 3D PRINTING FOR TISSUE ENGINEERING: A REVIEW

Билялов А.Р. Bilyalov A.R.
Минасов Б.Ш. Minasov B.Sh.
Якупов Р.Р. Yakupov R.R.
Акбашев В.Н. Akbashev V.N.
Рафикова Г.А. Rafikova G.A.
Бикмеев А.Т. Bikmееv A.T.
Чугунов С.С. Chugunov S.S.
Киреев В.Н. Kireev V.N.
Павлов В.Н. Kzhyskovska Yu.G.
Кжышковска Ю.Г. Pavlov V.N.

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
 ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»,
 г. Уфа, Россия,

Автономная некоммерческая образовательная организация
 высшего образования «Сколковский институт науки
 и технологий»,
 г. Москва, Россия,

Национальный исследовательский Томский
 государственный университет,
 г. Томск, Россия

Bashkir State Medical University,
 Ufa University of Science and Technology,
 Ufa, Russia,

Skolkovo Institute of Science and Technology,
 Moscow, Russia,

National Research Tomsk State University,
 Tomsk, Russia

Реконструкция дефектов костной ткани – актуальная проблема современной хирургии. Реконструктивная медицина обладает большим потенциалом для восстановления или замены тканей и органов при их травмах и заболеваниях. Ежегодно около четырех миллионов операций проводится с применением костных имплантов, используемых для замещения дефектов костной ткани, возникших в результате травм, инфекций, новообразований и др. Существует большой выбор материалов, используемых для реконструкции дефектов костной ткани.

Цель – обобщить современные данные и дать представление о некоторых биокерамических материалах, используемых в настоящее время в области реконструкции костной ткани, методах изготовления имплантов, а также о их свойствах и клиническом применении.

Материалы и методы. Обзор литературы был проведен по базе научных статей PubMed, eLibrary, Cochrane Library за период 2017-2022 гг.

Результаты. На основании литературных данных в обзоре представлены перспективные направления по модификации керамических имплантов для улучшения механических, физических характеристик, стимулирования процессов регенерации и использования их качестве систем доставки лекарственных средств для лечения инфекционных, онкологических и других заболеваний.

Заключение. Не существует единого мнения по оптимальной структуре, методам изготовления, модификации импланта. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения «золотого стандарта» в изготовлении керамических имплантов.

Reconstruction of bone defects is one of actual problem of modern surgery. Reconstructive medicine has great potential to repair or replace tissues after trauma or disease. Every year, about four million operations are carried out using bone implants for replacing bone defects after injuries, infections, tumors and other causes. There is a large selection of materials used for the reconstruction of bone tissue defects.

Objective – to summarize current data and give an idea of some of the bioceramic materials currently used in the field of bone tissue reconstruction, implant manufacturing methods, as well as their properties and clinical applications.

Materials and methods. The review was conducted on the bases of scientific articles from PubMed, eLibrary and Cochrane Library (2017-2022).

Results. Based on the literature data, the review presents promising directions for modifying ceramic implants to improve mechanical and physical characteristics, stimulate regeneration processes and use them as drug delivery systems for the treatment of infectious, oncological and other diseases.

Conclusion. There is no single opinion on the optimal structure, method of manufacture and modification of the implant. Therefore, further research is needed to define the «gold standard» in the manufacture of ceramic implants.

Для цитирования: Билялов А.Р., Минасов Б.Ш., Якупов Р.Р., Акбашев В.Н., Рафикова Г.А., Бикмеев А.Т., Чугунов С.С., Киреев В.Н., Павлов В.Н., Кжышковска Ю.Г. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЕРАМИЧЕСКОЙ 3D-ПЕЧАТИ ДЛЯ ЗАДАЧ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ: ОБЗОР //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2023. № 1, С. 89-109.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/456>

DOI: 10.24412/1819-1495-2023-1-89-109

Ключевые слова: биокерамика; биокерамические импланты; скэф-
фолд; аддитивное производство; 3D-печать; модификация импланта;
регенерация костной ткани.

Key words: bioceramics; bioceramic implants; scaffold; additive man-
ufacturing; 3D printing; bone tissue engineering; implant modification;
bone tissue regeneration.

Восстановление «критического дефекта» костной ткани — актуальная проблема реконструктивной хирургии. Данный вид дефекта возникает из-за травм, инфекций, новообразований, аномалий развития скелета, системных заболеваний опорно-двигательной системы и при нарушении процессов регенерации кости. Дефект «критического размера» (1-2 см или более 50 % окружности) [52, 65] не восстанавливается самопроизвольно, несмотря на способности организма к регенерации, и требует дальнейшего хирургического вмешательства из-за склонности к образованию рубцовой ткани.

Один из вариантов лечения заключается в заполнении дефекта. Идеальный материал для замещения костной ткани должен быть биосовместимым, остеокондуктивным (стимулировать рост клеток костной ткани), остеоиндуктивным (стимулировать дифференцировку клеток-предшественников), биодеградируемым и способствовать заполнению дефекта вновь сформированной костной тканью, сохраняя при этом структуру кости и механическую прочность, особенно в сегментах, несущих осевую нагрузку [73]. Костная ткань является второй наиболее часто пересаживаемой тканью во всем мире, по меньшей мере, четыре миллиона операций ежегодно проводятся с использованием костных имплантов [38, 52, 65, 73].

Цель этой статьи — обобщение современных данных о некоторых биокерамических материалах, используемых в настоящее время в области реконструкции костной ткани, методах изготовления имплантов, а также о их свойствах и клиническом применении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы был проведен в феврале-июле 2022 года по базе научных статей PubMed, eLibrary, Cochrane Library. Поиск проводился по ключевым словам: биокерамика, биокерамические импланты, скэффолд, аддитивное произ-

водство, 3D-печать, bioceramics, bioceramic implants, scaffold, additive manufacturing, 3D printing, bone tissue engineering, implant modification, bone tissue regeneration.

Из полученной выборки были отобраны статьи, наиболее подходящие тематике исследования, содержащие актуальные, значимые идеи, предпочтение отдавалось работам 2017-2022 гг. включительно. Мы рассматривали публикации независимо от языка, на котором они были опубликованы, без ограничений по дизайну исследований.

Биология костной ткани

Структура

Макроскопически кость делится на наружную кортикальную (компактную) и внутреннюю губчатую (трабекулярную). Кортикальный слой кости представляет собой плотную структуру с силой сжатия 130-200 Мпа [18, 46], с пористостью 5-10 %, в то время как губчатая кость имеет пористость 50-90 %. Кортикальная кость имеет значительно большую прочность на сжатие (100-230 Мпа), чем губчатая (2-12 Мпа) [15, 25, 48]. Микроскопической единицей строения кости является остеон (система Гаверса), размер которого составляет 100 мкм [18, 42]. По своему составу кость представляет собой гетерогенный композитный материал, включающий в себя минерал гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), смешанный органический (коллаген I типа, липиды, неколагеновые белки), неорганические компоненты, воду и др. [73]. Костную ткань можно рассматривать как керамико-органический бионанокompозитный комплекс, органические компоненты которого обеспечивают гибкость, в то время как неорганические — прочность и ударную вязкость [12] (табл. 1).

Факторы роста

Регенерация кости — это сложный многостадийный биологический процесс. При восстановлении дефектов костной ткани регенеративный процесс может быть инду-

цирован рядом биоактивных имплантируемых материалов, клеток, внутриклеточных и внеклеточных молекулярных сигнальных путей для ускорения процессов регенерации [44]. Различные факторы, которые способствуют росту тканей, были обнаружены в месте повреждения скелета, они играют важную роль в физиологическом и репаративном заживлении переломов костей [66]. Факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), костный морфогенетический белок (BMP), инсулиноподобный фактор роста (IGF), трансформирующий фактор роста (TGFs- α) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), представляют большой потенциал применения в заживлении костей и остеогенезе для регуляции поведения клеток, включая образование, миграцию, адгезию, пролиферацию и дифференцировку (табл. 2) [55].

Материалы, используемые в реконструктивной хирургии костной ткани

Для оптимизации регенерации костной ткани при дефектах требуются материалы с формой, структурой, размером пор, пористостью, которые наиболее приближены к структуре костной ткани и обеспечивают подходящую среду для ее восстановления (табл. 3, 4) [33].

Биокерамика

Классификация и общие свойства

Биокерамика — это большой класс специально разработанной керамики, используемой для восстановления и реконструкции поврежденных структур. Поскольку керамические материалы обладают высокой биосовместимостью и крайне редко приводят к отторжению импланта, а также имеют схожий биологический состав с костной тканью, обладают биоактивностью, остеокондуктивностью, остеоиндукцией и имеют хорошие механические свойства, этот класс все чаще используется в качестве материала для замещения дефек-

Таблица 1
Химический состав кости [18, 42]
Table 1
The chemical composition of bone [18, 42]

Неорганическая фаза Inorganic phase	Органическая фаза Organic phase
Гидроксиапатит – 60 % Hydroxyapatite – 60 %	Коллаген – 20 % Collagen – 20 %
H ₂ O – 9 %	Полисахариды, липиды, цитокины Polysaccharides, lipids, cytokines
Na ⁺ - 0,7 %	Клетки костной ткани: остеобласты, остеоциты, остеокласты Bonecells: osteoblasts, osteocytes, osteoclasts
Mg ²⁺ – 0,5 %	
Cl ⁻ – 0,13 %	
Другие: K ⁺ , F ⁻ , Zn ²⁺ , Fe ²⁺ , Cu ²⁺ , Sr ²⁺ , Pb ²⁺ Others: K ⁺ , F ⁻ , Zn ²⁺ , Fe ²⁺ , Cu ²⁺ , Sr ²⁺ , Pb ²⁺	

Таблица 2
Факторы роста кости и их функции [3, 8, 24, 26-29, 32, 55, 56, 71, 75]
Table 2
Bone growth factors and their functions [3, 8, 24, 26-29, 32, 55, 56, 71, 75]

Фактор регенерации Regeneration factor	Основные формы Main forms	Источник Source	Функции Functions
Остеогенные факторы Osteogenic factors	BMP	Мезенхимальные клетки, остеобласт, хондроцит, эндотелиальные клетки Mesenchymal cells, osteoblast, chondrocyte, endothelial cells	Синтез, пролиферация и гипертрофия матрикса хондроцитов Synthesis, proliferation and hypertrophy of chondrocyte matrix
			Рост и дифференцировка МСК и остеобластов Growth and differentiation of MSCs and osteoblasts
	BMP-2		Увеличение синтеза внеклеточного матрикса Increase in extracellular matrix synthesis
	BMP-4		
	BMP-7		
	TGF-B	Мезенхимальные клетки, остеобласт, хондроцит, эндотелиальные клетки, тромбоциты, фибробласты, медиаторы воспаления Mesenchymal cells, osteoblast, chondrocyte, endothelial cells, platelets, fibroblasts, inflammatory mediators	Дифференцировка хрящевой и костной ткани, ангиогенез, формирование костного мозга Differentiation of cartilage and bone tissue, angiogenesis, bone marrow formation
Ангиогенные факторы Angiogenic factors	VEGF	Тромбоциты, остеобласты, хондроциты Platelets, osteoblasts, chondrocytes	Способствует пролиферации, дифференцировке и миграции эндотелиальных клеток, приводит к образованию сосудов и способствует регуляции и апоптозу хондроцитов, ремоделированию хряща, окостенению растущих пластин внутри хряща и миграции остеобластов Promotes proliferation, differentiation and migration of endothelial cells, leads to the formation of vessels and promotes the regulation and apoptosis of chondrocytes, cartilage remodeling, ossification of growing plates within the cartilage and osteoblast migration
			Повышает экспрессию VEGF, способствует созреванию сосудов, стимулирует пролиферацию остеобластов, индуцирует хемотаксис МСК для поддержания формирования сосудистой системы Increases VEGF expression, promotes vascular maturation, stimulates osteoblast proliferation, induces MSC chemotaxis to support vascular formation
	PDGF	Тромбоциты, остеобласты, клетки и медиаторы воспаления, эндотелиальные клетки Platelets, osteoblasts, inflammatory cells and mediators, endothelial cells	

	FGF	Мезенхимальные клетки, остеобласты, хондроциты, клетки и медиаторы воспаления, эндотелиальные клетки Mesenchymal cells, osteoblasts, chondrocytes, inflammatory cells and mediators, endothelial cells	Активирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток через несколько сигнальных путей для содействия ангиогенезу Activates endothelial cell proliferation and migration through multiple signaling pathways to promote angiogenesis
	IGF	Остеобласты, хондроциты, гепатоциты, эндотелиальные клетки Osteoblasts, chondrocytes, hepatocytes, endothelial cells	Митогенный фактор, влияет на рост зрелых клеток, поддерживает рост и дифференцировку эмбриональных клеток, стимулирует пролиферацию остеобластов, приводит к усилению оссеоинтеграции Mitogenic factor, affects the growth of mature cells, supports the growth and differentiation of embryonic cells, stimulates the proliferation of osteoblasts, leads to increased osseointegration
Провоспалительные факторы Pro-inflammatory factors	Интерлейкины Interleukins	Т и В-лимфоциты, макрофаги, тучные клетки, фибробласты, стромальные клетки T and B lymphocytes, macrophages, mast cells, fibroblasts, stromal cells	Участие в сигнальной системе остеобластов и остеоцитов, поддерживает развитие костно-резорбирующих остеокластов, действуя на ранней стадии остеобластной линии Participation in the signaling system of osteoblasts and osteocytes, supports the development of bone-resorbing osteoclasts, acting at an early stage of the osteoblastic lineage
	Интерфероны Interferons		Активирует дифференцировку остеобластов и ингибирует слияние остеокластов Activates osteoblast differentiation and inhibits osteoclast fusion
	TNF- α		Непосредственно усиливает экспрессию RANKL остеоцитов и способствует образованию остеокластов It directly enhances osteocyte RANKL expression and promotes osteoclast formation
Системные факторы Systemic factors	Глюкокортикостероиды Glucocorticosteroids	Кора надпочечника Adrenalcortex	Препятствуют формированию костной ткани, стимулируют резорбцию Prevent bone formation, stimulate resorption

та кости [36, 59, 80]. Помимо этого керамика на основе природных компонентов обладает иммунологической инертностью, отсутствием токсичности и канцерогенности [30, 42]. Выделяют несколько видов керамики (табл. 5).

Биодеградируемая керамика

Гидроксипатит

Гидроксипатит $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$, ГА) является широко используемым биоактивным и биоразлагаемым фосфатом кальция, на долю которого приходится большинство неорганических компонентов костной ткани. Он имеет хорошую термодинамическую стабильность и схож с минеральной структурой костной ткани [33]. До 50 % по объему и

70 % по весу человеческой кости представляет собой модифицированную форму ГА, что благоприятно влияет на адгезию и пролиферацию остеобластов [34, 77]. Механические и биологические свойства имплантов из ГА зависят от формы изготовления – пористые каркасы из гидроксипатита обеспечивают лучшую структуру для адгезии, пролиферации и дифференцировки костной ткани по сравнению с монолитными блоками. При изготовлении пористого скэффолда из ГА его использование в качестве импланта в сегменте с высокой осевой нагрузкой ограничено ввиду низкой механической прочности по сравнению с костной тканью, но при изготовлении импланта из ГА в виде монолитного блока мо-

дуль Юнга выше, чем у кости [46]. Помимо этого ГА имеет хороший потенциал для адгезии и роста мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [51].

Трикальцийфосфат $(Ca_3(PO_4)_2)$

Трикальцийфосфат (ТКФ) является распространенным биоактивным, биоабсорбируемым, биодеградируемым, биосовместимым материалом и по своей структуре аналогичен неорганической составляющей костной ткани и имеет минимальный риск отторжения [76]. Соотношение кальция и фосфора в ТКФ составляет 1,5, что близко к соотношению кальция и фосфора в естественной костной ткани – 1,66. Основным механизмом биоактивности ТКФ является частичное растворение и высвобо-

Таблица 3
 Оптимальные характеристики и свойства импланта [73]
 Table 3
 Optimal characteristics and properties of the implant [73]

Характеристики Characteristics	Желательные свойства Desirable Properties
Биосовместимость Biocompatibility	Нетоксичные продукты распада Non-toxic degradation products
	На компоненты каркаса не возникает реакция воспаления и иммунное отторжение There is no inflammation reaction and immune rejection on the scaffold components
Биоразлагаемость Biodegradability	Контролируемая деградация каркаса, которая может дополняться ростом тканей Controlled scaffold degradation that can be supplemented by tissue growth
	Ферментативный или биологический путь разложения импланта Enzymatic or biological pathway of implant degradation
	Синтез собственного внеклеточного матрикса клетками, интегрирующиеся в каркас Synthesis of own extracellular matrix by cells integrating into the scaffold
Биоактивность Bioactivity	Взаимодействие между клетками организма и материалом импланта Interaction between body cells and implant material
	Остеокондукция и остеоиндукция Osteoconduction and osteoinduction
	Возможность включения биологических сигналов и факторов, стимулирующих рост, дифференцировку и пролиферацию клеток Possibility of initiation of biological signals and factors stimulating growth, differentiation and proliferation of cells
Структура каркаса Frame structure	Взаимосвязь пор, обеспечивающих диффузию и миграцию клеток Relationship of pores providing diffusion and migration of cells
	Микропористость, обеспечивающая большую площадь поверхности для взаимодействия клеток и каркасов Microporosity providing a large surface area for cell and scaffold interaction
	Макропористость, обеспечивающая миграцию клеток и врастание сосудистой сети Macroporosity enabling cell migration and ingrowth of the vasculature
	Достаточная пористость для облегчения врастания клеток без ослабления механических свойств Sufficient porosity to facilitate cell ingrowth without compromising mechanical properties
	Размерпор, адаптированный к целевой ткани и клеткам Pore size adapted to target tissue and cells
Механические свойства Mechanical properties	Прочность на сжатие, упругость и усталость, сравнимая с тканью хозяина, позволяющая осуществлять механорегуляцию клеток и сохранять структурную целостность in vivo Compressive strength, resilience and fatigue comparable to host tissue, allowing for cell mechanoregulation and structural integrity in vivo
	Материал каркаса, которым можно легко манипулировать в клинических условиях для лечения отдельных дефектов костей пациента Frame material that can be easily manipulated in the clinical setting to treat individual patient bone defects

ждение ионов Ca^{2+} и P^{5+} in vitro и in vivo, которые используются организмом для формирования новой костной ткани [58, 77]. Существуют две структуры с различным расположением атомов: α -ТКФ и β -ТКФ.

α -ТКФ подвержен быстрой деградации, что приводит к неудачам в эксперименте при использовании импланта из α -ТКФ, поэтому недавние исследования были сосредоточены на β -ТКФ, а не на α -ТКФ [77]. Из-за своих механических свойств β -ТКФ не подходит для ис-

пользования в сегментах с высокой нагрузкой. Однако в сочетании с биоинертными полимерами он образует композит, который обладает оптимальными механическими свойствами и способностью к остеоинтеграции [23]. Биodeградация ТКФ происходит быстрее, чем биodeградация ГА [42].

ГА и β -ТКФ не являются взаимоисключающими материалами и могут быть использованы для создания композита. Двухфазные керамические каркасы способствуют повышенной пролиферации и диф-

ференцировке клеток по сравнению с монокомпонентными каркасами из ГА или β -ТКФ [17].

Soon-Ho Kwon и соавторы исследовали скорость разложения ГА и ТКФ как отдельно, так и в виде композита в соотношении 1 : 1. Результаты показали, что ТКФ демонстрировал самую высокую скорость растворения в растворе Рингера, в отличие от ГА, который имел самую низкую скорость. Двухфазный ГА/ТКФ показал скорость растворения ниже, чем ТКФ, но выше, чем ГА [35].

Таблица 4
 Виды материалов, используемые для изготовления имплантов и способы их производства [12, 16, 53, 60, 62, 68-70, 73]
 Table 4
 Types of materials used for the manufacture of implants and methods for their manufacture [12, 16, 53, 60, 62, 68-70, 73]

Материал Material	Виды материала Material types	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages	Способы производства Production methods
Материалы костной ткани Bone materials	Аутоплант Autoplant	Гистосовместимость / Histocompatibility Иммунная инертность / Immun einertia Остеогенез / Osteogenesis Остеоиндукция / Osteoinduction Остеокондукция / Osteoconduction	Несоответствие размера дефекта и импланта / Discrepancy between the size of the defect and the implant Дополнительное оперативное вмешательство / Additional surgery Ограничение объема материала / Material volume limitation	Хирургический Surgical
	Аллоплант Alloplant	Гистосовместимость / Histocompatibility Остеоиндукция / Osteoinduction Остеокондукция / Osteoconduction Нет ограничений по объему забора материала / No restrictions on the amount of material taken	Риск иммунного отторжения / Risk of immune rejection Передача вирусной и бактериальной инфекции / Transmission of viral and bacterial infection Дополнительный этап обработки импланта / Additional stage of implant processing Несоответствие размера дефекта и импланта / Discrepancy between the size of the defect and the implant	
	Ксеноплант Xenoplant	Остеоиндукция / Osteoinduction Остеокондукция / Osteoconduction Нет ограничений по объему забора материала / No restrictions on the amount of material taken	Риск иммунного отторжения / Risk of immune rejection Передача вирусной и бактериальной инфекции / Transmission of viral and bacterial infection Дополнительный этап обработки импланта / Additional stage of implant processing Несоответствие размера дефекта и импланта / Mismatch between the size of the defect and the implant	
Металл Metal	Сплавы металлов (Хром, кобальт, титан и др.) Metal alloys (Chromium, cobalt, titanium, etc.)	Биосовместимость / Biocompatibility Высокая механические свойства и прочность / High mechanical properties and strength Доступность / Availability	Низкая способность к биологическому разложению / Low biodegradability Вторичное высвобождение ионов металлов / Secondary release of metal ions. Низкая устойчивость к циклическим нагрузкам / Low resistance to cyclic loads	SLA (стереоилитография / stereolithography) SLM (селективное лазерное плавление / selective laser melting) SLS (селективное лазерное спекание / selective laser sintering) EBM (электронное лучевое плавление / electron beam melting) Powder metallurgy (порошковая металлургия) Vacuum foaming (вакуумное вспенивание) Directional solidification (направленная кристаллизация)

Полимеры Polymers	Синтетические Synthetic	Биодеградируемые (PLA, PGA, PLGA, PCL, PEG, PAAs) Biodegradable (PLA, PGA, PLGA, PCL, PEG, PAAs) Небиодеградируемые (полиэтилен, полиуретан, PAA и др.) Non-biodegradable (polyethylene, polyurethane, PAA, etc.)	Биосовместимость и низкая токсичность / Biocompatibility and low toxicity Улучшенный контроль над физическими свойствами / Improved control over physical properties	Низкие механические свойства / Low mechanical properties Наличие природных примесей / The presence of natural impurities Гидрофобность / Hydrophobicity	Струйная печать / Inkjet printing Фотолитография / Photolithography Эмульсификация / Emulsification Электроспиннинг / Electrospinning SLA SLS/SLM EBM FDM (технология послойного наплавления / fused deposition modeling) Разделение фаз / Phase separation Сублимационная сушка / Freeze drying Вспенивание газом / Foaming with gas Inverse opal hydrogenation (инверсионная гидрогенизация) Self-assembly (самосборка)
	Натуральные Natural	Белковые (коллаген, фибрин, желатин, фибриноген и др.) Protein (collagen, fibrin, gelatin, fibrinogen, etc.) Полисахариды (алгинаты, хитозаны и др.) Polysaccharides (alginates, chitosan, etc.)			
Биокерамика Bioceramics	Биоинертная Bioinert	Цирконий, оксид алюминия и др. Zirconium, aluminum oxide, etc.	Биоинертность / Bioinertness Биосовместимость / Biocompatibility Биокондуктивность / Bioconductivity Биоиндуктивность / Bioinductance Схожесть по составу с костной тканью / Similarity in composition with bone tissue	Хрупкий при монокомпонентном составе / Brittle with monocomponent composition Сложность управления скоростью резорбции, что приводит к снижению механической прочности / Difficulty in controlling the rate of resorption, which leads to a decrease in mechanical strength	Струйная печать / Inkjet printing Метод экструзии / Extrusion method SLA SLS Laseraid gelling (гелеобразование с помощью лазера) FDM Salt leaching (выщелачивание солей) Dual-phase leaching (двойное выщелачивание) Gel casting (релевое литье)
	Биодеградируемая Biodegradable	ГА, ТКФ, биостекло и др. HA, TCP, bioglass, etc.			

Примечание: PLA – полилактид, PGA – полигликолид,
PLGA – сополимер молочной и гликоливой кислоты,
PCL – поликапролактон, PEG – полиэтиленгликоль,
PAAs – полиаминокислоты, PAA – полиакриловая кислота,

ГА – Гидроксиапатит, ТКФ – трикальцийфосфат,
SLA – стереолитография, SLM – селективное лазерное плавление,
SLS – селективное лазерное спекание, EBM – электронное лучевое плавление,
FDM – технология послойного наплавления.

Note: PLA – polylactide, PGA – polyglycolide, PLGA – copolymer of lactic and glycolic acid,
PCL – polycaprolactone, PEG – polyethylene glycol, PAAs – polyamino acids,
PAA – polyacrylic acid, HA – Hydroxyapatite, TCP – tricalcium phosphate,
SLA – stereolithography, SLM – selective laser melting, SLS – selective laser sintering,
EBM – electron beam melting, FDM – fused deposition melting.

Таблица 5
Классификация биокерамики [23]
Table 5
Classification of bioceramics [23]

По происхождению Origin	Натуральная Natural	Органический кремний / Organic silicon Раковина моллюска / Clam shell Органический жемчуг / Organic pearl Зубы / Teeth Кости / Bones
	Синтетическая Synthetic	Материалы на основе фосфата кальция / Materials based on calcium phosphate Гидроксиапатит / Hydroxyapatite Биостекло / Bioglass
По типу тканевой реакции By type of tissue reaction	Биодеградируемая Biodegradable	Материалы на основе фосфата кальция / Materials based on calcium phosphate Гидроксиапатит / Hydroxyapatite Биостекло / Bioglass
	Биоинертная Bioinert	Алюминий / Aluminium Стеклоуглерод / Glassy carbon Цирконий / Zirconium
По составу By composition	На основе алюминия Aluminum based	Оксид алюминия, силикат алюминия Aluminium, aluminum silicate
	На основе циркония Based on zirconium	Цирконий, диоксид циркония кубической модификации, диоксид циркония тетрагональной модификации Zirconium, cubic zirconia, tetragonal zirconia
	На основе углерода Carbon based	Графит / Graphite Стеклографит / Glass graphite
	На основе фосфата кальция Based on calcium phosphate	Аморфный фосфат кальция / Amorphous calcium phosphate β -трикальцийфосфат / β -tricalcium phosphate Двухфазный фосфат кальция / Biphasic calcium phosphate Гидроксиапатит / Hydroxyapatite Фторапатит / Fluorapatite
	На основе силикона Silicone based	Силикат кальция / Calcium silicate
По структуре By structure	Кристаллическая Crystalline	Силикат алюминия / Aluminium silicate Гидроксиапатит / Hydroxyapatite Фторапатит / Fluorapatite Цирконий / Zirconium
	Аморфная Amorphous	Аморфный фосфат кальция / Amorphous calcium phosphate Биостекло / Bioglass

Комбинация двух или более биокерамических материалов может компенсировать некоторые недостатки многокомпонентных материалов: уменьшить скорость резорбции и увеличить механическую прочность [17].

Биоинертная керамика

Оксид алюминия (Al_2O_3)

Оксид алюминия (ОА) обладает высокой твердостью и абразивностью, гидрофильностью, износостойкостью и стойкостью к коррозии, хорошей теплопроводностью и низким коэффициентом трения, но имеет низкую прочность на изгиб. Поверхность такого материала

может быть хорошо отполирована. Макропористые каркасы из оксида алюминия проявляют высокие механические свойства, что делает их возможными для использования в виде костных имплантов (протезов). ОА в отличие от металла и полиэтилена не подвергается окислению и коррозии в окружающей среде. На сегодняшний день активно используется как компонент эндопротеза [23, 77].

Оксид циркония (ZrO_2)

Циркониевая керамика также, как и ОА, имеет высокую механическую прочность и износостойкость, однако она обладает низкой теплопроводностью, может бы-

стро разрушаться под воздействием высоких температур. Обработка поверхности диоксида циркония может повлиять на его физические свойства: например, при шлифовании поверхности снижается его прочность, а длительное нахождение во влажной среде может отрицательно сказаться на его свойствах. Основная область применения — стоматология [23, 77].

Модифицирование каркасов на основе циркония находит все большее применение в исследованиях. Описывается использование циркониевой керамики с биоактивным покрытием ГА. Для минимизации химической реакции между ГА и цир-

конием в качестве промежуточного слоя был использован фторапатит (ФА). Результаты экспериментов *in vitro* показали, что композит, состоящий из циркония, поверхность которого была покрыта ГА, показал быстрый рост и пролиферацию клеток остеобластов по сравнению с необработанным циркониевым каркасом [63]. Прочность каркасов можно изменять, регулируя соотношение циркония и ГА в структуре имплантата. Таким образом Sang-Nyun An и соавторы увеличили

прочность каркаса на сжатие более чем в пять раз (с 2,5 до 13,8 МПа) [2]. Модификация каркаса циркония гидроксипатитом способствует лучшей адгезии и пролиферации МСК по сравнению с каркасом, изготовленным из оксида циркония, помимо этого модифицированный каркас улучшает регенерацию костной ткани.

В инженерии костной ткани керамические материалы являются сильными конкурентами металлическим имплантатам. Благодаря

своей структуре и биологическим свойствам биокерамика усиливает остеоинтеграцию, способствует формированию, росту соединительной ткани в организме человека. Биодegradация как свойство некоторых видов биокерамики дает преимущество для использования его в качестве материала для замещения дефекта костной ткани [46].

Методы изготовления

При создании имплантов из биокерамических материалов исполь-

Таблица 6
Методы производства биокерамических имплантов [11, 17, 46, 47, 53, 73, 78, 80]
Table 6
Methods for the production of bioceramic implants [11, 17, 46, 47, 53, 73, 78, 80]

Методы Methods		Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Традиционное производство / Traditional production	Метод литья (литье) Solvent casting	Относительно простая технология, позволяющая создавать каркасы с регулярной пористостью, контролируемым составом и размером пор / Relatively simple technology that allows creating scaffolds with regular porosity, controlled composition and pore size	Использование органических растворителей исключает включение клеток и биомолекул непосредственно в структуру каркаса / The use of organic solvents excludes the inclusion of cells and biomolecules directly into the framework structure Трудно контролируемая форма и взаиморасположение пор / Difficult to control the shape and position of the pores Ограничение механической прочности / Mechanical Strength Limitation
	Вспенивание газом Gas Foaming	Исключает использование химических растворителей / Eliminates the use of chemical solvents	Высокое давление исключает включение клеток и биомолекул непосредственно в структуру каркаса / High pressure excludes the inclusion of cells and biomolecules directly into the scaffold structure Термостойкие материалы могут быть денатурированы на этапе прессования / Heat resistant materials can be denatured during the pressing step Трудно контролируемая форма и взаиморасположение пор / Difficult to control the shape and position of the pores
	Сублимационная сушка Freeze-Drying	Не требует использования твердого порога / Does not require the use of solid threshold	Длительное время обработки / Long processing time Маленький размер пор и пористость / Small pore size and porosity
	Разделение фаз Phase Separation	Устраняет стадию выщелачивания / Eliminates the leaching step Может легко сочетаться с другими техниками / Can be easily combined with other techniques	Использование органических растворителей исключает включение клеток и биомолекул непосредственно в структуру каркаса / The use of organic solvents excludes the inclusion of cells and biomolecules directly into the framework structure Маленький размер пор и пористость / Small pore size and porosity
	Электроспиннинг Electrospinning	Создает каркас с большой площадью поверхности для крепления ячеек / Creates a scaffold with a large surface area for attaching cells Простая и недорогая технология / Simple and inexpensive technology	Могут потребоваться органические растворители, которые могут быть вредны для клеток / May require organic solvents that can be harmful to cells Ограничение механической прочности / Mechanical Strength Limitation Трудности создания точной микроархитектуры / Difficulties in creating an accurate microarchitecture

Аддитивные технологии	Струйная печать Binder jetting/inkjet printing	Термопечать Thermal printing	Низкая стоимость, широкая доступность, высокая скорость и разрешение печати/ Low cost, wide availability, high speed and print resolution	Засорение форсунок, риск теплового и механического воздействия на материал, неоднородный размер капель, высокая исходная пористость – сильная усадка, низкая степень прогноза по деформации при спекании / Clogged nozzles, risk of thermal and mechanical effects on the material, non-uniform droplet size, high initial porosity - strong shrinkage, poor prediction of deformation during sintering
		Акустическая печать Acoustic printing		
	SLA	Высокая точность, высокая исходная плотность материала, хорошая прогнозируемость усадки при спекании, возможность производства мелких объектов и структур, в зависимости от реализации метода стоимость варьируется от низкой до средней, использование широкого диапазона размеров порошков – нано и микро, создание гетерогенных материалов / High accuracy, high initial density of the material, good predictability of shrinkage during sintering, the possibility of producing small objects and structures, depending on the implementation of the method, the cost varies from low to medium, the use of a wide range of powder sizes - nano and micro, the creation of heterogeneous materials	Низкая скорость производства, высокие затраты на производство, воздействие высоких температур, интенсивность лазера может индуцировать полимерную деградацию материала, плохой контроль над топографией поверхности, необходимость удаления связующего – ограничения на толщину объекта (0 мм), сложность подготовки материалов и постобработки полученных заготовок, возможны деформации и усадки / Low production speed, high production costs, exposure to high temperatures, laser intensity can induce polymer degradation of the material, poor control over the topography of the surface, the need to remove the binder - restrictions on the thickness of the object (5 mm), the complexity of preparing materials and post-processing of the resulting workpieces, deformation and shrinkage are possible	
	SLS	Высокая точность, высокая исходная плотность материала, хорошая прогнозируемость усадки при спекании, возможность производства мелких объектов и структур, в зависимости от реализации метода стоимость варьируется от низкой до средней, использование широкого диапазона размеров порошков – нано и микро, создание гетерогенных материалов. Обработка нескольких материалов одновременно. Постобработка не требуется / High accuracy, high initial density of the material, good predictability of shrinkage during sintering, the possibility of producing small objects and structures; depending on the implementation of the method, the cost varies from low to medium, the use of a wide range of powder sizes - nano and micro, the creation of heterogeneous materials. Processing multiple materials at the same time. Post-processing is not required	Низкая скорость производства, высокие затраты на производство, воздействие высоких температур, интенсивность лазера может индуцировать полимерную деградацию материала, плохой контроль над топографией поверхности / Low production speed, high production costs, exposure to high temperatures, laser intensity can induce polymer degradation of the material, poor control over surface topography	
Прямое осаждение энергии Direct Energy Deposition	Высокая скорость печати, возможность создания гетерогенных материалов, быстрая печать крупных объектов / High print speed, ability to create heterogeneous materials, fast printing of large objects	Высокая стоимость, сложность процесса, растрескивание керамического материала, большие потери порошка / High cost, process complexity, ceramic material cracking, large powder loss		

Экструзия материала Material extrusion DIW	FDM	Высокие механические свойства, растворитель не требуется / High mechanical properties, solvent is not required Простой процесс / Simple process Не требуется платформа или поддержка / No platform or support required Высокая производительность, низкая стоимость / High performance, low cost	Воздействие высокой температуры, низкое разрешение печати (невозможность напечатать мелкие структуры: каналы, поры). Использование в качестве материала только нити / Exposure to high temperature, low print resolution (impossibility to print fine structures: channels, pores). Using only thread as a material
	Высокие механические свойства, растворитель не требуется. High mechanical properties, solvent is not required. Простой процесс / Simple process Не требуется платформа или поддержка / No platform or support required Высокая производительность, бюджетный, нет воздействия высоких температур / High performance, budget, no exposure to high temperatures	Требуется растворитель, легко деформируется во время печати, низкое разрешение печати (невозможность напечатать мелкие структуры: каналы, поры) / Solvent required, easily deformed during printing, low print resolution (impossibility to print fine structures: channels, pores)	
	Образование геля с помощью лазера Laser aided gelling LAG	Высокая точность, высокая исходная плотность материала, возможность производства мелких объектов и структур, создание гетерогенных материалов. Обработка нескольких материалов одновременно / High precision, high initial density of the material, the ability to produce small objects and structures, the creation of heterogeneous materials. Processing multiple materials at the same time	Низкая скорость производства, высокие затраты на производство, воздействие высоких температур, интенсивность лазера может индуцировать полимерную деградацию материала / Low production speed, high production costs, exposure to high temperatures, laser intensity can induce polymer degradation of the material

Примечание: SLA – стереолитография, SLS – селективное лазерное спекание, FDM – технология послойного наплавления, DIW – робокастинг.

Note: SLA – stereolithography, SLS – selective laser sintering, FDM – fused deposition modeling, DIW – direct ink writing.

зуют традиционные и аддитивные методы изготовления (табл. 6) [11, 17, 30, 46, 47, 53, 73, 78, 80]. Традиционные методы изготовления биокерамики не могут обеспечить оптимальную структуру и форму импланта, размер пор, их соотношение, пористость импланта, а также физическую, химическую и биологическую характеристику, что в конечном счете может привести к нарушению регенерации костной ткани.

Для того чтобы преодолеть эти недостатки, используют технологии аддитивного производства или 3D-печать [11]. С помощью мето-

дов автоматизированного проектирования и производства можно изготавливать каркасы с контролируемой структурой импланта: размерами и геометрией пор, пористостью, шероховатостью. Все это позволяет управлять процессами роста, дифференцировки и пролиферации костной ткани [38, 73, 74].

Топологическая оптимизация структуры керамических имплантов

При производстве импланта необходимо учитывать ряд механических (жесткость, прочность,

модуль упругости и т. д.), физико-химических и биологических (адгезия, миграция клеток, васкуляризация и т. д.) свойств, которые будут способствовать биосовместимости, остеоинтеграции, остеоиндуктивности, биодеградации [53].

Для получения необходимых характеристик импланты изготавливаются пористыми и имеющими сложную топологическую структуру [1, 22, 57]. Скэффолд представляет собой трехмерный (3D) пористый, проницаемый каркас с минимальной токсичностью при биологическом разложении. Цель создания такого скэффолда – ими-

тировать биологическую функцию и структуру внеклеточного матрикса костной ткани, которые обеспечивают оптимальную среду для адсорбции, пролиферации и дифференцировки клеток [60]. Помимо этого его можно модифицировать для доставки лекарственных препаратов, факторов роста, модифицированных белков и т.д. [53].

Дизайн каркасов костной ткани – сложная задача, требующая междисциплинарного и многоаспектного подхода, так как структура и геометрия каркаса напрямую влияет на клеточный ответ и образование новой кости [6]. Механические свойства биокерамических скэффолдов ниже, чем у имплантов, изготовленных в виде сплошного моноблока (табл. 7).

Архитектура каркаса должна быть разработана таким образом, чтобы он создавал механическую поддержку и обеспечивал клеткам доступ к питательным веществам, кислороду [64]. Эти характеристики могут быть достигнуты благодаря наличию пор в структуре скэффолда. *Размер пор* важен: так как если поры слишком малы, клетки не могут мигрировать в направлении центра конструкции, что препятствует образованию оптимальной сосудистой сети. И наоборот, если поры слишком велики, то уменьшается доступная удельная площадь поверхности, ограничивающая прикрепление клеток [73].

Оптимальное процентное соотношение пористости по ряду исследований находится в пределах от 40-90 %. С одной стороны, высокая пористость материала способствует миграции остеоиндуктивных клеток, с другой – снижает прочность импланта. Высокая пористость увеличивает площадь поверхности каркаса, что способствует адгезии клеток и, как следствие, остеоинтеграции [46].

Существует верхний и нижний функциональный предел размера пор и пористости материала [21]. Для прорастания фиброзной ткани достаточный размер пор составляет 5-14 мкм, для остеобластов – 50 мкм [1]. Diao и др. доказали, что среди каркасов β -ТКФ с тремя размерами пор (100, 250, 400 мкм) наиболее эффективная ре-

Таблица 7
Сравнительная характеристика прочности материалов МПа [46]
Table 7
Comparative characteristics of the strength of materials in MPa [46]

Материал Material	Монолитный блок Monolithic block	Скэффолд Scaffold
Гидроксиапатит Hydroxyapatite	300-900	3.44-5.98
Гидроксиапатит + трикальций фосфат Hydroxyapatite + tricalcium phosphate	-	18.35
Алюминий Aluminum	4500	-
β -трикальцийфосфат β -tricalcium phosphate	292	21.32
Биостекло Bioglass	500	1.7-140
Губчатая кость Spongybone	0.1-16	-
Кортикальная зона кости Cortical area of the bone	130-200	-

генерация в течение 12 недель была в группе имплантов с размерами пор 100 мкм [14]. Минимальный размер пор для интеграции костной ткани составляет 100 мкм (что соответствует размеру остеона), но для оптимального остеогенеза размер пор должен быть в диапазоне 300-500 мкм [64]. Меньший размер пор приводит к гипоксии тканей с последующим образованием хряща.

Недостаточный обмен питательными веществами и ограниченное кровоснабжение в пористом каркасе часто препятствуют формированию кости, даже несмотря на то, что пористый каркас нагружен клетками или факторами роста [19, 36, 42]. Каркасы, имитирующие структуру Гаверса, демонстрируют большой потенциал для доставки клеток, индуцирующих остеогенную, ангиогенную и нейрогенную дифференцировку *in vitro* и ускоряя вращание кровеносных сосудов и образование новой кости *in vivo* [81, 82].

Еще одним фактором, влияющим на скорость образования костной ткани, является *геометрия пор каркаса*. Различная геометрия пор, пористость, кривизна поверхности влияет на клеточную активность, регенерацию кости и приводит к изменениям морфологии, увеличению механической прочности импланта и скорости роста тканей [1, 37, 42].

Шероховатость модулирует биологическую реакцию тканей, контактирующих с имплантом, и способствует адгезии и интеграции клеток в имплант. Шероховатость импланта оказывает прямое влияние как *in vitro*, так и *in vivo* на клеточную морфологию, пролиферацию и дифференцировку [9].

Адгезия различных материалов определяется не только шероховатостью, но и гидрофильностью импланта. Более высокая и однородная гидрофильность на каркасах обеспечивает благоприятную среду для диффузии питательных веществ [46]. Каркасы со сложной микроструктурой лучше поглощают воду и перемещают ее в соседние ячейки [42].

Клинические и экспериментальные данные

Биокерамика совместно с 3D-печатью в инженерии костных тканей применяется для восстановления дефектов, лечения инфекций и опухолей костной ткани (табл. 8). Пористые материалы имеют решающее значение при создании многофункциональных биокерамических каркасов, они способны одновременно поддерживать восстановление кости и обеспечить локальную доставку лекарств и/или биологически активных ионов с поддержанием терапевтической дозы в зоне имплантации [4].

Таблица 8
 Результаты апробации керамических имплантов в международной практике
 Table 8
 Results of Approbation of Ceramic Implants in International Practice

Материал Material	Нозология Nosology	Форма импланта Implant form	Кол-во испытуемых Number of tested	Сроки наблюдения Terms of follow-up	Отдаленные результаты Long term results	Источник Source
Керамика на основе оксида алюминия Aluminum oxide ceramic	Опухоль грудины, медиастенит Tumor of the sternum, mediastinitis	Имплант грудины Sternum implant	6 пациентов 6 patients	В среднем 20 месяцев (3-37) 20 months on average (3-37)	<p>Все пациенты вернулись домой к своей обычной деятельности. Никто из них не жаловался на боль или дискомфорт при дыхании. Компьютерная томография (КТ) показала тесный контакт между ребром и протезом через 4 месяца. При рентгенологическом наблюдении изображение протеза исчезает через 1 месяц, даже если керамика не рассасывается</p> <p>All patients returned home to their normal activities. None of them complained of pain or discomfort when breathing. Computed tomography (CT) showed close contact between the rib and the prosthesis at 4 months. On x-ray observation, the image of the prosthesis disappears after 1 month, even if the ceramic is not resorbed</p>	[5]

Модификация импланта

Модификация поверхности — один из важных способов создания успешных биосовместимых материалов в инженерии костной ткани (табл. 9) [30, 53].

Увеличение механической прочности

Устранить низкую прочность и высокую хрупкость биокерамического импланта возможно при использовании двух или более исходных материалов или изменении пространственной структуры импланта, которая увеличит механическую прочность и создаст условия для эффективного замещения дефекта остеоиндуктивными клетками на своей поверхности [46].

Имплант, спроектированный с добавлением внешней «кортикальной оболочки», имеет более высокую механическую прочность (жесткость увеличилась с 447,6 до 653,9 Мпа, напряжение — с 4,8 до 23,0 Мпа) по сравнению с каркасами без внешней оболочки [10].

Создание системы доставки лекарственных средств

Способность каркаса доставлять лекарства определяется возможностью контроля скорости высвобождения препаратов в определенных условиях [53, 54].

Глобальный рост числа устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий обуславливает поиск новых методов борьбы с бактериальными инфекциями.

Благодаря особенностям биокерамики, которая изготавливается в виде скэффолда, появилась возможность использовать контролируемое высвобождение ионов серебра, использование фаговой терапии, с помощью которых можно достичь антибактериального эффекта без цитотоксичности для здоровых тканей [7, 79].

Помимо антибактериальной активности возможно использование биокерамических скэффолдов для послеоперационного заживления тканей, лечения дефектов кости и

доставки химиотерапевтических агентов, используемых для противоопухолевой терапии [72]. Проведенные эксперименты по модификации поверхности импланта указаны в таблице 9.

Усиление регенеративных свойств

Процесс заживления кости может быть индуцирован рядом клеточных факторов роста, которые могут быть включены в структуру импланта (табл. 2) [44].

ОБСУЖДЕНИЕ

Заполнение костного дефекта биосовместимым, остеокондуктивным, остеоиндуктивным, биодеградируемым материалом способствует регенерации костной ткани, сохраняет структуру и достаточную механическую прочность кости. Для оптимизации процессов регенерации используются материалы, наиболее приближенные к структуре костной ткани. Керамика в настоящее время рассматривается как

<p>Высоко-очищенный ТКФ Highly purified β-TCP</p>	<p>Асептический некроз головки бедра IIA-IIIC Aseptic necrosis of the femoral head IIA-IIIC</p>	<p>Керамический ангио-кодуктивный стержень Ceramic angiocoductive rod</p>	<p>62 пациента 62 patients</p>	<p>В среднем 26.8 месяцев (14-67) 26.8 months on average (14-67)</p>	<p>Рентгенологический контроль через 6 месяцев после операции показал частичное врастание костной ткани в стержень, которая через биокерамические гранулы интегрировалась в окружающую кость. Большинство имплантированных материалов были заменены новой костью, а репарация участков некроза произошла через два года X-ray control 6 months after the operation showed partial ingrowth of bone tissue into the rod, which integrated into the surrounding bone through bioceramic granules. Most of the implanted materials were replaced with new bone, and repair of necrosis occurred after two years</p>	<p>[40]</p>
<p>ТКФ+ силикат кальция TCP + calcium silicate</p>	<p>Искусственно-воссоздаваемый дефект проксимального метафиза большеберцовой кости (\varnothing 5 мм) Artificially reconstructed defect of the proximal metaphysis of the tibia (\varnothing 5 mm)</p>	<p>Имплант округлой формы (\varnothing 5 мм) Round implant (\varnothing 5 mm)</p>	<p>16 кроликов 16 rabbits</p>	<p>1, 3, 5, 7 месяцев 1, 3, 5, 7 months</p>	<p>Через три и пять месяцев контрольные дефекты полностью заполнялись новой трабекулярной костной тканью нормального вида. На последнем этапе исследования контрольные дефекты полностью замещались структурно хорошо организованной зрелой компактной костной тканью. Рентгеновские исследования, микрокомпьютерная томография и гистоморфометрия показали, что эта пористая керамика обладает высокой биосовместимостью и отличной остеоинтеграцией. Материал постепенно реабсорбировался на протяжении всего исследования, и не было обнаружено местной или системной воспалительной реакции After three and five months, the control defects were completely filled with new normal-looking trabecular bone tissue. At the last stage of the study, control defects were completely replaced by structurally well-organized mature compact bone tissue. X-ray studies, microcomputed tomography and histomorphometry showed that this porous ceramic has high biocompatibility and excellent osseointegration. The material was gradually reabsorbed throughout the study and no local or systemic inflammatory response was found</p>	<p>[67]</p>

Керамика на основе оксида алюминия Aluminum oxide ceramic		Имплант грудины Sternum implant	1 пациент 1 patient	> 12 месяцев > 12 months	Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Последующее наблюдение показывало хорошее заживление без дискомфорта, нарушения экскурсии грудной клетки и правильное развитие Complications in the postoperative period were not observed. Follow-up showed good healing without discomfort, abnormal chest expansion, and normal development	[20]
Композит на основе ГА+ТКФ Composite based on HA + TCP	Искусственно-воссоздаваемый дефект (7 × 3 × 5 мм) нижней челюсти Artificially reconstructed defect (7 × 3 × 5 mm) of the lower jaw	3D напечатанный скэффолд (7 × 3 × 5 мм) 3D printed scaffold (7 × 3 × 5mm)	12 собак 12 dogs	8 недель 8 weeks	При радиологической оценке наблюдалась значительная статистически значимая разница в объеме кости через 8 недель между тремя группами от наибольшего до наименьшего относительного общего количества кости были 3D, ПК и ОК. Гистоморфометрические исследования показали врастание новой кости от нижней стороны к центру через 8 недель и васкуляризацию в группе 3D On radiological assessment, there was a significant statistically significant difference in bone volume at 8 weeks between the three groups from the largest to the smallest relative total bone amount were 3D, PC and OC. Histomorphometric studies showed ingrowth of new bone from the lower side to the center after 8 weeks and vascularization in the 3D group	[31]

наиболее перспективный материал для изготовления имплантов, поскольку керамические материалы обладают высокой биосовместимостью и крайне редко приводят к отторжению импланта.

Биодеградируемая керамика (гидроксипатит или трикальцийфосфат) по минеральному составу приближена к костной ткани. Механические и биологические свойства имплантов из ГА и ТКФ зависят от формы изготовления. Пористые каркасы из биодеградируемой керамики обеспечивают лучшую структуру для адгезии, пролиферации и дифференцировки остеогенных клеток по сравнению с монолитными

блоками. Композитные керамические каркасы способствуют повышенной пролиферации и ускоренной дифференцировке клеток.

Биоинертная керамика (цирконий и оксид алюминия) обладает высокой твердостью и абразивностью, гидрофильностью, износостойкостью и стойкостью к коррозии, низким коэффициентом трения, но имеет низкую прочность на изгиб. Биоинертные каркасы проявляют высокие механические свойства, что дает возможность их использования в качестве имплантов в сегментах с осевой нагрузкой.

Керамические материалы являются сильными конкурентами сплавов

металлов в области реконструкции костной ткани. Ввиду своей структуры и биологических свойств биокерамика усиливает остеоинтеграцию, способствует формированию, росту соединительной и костной ткани в организме человека. Биодеградация как свойство некоторых видов биокерамики дает преимущество для использования его в качестве материала для замещения дефекта костной ткани.

При создании имплантов из биокерамических материалов используются традиционные и аддитивные методы изготовления. Для изготовления персонализированных имплантов со сложной внутренней

Таблица 9
Эксперименты по модификации 3D печатных каркасов
Table 9
Experiments to Modify 3D printed frames

Материал каркаса Frame material	Модификация Modification	Метод выполнения Execution method	Результат Result	Авторы Authors
ГА / HA	Коллаген I типа и морфогенетический белок (BMP-2) Type I collagen and morphogenetic protein (BMP-2)	In vitro	Процесс модификации улучшил клеточную адгезию и дифференцировку, без снижения прочности каркаса The modification process improved cell adhesion and differentiation without compromising scaffold strength	[39]
ТКФ / TCP	Наносеребро Nanosilver	In vitro	Серебро демонстрирует антибактериальную активность и повышает механическую прочность каркаса Silver demonstrates antibacterial activity and increases the mechanical strength of the framework	[79]
Фосфат кальция Calcium phosphate	Ванкомицин и рифампицин Vancomycin and Rifampicin	In vivo (на мышах) In vivo (mice)	Каркас значительно снижал бактериальную нагрузку The frame significantly reduced the bacterial load	[45]
Фосфат кальция Calcium phosphate	Макрофаги (Lambda и Remus) Macrophages (Lambda and Remus)	In vitro	Лизис популяции двух видов бактерий. Через три дня роста бактерий не наблюдалось, что свидетельствует об уничтожении всех бактериальных колоний и отсутствию резистентности к фагам Lysis of a population of two bacterial species. After three days, no bacterial growth was observed, indicating the destruction of all bacterial colonies and the absence of resistance to phages.	[7]
Силикат кальция Calcium silicate	Fe+ NIR излучение Fe+ NIR radiation	In vitro	Опухолевые клетки проявляли фиброз с растворением ядер, что было связано с комбинированными фототермическими и активными формами кислорода механизмами, запускаемыми композитами, не повреждая здоровые клетки Tumor cells exhibited fibrosis with nuclear dissolution, which was due to the combined photothermal and reactive oxygen species mechanisms triggered by the composites without damaging healthy cells	[41]
Пористый титан Porous titanium	Смеси бактериофагов, специфичных к S. aureus Mixtures of bacteriophages specific to S. aureus	In vitro	Обработка фагом сразу после бактериальной инокуляции подавляла рост S. aureus более чем на 98 % в восьмичасовых культурах Phage treatment immediately after bacterial inoculation inhibited S. aureus growth by more than 98 % in eight-hour cultures	[49]
Биостекло Bioglass	Нанокристаллы CuFeSe ₂ + NIR излучение Nanocrystals CuFeSe ₂ + NIR radiation	In vivo (на кроликах) In vivo (rabbits)	Обладали хорошей костеобразующей способностью для восстановления костных дефектов после кратковременной фототермической обработки в качестве каркасов биостекла, что указывает на то, что включение нанокристаллов влияет на хорошую костеобразующую способность They possessed good bone-forming ability for restoration of bone defects after short-term photothermal treatment as bioglass frameworks, which indicates that the inclusion of nanocrystals, influence on good bone-forming ability	[13]

PCL	Мезенхимальные клетки+ ZnO+ ГА Mesenchymal cells + ZnO + HA	In vivo (на мышах) In vivo (mice)	Напечатанные каркасы оказались остеокондуктивными, и поддерживал остеодифференцировку мезенхимальных стволовых клеток. Встроенная частица ZnO ингибировала рост бактерий на поверхности матриц, что важно при лечении травматических повреждений The printed scaffolds were found to be osteoconductive, it supported the osteodifferentiation of mesenchymal stem cells. The embedded ZnO particle inhibited the growth of bacteria on the surface of the matrices. It is important in the treatment of traumatic injuries	[50]
ГА/ТКФ HA/TCP	Ауто-, алло- и ксеногенные МСК Auto-, allo- and xenogenic MSCs	In vivo (на кроликах) In vivo (rabbits)	Самые ранние признаки формирования новой кости и сопряжения на границе сред кости-имплантом с аутоимплантом, за которыми следуют аллоимпланты. Обе ксеногенные конструкции МСК-ГА/ТКФ также ускорили заживление дефекта кости. В группе ксеногенными композитными каркасами не было признаков какой-либо воспалительной реакции The earliest signs of new bone formation and mating at the medial interface between bone-implant and auto-implant, followed by allo-implants. Both xenogenic constructs MSC-HA/TCP also accelerated the healing of the bone defect. There were no signs of any inflammatory response in the group with xenogenic composite scaffolds	[43]
PLA-PCL/CaP	Моксифлоксацина гидрохлорид Moxifloxacin hydrochloride	In vivo (на кроликах) In vivo (rabbits)	Композитный каркас усиливал пролиферацию и дифференцировку остеобластоподобных клеток MG-63. Количество <i>S. aureus</i> было значительно снижено после инкубации на каркасе с моксифлоксацином The composite scaffold enhanced the proliferation and differentiation of osteoblast-like MG-63 cells. The number of <i>S. aureus</i> was significantly reduced after incubation on the scaffold with moxifloxacin	[61]

Примечание: ГА – гидроксиапатит, ТКФ – трикальцийфосфат, PCL – поликапролактон, PAAs – полиаминокислоты, PLA – полилактид, BMP-2 – костный морфогенетический белок 2 типа, МСК – мезенхимальные стволовые клетки, NIR – ближнее инфракрасное излучение, RHBMP-7 – рекомбинантный морфогенетический белок человека, CaP – фосфат кальция.

Note: HA – hydroxyapatite, TCP – tricalcium phosphate, PCL – polycaprolactone, PAAs – polyaminoacids, PLA – polylactide, BMP-2 – type 2 bone morphogenetic protein, MSC – mesenchymal stem cells, NIR – near infrared radiation, RHBMP-7 – recombinant morphogenetic human protein, CaP – calcium phosphate.

структурой (скэффолдов), подходящих для задач регенеративной функционализации, оптимальной технологией является аддитивное производство или трехмерная (3D) печать керамических материалов. Одной из главных задач в области современной 3D-биопечати является поиск материалов, которые не только совместимы с биологическими материалами и процессом 3D-печати, но также способны обеспечить желаемые механические и функциональные характеристики для тканевых конструкций.

Модифицирование каркасов может существенно изменить свойства

имплантов (увеличить прочность, ускорить пролиферацию клеток и др.), позволит использовать каркасы не только для реконструкции тканей, но и в качестве системы доставки лекарственных средств для лечения инфекционных, онкологических и других заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди многочисленных исследований у авторов нет единого мнения по оптимальному составу, структуре керамического импланта, его макро-, микро-пористости, размеру и форме пор, не изучены все возможности и побочные эффекты

модификации биокерамических имплантов. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных параметров импланта, которые могут повлиять на механические свойства и способствовать регенерации костной ткани.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Республики Башкортостан для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, в рамках программы Евразийского НОЦ и при поддержке Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Abbasi N, Hamlet SM, Love, RM, Nguyen, N. Porous scaffolds for bone regeneration. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*. 2020; (5): 1-9.
- An SH, Matsumoto T, Miyajima H, Nakahira A, Kim KH, Imazato S. Porous zirconia/hydroxyapatite scaffolds for bone reconstruction. *Dent Mater*. 2012; 28(12): 1221-31. doi: 10.1016/j.dental.2012.09.001
- Bai Y, Bai L, Zhou J, Chen H, Zhang L. Sequential delivery of VEGF, FGF-2 and PDGF from the polymeric system enhance HUVECs angiogenesis in vitro and CAM angiogenesis. *Cell Immunol*. 2018; 323: 19-32. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.10.008
- Baino F, Fiume E. 3D printing of hierarchical scaffolds Based on mesoporous bioactive glasses (MBGs)-fundamentals and applications. *Materials (Basel)*. 2020; 13(7): 1688. doi: 10.3390/ma13071688
- Bertin F, Piccardo A, Denes E, Delepine G, Tricard J. Porous alumina ceramic sternum: a reliable option for sternal replacement. *Ann Thorac Med*. 2018; 13(4): 226-229. doi: 10.4103/atm.ATM_80_18
- Boccaccio A, Fiorentino M, Uva AE, Laghetti LN, Monno G. Rhombicuboctahedron unit cell based scaffolds for bone regeneration: geometry optimization with a mechanobiology - driven algorithm. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018; 83: 51-66. doi: 10.1016/j.msec.2017.09.004
- Bouchart F, Vidal O, Lacroix JM, Spriet C, Chamary S, Brutel A, et al. 3D printed bioceramic for phage therapy against bone nosocomial infections. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 111: 110840. doi: 10.1016/j.msec.2020.110840
- Burr DB, Allen MR. Basic and applied bone biology. Second-ed. Elsevier, 2019. 460 c.
- Chang HI, Wang Y. Part 5 Cell - Biomaterial Interaction. Chapter 27. Cell responses to surface and architecture of tissue Engineering Scaffolds. In: Regenerative Medicine and Tissue Engineering – Cells and Biomaterials. Edited by Daniel Eberli. 2011. P. 569-589.
- Charbonnier B, Manassero M, Bourguignon M, Decambon A, El-Hafci H, Morin C, et al. Custom-made macroporous bioceramic implants based on triply-periodic minimal surfaces for bone defects in load-bearing sites. *Acta Biomater*. 2020; 109: 254-266. doi: 10.1016/j.actbio.2020.03.016
- Chen Z, Li Z, Li J, Liu C, Lao C, Fu Y, et al. 3D printing of ceramics: a review. *Journal of the European Ceramic Society*. 2019; 39(4): 661-687. doi: 10.1016/J.JEURCERAMSOC.2018.11.013
- Chocholata P, Kulda V, Babuska V. Fabrication of scaffolds for bone-tissue regeneration. *Materials (Basel)*. 2019; 12(4): 568. doi: 10.3390/ma12040568
- Dang W, Li T, Li B, Ma H, Zhai D, Wang X, et al. A bifunctional scaffold with CuFeSe₂ nanocrystals for tumor therapy and bone reconstruction. *Biomaterials*. 2018; 160: 92-106. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.11.020
- Diao J, OuYang J, Deng T, Liu X, Feng Y, Zhao N, et al. 3D-plotted beta-tricalcium phosphate scaffolds with smaller pore sizes improve in vivo bone regeneration and biomechanical properties in a critical-sized calvarial defect rat model. *Adv Healthc Mater*. 2018; 7(17): e1800441. doi: 10.1002/adhm.201800441
- Donnalaja F, Jacchetti E, Soncini M, Raimondi MT. Natural and synthetic polymers for bone scaffolds optimization. *Polymers (Basel)*. 2020; 12(4): 905. doi: 10.3390/polym12040905
- Dremina NN, Trukhan IS, Shurygina IA. Cellular technologies in traumatology: from cells to tissue engineering. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 166-175. Russian (Дремина Н.Н., Трухан И.С., Шурьгина И.А. Клеточные технологии в регенерации сухожилий: от клетки до тканевой инженерии //Acta biomedica scientifica. 2021. Т. 6, № 2. С. 165-175.) doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.19
- Du X, Fu S, Zhu Y. 3D printing of ceramic-based scaffolds for bone tissue engineering: an overview. *Journal of Materials Chemistry B*. 2018; 6(27): 4397-4412.
- Eliaz N, Metoki N. Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications. *Materials*. 2017; 10(4): 334. doi: 10.3390/ma10040334
- Feng C, Zhang W, Deng C, Li G, Chang J, Zhang Z, et al. 3D printing of lotus root-like biomimetic materials for cell delivery and tissue regeneration. *Adv Sci (Weinh)*. 2017; 4(12): 1700401. doi: 10.1002/advs.201700401
- Fouilloux V, Bertin F, Peltier E, Jouve JL. First sternal cleft repair using a porous alumina ceramic prosthesis in a 9-Year-Old child. *European J Pediatr Surg Rep*. 2019; 7(1): e20-e23. doi: 10.1055/s-0039-1688775
- Gerhardt LC, Boccaccini AR. Bioactive glass and glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *Materials*. 2010; (3): 3867-3910.
- Ghassemi T, Shahroodi A, Ebrahimzadeh MH, Mousavian A, Movaffagh J, Moradi A. Current concepts in scaffolding for bone tissue engineering. *Arch Bone Jt Surg*. 2018; 6(2): 90-99.
- Gul H, Khan M, Khan AS. 3-Bioceramics: types and clinical applications. Editor(s): Abdul Samad Khan, Aqif Anwar Chaudhry. In: *Woodhead Publishing Series in Biomaterials, Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites*. Woodhead Publishing, 2020. P. 53-83. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102834-6.00003-3>
- Hadji P, Colli E, Regidor PA. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporosis International*. 2019; 12(30): 2391-2400.
- Hart NH, Nimphius S, Rantalainen T, Ireland A, Siafarikas A, Newton RU. Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2017; 17(3): 114-139.
- Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafarikas A, et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020; 20(3): 347-371.
- Hollinger JO, Alvarez-Urena P, Ducheyne P, Srinivasan A, Baskin J, Waters H, et al. 6.2 Bone Tissue Engineering: Growth Factors and Cytokines. Editor(s): Paul Ducheyne, Comprehensive Biomaterials II. Elsevier, 2017. P. 20-53. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.10205-X>
- Hyc A, Moskalewski S, Osiecka-Iwan A. Growth factors in the initial stage of bone formation, analysis of their expression in chondrocytes from epiphyseal cartilage of rat costochondral junction. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2021. 59(3): 178-186. doi: 10.5603/FHC.a2021.0017
- Ji L, Song Z, Zeng F, Hu M, Chen S, Qin Z, et al. Research progress on controlled release of various growth factors in bone regeneration. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2019; 33(6): 750-755. Chinese. doi: 10.7507/1002-1892.201901116
- Khalaf AT, Wei Y, Wan J, Zhu J, Peng Y, Abdul Kadir SY, et al. Bone tissue engineering through 3D bioprinting of bioceramic scaffolds: a review and update. *Life (Basel)*. 2022; 12(6): 903. doi: 10.3390/life12060903
- Kim JW, Yang BE, Hong SJ, Choi HG, Byeon SJ, Lim HK, et al. Bone regeneration capability of 3D printed ceramic scaffolds. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(14): 4837. doi: 10.3390/ijms21144837
- Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, Noguchi T, Shen WR, Qi J, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(14): 5169. doi: 10.3390/ijms21145169

33. Kulbakin DE, Choyzonov EL, Buyakova SP, Kulkov SN, Mukhamedov MR, Chernov VI, et al. Selection of reconstructive material for the restoration of the maxillofacial region bone defects in oncological practice. *Head and neck. Russian Journal*. 2018; 6(4): 64–69. Russian (Кульбакин Д.Е., Чойзонзов Е.Л., Буякова С.П., Кульков С.Н., Муха-медов М.П., Чернов В.И. и др. Выбор реконструктивного материала в восстановлении костных дефектов челюстно-лицевой области в онкологической практике // Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. 2018. № 6(4). С. 64–69.) doi: 10.25792/HN.2018.6.4.64–69
34. Kumar A, Kargozar S, Baino F, Han SS. Additive Manufacturing Methods for Producing Hydroxyapatite and Hydroxyapatite-Based Composite Scaffolds: A Review. *Frontiers in Materials*. 2019; 6: 313. doi: 10.3389/fmats.2019.00313
35. Kwon SH, Jun Y, Hong SH, Lee IS, Kim HJ, Won Y. Calcium phosphate bioceramics with various porosities and dissolution rates. *Journal of the American Ceramic Society*. 2004; 85: 3129-3131. doi: 10.1111/j.1151-2916.2002.tb00599.x
36. Li T, Chang J, Zhu Y, Wu C. 3D Printing of bioinspired biomaterials for tissue regeneration. *Adv Healthc Mater*. 2020 Apr 27; e2000208. doi: 10.1002/adhm.202000208
37. Lim HK, Hong SJ, Byeon SJ, Chung SM, On SW, Yang BE, et al. 3D-printed ceramic bone scaffolds with variable pore architectures. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(18): 6942. doi: 10.3390/ijms21186942
38. Lin K, Sheikh R, Romanazzo S, Roohani I. 3D printing of bioceramic scaffolds—barriers to the clinical translation: from promise to reality, and future perspectives. *Materials (Basel)*. 2019; 12(17): 2660. doi: 10.3390/ma12172660
39. Linh NTB, Abueva CDG, Jang DW, Lee BT. Collagen and bone morphogenetic protein-2 functionalized hydroxyapatite scaffolds induce osteogenic differentiation in human adipose-derived stem cells. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020; 108(4): 1363-1371. doi: 10.1002/jbm.b.34485
40. Lu Y, Lu X, Li M, Chen X, Liu Y, Feng X, et al. Minimally invasive treatment for osteonecrosis of the femoral head with angiocoductive bioceramic rod. *Int Orthop*. 2018; 42(7): 1567-1573. doi: 10.1007/s00264-018-3919-6
41. Ma H, Li T, Huan Z, Zhang M, Yang Z, Wang J, et al. 3D printing of high-strength bioscaffolds for the synergistic treatment of bone cancer. *NPG Asia Materials*. 2018; 10: 1-14. doi: 10.1038/s41427-018-0015-8
42. Ma H, Feng C, Chang J, Wu C. 3D-printed bioceramic scaffolds: From bone tissue engineering to tumor therapy. *Acta Biomater*. 2018; 79: 37-59. doi: 10.1016/j.actbio.2018.08.026
43. Maiti SK, Shivakumar MU, Mohan D, Kumar N, Singh KP. Mesenchymal stem cells of different origin-seeded bioceramic construct in regeneration of bone defect in rabbit. *Tissue Eng Regen Med*. 2018; 15(4): 477-492. doi: 10.1007/s13770-018-0129-7
44. Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. *Journal of Cellular Physiology*. 2018; 233(4): 2937-2948.
45. Marcello E, Maqbool M, Nigmatullin R, Cresswell M, Jackson PR, Basnett P, et al. Antibacterial composite materials based on the combination of polyhydroxyalkanoates with selenium and strontium co-substituted hydroxyapatite for bone regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021; 9: 647007. doi: 10.3389/fbioe.2021.647007
46. Marques A, Miranda G, Silva F, Pinto P, Carvalho Ó. Review on current limits and potentialities of technologies for biomedical ceramic scaffolds production. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021; 109(3): 377-393. doi: 10.1002/jbm.b.34706
47. Moreno Madrid AP, Vrech SM, Sanchez MA, Rodriguez AP. Advances in additive manufacturing for bone tissue engineering scaffolds. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019; 100: 631-644. doi: 10.1016/j.msec.2019.03.037
48. Morgan EF, Unnikrisnan GU, Hussein AI. Bone mechanical properties in healthy and diseased states. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2018; 20: 119-143.
49. Morris J, Kelly N, Elliott L, Grant A, Wilkinson M, Hazratwala K, et al. Evaluation of bacteriophage anti-biofilm activity for potential control of orthopedic implant-related infections caused by staphylococcus aureus. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019; 20(1): 16-24. doi: 10.1089/sur.2018.135
50. Mostafavi A, Abdullah T, Russell CS, Mostafavi E, Williams TJ, Salah N, et al. In situ printing of scaffolds for reconstruction of bone defects. *Acta Biomater*. 2021; 127: 313-326. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.009
51. Müller M, Fisch P, Molnar M, Eggert S, Binelli M, Maniura-Weber K, et al. Development and thorough characterization of the processing steps of an ink for 3D printing for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 108: 110510. doi: 10.1016/j.msec.2019.110510
52. Nauth A, Schemitsch E, Norris B, Nollin Z, Watson JT. Critical-size bone defects: is there a consensus for diagnosis and treatment? *J Orthop Trauma*. 2018; 32 Suppl 1: S7-S11. doi: 10.1097/BOT.0000000000001115
53. Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: a review. *Bioactive Materials*. 2019; (4): 271-292.
54. Ogay V, Mun EA, Kudaibergen G, Baidarbekov M, Kassymbek K, Zharkinbekov Z, et al. Progress and prospects of polymer-based drug delivery systems for bone tissue regeneration. *Polymers (Basel)*. 2020; 12(12): 2881. doi: 10.3390/polym12122881
55. Oliveira ÉR, Nie L, Podstawczyk D, Allahbakhsh A, Ratnayake J, Brasil DL, et al. Advances in growth factor delivery for bone tissue engineering. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(2): 903. doi: 10.3390/ijms22020903
56. Peng Y, Wu S, Li Y, Crane JL. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling. *Theranostics*. 2020; 10(1): 426-436. doi: 10.7150/thno.34126.
57. Pereira HF, Cengiz IF, Silva FS, Reis RL, Oliveira JM. Scaffolds and coatings for bone regeneration. *J Mater Sci Mater Med*. 2020; 31(3): 27. doi: 10.1007/s10856-020-06364-y
58. Pina S, Rebelo R, Correlo VM, Oliveira JM, Reis RL. Bioceramics for osteochondral tissue engineering and regeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1058: 53-75. doi: 10.1007/978-3-319-76711-6_3
59. Putlyaev VI, Yevdokimov PV, Klimashina ES, Rodin IA, Safronova TV, Garshev AV, et al. Stereolithography 3D-printing of bioceramic scaffolds of a given shape and architecture for bone tissue regeneration. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2019; (5): 28-40. Russian (Путляев В.И., Евдокимов П.В., Мамонов С.А., Зорин В.Н., Климашина Е.С., Родин И.А. и др. Стереолитографическая 3D-печать биокерамических матриц заданной формы и архитектуры для регенерации костной ткани // Перспективные материалы. 2019. № 5. С. 28-40.) doi: 10.30791/1028-978X-2019-5-28-40
60. Qu H. Additive manufacturing for bone tissue engineering scaffolds. *Materials Today Communications*. 2020; (24): 101024.

61. Radwan NH, Nasr M, Ishak RAH, Awad GAS. Moxifloxacin-loaded in situ synthesized Bioceramic/Poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) composite scaffolds for treatment of osteomyelitis and orthopedic regeneration. *Int J Pharm.* 2021; 602: 120662. doi: 10.1016/j.ij-pharm.2021.120662
62. Reshetov IV, Gaponov ME, Svyatoslavov DS, Bogoslovsky SG. Creation of implants by additive technologies for the reconstruction of head and neck tissues. *Head and neck. Russian Journal.* 2018; 4: 48-57. Russian (Решетов И.В., Гапонов М.Е., Святославов Д.С., Богословский С.Г. Создание имплантатов методом аддитивных технологий для реконструкции тканей головы и шеи // Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. 2018. № 4. С. 48-57.) doi: 10.25792/HN.2018.6.4.48-57
63. Sakthibirami K, Soundharajan V, Kang JH, Yang YP, Park SW. Three-dimensional zirconia-based scaffolds for load-bearing bone-regeneration applications: prospects and challenges. *Materials (Basel).* 2021; 14(12): 3207. doi: 10.3390/ma14123207
64. Salah M, Tayebi L, Moharamzadeh K, Naini FB. Three-dimensional bio-printing and bone tissue engineering: technical innovations and potential applications in maxillofacial reconstructive surgery. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2020; 42(1): 18. doi: 10.1186/s40902-020-00263-6
65. Schemitsch EH. Size matters: defining critical in bone defect size. *Journal of Orthopaedic Trauma.* 2017; (31): S20-S22.
66. Seims KB, Hunt NK, Chow LW. Strategies to control or mimic growth factor activity for bone, cartilage, and osteochondral tissue engineering. *Bioconjugate Chemistry.* 2021; 5(32): 861-878.
67. Níguez Sevilla B, Rabadan-Ros R, Alcaraz-Baños M, Martínez Díaz F, Mate Sánchez de Val JE, López-González I, et al. Nurse's A-phase-silicocarnotite ceramic-bone tissue interaction in a rabbit tibia defect model. *J Clin Med.* 2019; 8(10): 1714. doi: 10.3390/jcm8101714
68. Shastov AL, Kononovich NA, Gorbach EN. Management of posttraumatic long bone defects in the national orthopedic practice (literature review). *Orthopaedic Genius.* 2018; 2(24): 252-257.
69. Steffi C, Shi Z, Kong CH, Wang W. Modulation of osteoclast interactions with orthopaedic biomaterials. *J Funct Biomater.* 2018; 9(1): 18. doi: 10.3390/jfb9010018
70. Tamay DG, Dursun Usal T, Alagoz AS, Yucel D, Hasirci N, Hasirci V. 3D and 4D printing of polymers for tissue engineering applications. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7: 164. doi: 10.3389/fbioe.2019.00164
71. Toosi S, Behravan J. Osteogenesis and bone remodeling: A focus on growth factors and bioactive peptides. *Bio Factors.* 2020; 3(46): 326-340.
72. Truong LB, Medina CD, Mostafavi E, O'Connell CP, Webster TJ. Advances in 3D-printed surface-modified Ca-Si bioceramic structures and their potential for bone tumor therapy. *Materials (Basel).* 2021; 14(14): 3844. doi: 10.3390/ma14143844
73. Turnbull G, Clarke J, Picard F, Riches P, Jia L, Han F, et al. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. *Bioact Mater.* 2017; 3(3): 278-314. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.10.001
74. Wang C, Huang W, Zhou Y, He L, He Z, Chen Z, et al. 3D printing of bone tissue engineering scaffolds. *Bioactive materials.* 2020; 5(1): 82-91. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.01.004
75. Wang J, Guo F, Chen G, Sun J, Tang Q, Chen L. Spatial-temporal patterns and inflammatory factors of bone matrix remodeling. *Stem Cells Int.* 2021; 2021: 4307961. doi: 10.1155/2021/4307961
76. Wei S, Ma JX, Xu L, Gu XS, Ma XL. Biodegradable materials for bone defect repair. *Mil Med Res.* 2020; 7(1): 54. doi: 10.1186/s40779-020-00280-6
77. Wen Y, Xun S, Haoye M, Baichuan S, Peng C, Xuejian L, et al. 3D printed porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering: a review. *Biomater Sci.* 2017; 5(9): 1690-1698. doi: 10.1039/c7bm00315c
78. Yarikov AV, Gorbatov RO, Denisov AA, Smirnov II, Fraerman AP, Sosnin AG, et al. Application of additive 3D printing technologies in neurosurgery, vertebrology and traumatology and orthopedics. *Journal of Clinical Practice.* 2021; 12(1): 90-104. Russian (Яриков А.В., Горбатов Р.О., Денисов А.А., Смирнов И.И., Фраерман А.П., Соcнин А.Г., и др. Применение аддитивных технологий 3D-печати в нейрохирургии, вертебрологии, травматологии и ортопедии // Клиническая практика. 2021. Т. 12, №1. С. 90-104.) doi: 10.17816/clinpract64944
79. Yuan J, Wang B, Han C, Huang X, Xiao H, Lu X, et al. Nanosized-Ag-doped porous β-tricalcium phosphate for biological applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 114: 111037. doi: 10.1016/j.msec.2020.111037
80. Zafar MJ, Zhu D, Zhang Z. 3D Printing of bioceramics for bone tissue engineering. *Materials (Basel).* 2019; 12(20): 3361. doi: 10.3390/ma12203361
81. Zhang B, Zhang M, Sun Y, Li M, Han F, Wu C. Haversian bone-mimicking bioceramic scaffolds enhancing MSC-macrophage osteo-immunomodulation. *Progress in Natural Science: Materials International.* 2021; 31: 883-890.
82. Zhang M, Lin R, Wang X, Xue J, Deng C, Feng C, et al. 3D printing of Haversian bone-mimicking scaffolds for multicellular delivery in bone regeneration. *Sci Adv.* 2020; 6(12): eaaz6725. doi: 10.1126/sciadv.aaz6725

Сведения об авторах:

Биялов А.Р., к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО, начальник УИТ, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия.

Минасов Б.Ш., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии с курсом ИДПО; врач травматолог-ортопед Клиники БГМУ, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия.

Якупов Р.Р., д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО; врач травматолог-ортопед Клиники БГМУ, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия.

Information about authors:

Bilyalov A.R., candidate of medical sciences, docent of department of traumatology and orthopedics with course of Institute of Additional Professional Education, head of information technology department, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Minasov B.Sh., MD, PhD, professor, chief of department of traumatology and orthopedics with course of Institute of Additional Professional Education; traumatologist-orthopedist of clinic, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Yakupov R.R., MD, PhD, professor of department of traumatology and orthopedics with course of Institute of Additional Professional Education; traumatologist-orthopedist of clinic, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Акбашев В.Н., младший научный сотрудник, «Лаборатория Аддитивных технологий» Института фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия.

Рафикова Г.А., младший научный сотрудник, «Лаборатория Аддитивных технологий» Института фундаментальной медицины; младший научный сотрудник, «Лаборатория иммунологии» Института урологии и клинической онкологии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия.

Бикмеев А.Т., к.ф.-м.н., доцент, заведующий лабораторией, «Лаборатория математического моделирования» Института фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия.

Чугунов С.С., к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, «Лаборатория аддитивного производства, центр технологий материалов», Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», г. Москва, Россия.

Киреев В.Н., к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, «Лаборатория математического моделирования» Института фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; директор Центра микро- и наномасштабной динамики дисперсных систем, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Россия.

Павлов В.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, председатель ученого совета – ректор Университета; заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия.

Кжышковска Ю.Г., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет; заведующая лабораторией геотехнологий, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия; заведующая отделом врожденного иммунитета Университета Гейдельберга, Германия.

Адрес для переписки:

Акбашев Владислав Николаевич, ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, Россия, 450008

E-mail: Vlad-akb@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 04.02.2023

Рецензирование пройдено: 16.02.2023

Подписано в печать: 01.03.2023

Akbashev V.N., junior researcher, Laboratory of Additive Technologies of Institute of Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Rafikova G.A., junior researcher, Laboratory of Additive Technologies of Institute of Fundamental Medicine; junior researcher, Immunology Laboratory of Institute of Urology and Clinical Oncology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Bikmееv A.T., candidate of physical and mathematic sciences, do-cent, chief of laboratory, Laboratory of Mathematical Modeling of Institute of Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Chugunov S.S., candidate of physical and mathematic sciences, senior researcher, Laboratory of Additive Manufacturing, Center of Technologies and Materials, Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia.

Kireev V.N., candidate of physical and mathematic sciences, senior researcher, Laboratory of Mathematical Modeling of Institute of Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; director of Center for Micro- and Nanoscale Dynamics of Disperse Systems, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia.

Pavlov V.N., MD, PhD, professor, academician of RAS, chairman of academic council – rector of university; head of department of urology with course of Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Kzhyskovska Yu.G., PhD in biology, professor, head of laboratory of translational cellular and molecular biomedicine, National Research Tomsk State University; chief of laboratory of geotechnologies, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; head of department of innate immunity, Heidelberg University, Germany.

Address for correspondence:

Akbashev Vladislav Nikolaevich, Lenina St., 3, Ufa, Russia, 450008

E-mail: Vlad-akb@mail.ru

Received: 04.02.2023

Review completed: 16.02.2023

Passed for printing: 01.03.2023

