

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-3-141-150

ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЕЙ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

*В.Э. Дубров, Е.С. Климашина, И.М. Щербаков, Г.А. Шипунов, В.И. Путляев,
П.В. Евдокимов, А.А. Тихонов, С.В. Гулько, Д.А. Зюзин*

ФГОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва,
Российская Федерация

Проблема замещения дефектов различных тканей, в особенности костной, стоит остро в современной медицине. Лишенного недостатков универсального метода их заполнения в настоящее время не существует. Одной из перспективных групп аллопластических материалов являются гидрогели. В настоящее время с помощью различных методов химической и физической модификации из них удается получать материалы с различными биологическими свойствами, позволяющими приближать их к натуральному экстрацеллюлярному матриксу и использовать как средство доставки стволовых клеток и биологически активных веществ в зону дефекта. Рассмотрению различных аспектов получения и применения биологических материалов из гидрогелей и посвящен данный обзор литературы.

Ключевые слова: гидрогели, регенерация тканей, тканевая инженерия.

THE POSSIBILITIES OF OBTAINING AND USING BIOMATERIALS BASED ON HYDROGELS FOR THE REGENERATION OF HUMAN BONE TISSUE

*V.E. Dubrov, E.S. Klimashina, I.M. Scherbakov, G.A. Shipunov, V.I. Putlayev,
P.V. Evdokimov, A.A. Tikhonov, S.V. Gulko, D.A. Zyuzin*

Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education «Lomonosov Moscow State University»,
Moscow, Russian Federation

The problem of replacing defects in various tissues, especially bone tissues, is acute in modern medicine. Currently there is no any universal method of filling defects without drawbacks. One of the promising groups of alloplastic materials are hydrogels. Currently it is possible to obtain materials with different specified biological properties like natural extracellular matrix using various methods of chemical and physical modification. These biomaterials can be used as a delivery of stem cells and bioactive substances in the defect zone. This literature review is devoted to the consideration of various aspects of obtaining and using biological materials based on hydrogels.

Key words: hydrogel, tissue regeneration, tissue engineering.

Замещение дефектов костной ткани – актуальная проблема современной травматологии и ортопедии [1–4]. Образование костных дефектов возможно как при открытых переломах костей, переломах с компрессией губчатой костной ткани, формировании костных кист, так и в результате хирургического лечения (удаление опухолей, резекция ложных суставов, зон остеомиелита, плюс-остеотомия костей) [5]. Некоторые дефекты заполняются самостоятельно

в процессе репаративной регенерации, однако при достижении дефектом критической величины заполнения не происходит [6]. В распоряжении врачей есть несколько способов замещения костных дефектов, но каждый имеет свои недостатки. Аутологическая губчатая костная ткань ограничена по объему донорской зоны, не обладает механической прочностью, кроме того, нередко возникают косметические, болевые проблемы в донорской области [7]. Пересадка

Для корреспонденции: Дубров Вадим Эрикович. Адрес: 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1.
Тел. (985) 764-52-89. E-mail: vduort@gmail.com

For correspondence: Dubrov Vadim Erikovich. Address: 27, Lomonosov av., Moscow, 119991, Russian Federation.
Tel. (985) 764-52-89. E-mail: vduort@gmail.com

костных блоков на сосудистой ножке сложна, требует специального оснащения операционной и подготовки персонала и не может быть рутинным и общедоступным методом [8]. Дистракционный остеогенез требует длительного использования аппарата внешней фиксации, дисциплины пациента и персонала и может сопровождаться гнойно-септическими осложнениями [9]. Использование трупной кости сопряжено с риском инфицирования пациента, кроме того, существует множество проблем с организацией заготовки и стерилизации материала [10]. Схожие проблемы возникают при использовании специальным образом обработанной костной ткани животных. Синтетические материалы лишены многих недостатков – не ограничены по объему, возможно создание материалов с заданными механическими свойствами, нет риска передачи инфекции, возможна биологическая модификация в широких пределах [11].

В целом идеально оптимизированные материалы для замещения дефектов костной ткани должны отвечать следующим требованиям: 1) отсутствие цитотоксичности и иммуногенности во избежание воспаления; 2) наличие остеоиндуктивных свойств (способность стимулировать дифференцировку окружающих клеток-предшественников в остеобласты); 3) наличие остеокондуктивных свойств (способность материала быть трехмерной матрицей для прорастания сосудов и тканевых элементов за счет соответствующего размера пор и связанной пористости, т. е. имитировать природный внеклеточный матрикс для обеспечения клеточной адгезии и пролиферации); 4) возможное наличие остеогенных свойств (способность быть средой для размещения клеток-предшественников остеобластов); 5) биodeградируемость (возможность разложения эндогенными ферментами или путем гидролиза синхронно с процессом замещения, чтобы создать достаточное пространство для формирования новой кости); 6) структурная стабильность и механическая прочность, которые могут быть использованы для исправления дефектов в нагружаемой зоне и предотвращения денатурации во время стерилизации [4, 12–16].

РАЗНООБРАЗИЕ И ПОЛУЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ГИДРОГЕЛЕЙ

Одной из перспективных групп аллопластических материалов, способных отвечать всем вышеописанным свойствам, являются гидрогели.

Гидрогели – это трехмерные гидрофильные полимерные сети, которые способны поглощать и удерживать разное количество воды (почти 100%) или биологических жидкостей, сохраняя при этом свою структуру и свойства твердого тела [17].

Первые упоминания о гидрогелях появились в Германии в конце XIX века [18], а об их биомедицин-

ском употреблении заговорили в Чехословакии в конце 1950-х годов после публикации работ профессоров Вихтерле и Лима [19], исследовавших материалы на основе синтезированного поли-2-гидроксиэтилметакрилата (polyHEMA), который в дальнейшем использовался в производстве контактных линз.

По происхождению полимеров гидрогели можно подразделить на природные, синтетические и полусинтетические, или смешанные [15, 20].

К наиболее часто используемым природным материалам можно отнести полипептиды (коллаген, желатин и фибрин) и полисахариды (гиалуроновую кислоту, хитозан, альгинат и хондроитинсульфат) [21–23]. Основными преимуществами таких материалов являются их низкая цитотоксичность, высокая биосовместимость и способность к биodeградации, которой способствуют ферменты *in vivo*. При этом их основным недостатком является сложность управления механическими свойствами и набуханием.

Среди синтетических веществ чаще используют биodeградируемые полимеры с контролируемой микроструктурой и механическими свойствами, такие как полигидроксиэтилметакрилат (polyHEMA), полиэтиленгликоль (PEG) и его производные акрилаты (PEGDA – диакрилат, PEGDMA – диметакрилат), поли-(N-изопропилакриламид) (PNIPAm), поливиниловый спирт (PVA), полигликолевая кислота (ПГА) и сополимер молочной и гликолевой кислоты, полиакриловая кислота (РАА), полиакриламид (РАAm) и т. д. [15, 22, 24, 25]. Синтетические полимеры имеют длительные сроки хранения без риска нарастания иммуногенности, и их можно производить в больших объемах. В свою очередь, использование синтетических мономеров позволяет задавать и контролировать механическую прочность и эластичность гидрогелей, биodeградацию, биологическое и химическое поведение в среде организма. Главной проблемой при этом является выбор биосовместимых и нетоксичных мономеров, их полимеров, а также инициаторов полимеризации [20].

В связи с указанными ограничениями синтетических гидрогелей в биотехнологии находят применение различные комбинации натуральных и синтетических гидрогелей с лучшими, по мнению ряда авторов, биологическими и механическими свойствами, такие как хитозан-PEG, коллаген-поли-(N-изопропилакриламид) и хитозан-поли-(винилалкоголь) [26–28].

Получают полимерную основу гидрогелей с помощью реакции полимеризации, которая инициируется под действием излучения (пучок электронов, гамма-излучение, рентгеновское или ультрафиолетовое излучение), изменения pH, температуры или посредством химических реакций (клик-химия, дисульфидное сшивание, фермент-опосредованное сшивание, сопряженное присоединение по Михаэлю, сшивание с основаниями Шиффа, ионное сшивание,

самосборка) [17]. Традиционные подходы к получению пористых гидрогелей включают выщелачивание порогенного материала, газообразование, лиофилизацию и электроспиннинг [22, 29–31].

Несмотря на успехи в изготовлении пористых гидрогелей, эти методы не смогли обеспечить точный контроль размера пор и их пространственного расположения. В последнее время для разработки сложных пористых микроархитектур используются более совершенные аддитивные технологии, такие как стереолитография, 3D-печать и микрофлюидика [22, 32–34].

СПОСОБЫ МОДИФИКАЦИИ СВОЙСТВ ГИДРОГЕЛЕЙ

Для управления биологическими свойствами гидрогелей используются различные химические и физические модификации: выбор состава мономеров, изменение степени сшивания полимера, построение различных архитектур с помощью 3D-печати, введение различных функциональных групп и наночастиц, изменяющих свойства всего композита.

Подбор мономеров определяет получение гидрогелей, способных осуществлять фазовый переход «золь–гель» при нагревании до температуры тела, что позволяет вводить их в организм в жидком виде, то есть минимально инвазивным способом. К таким гидрогелям относятся, например, поли-N-изопропил-акриламид (PNIPAm), гидрогели из которого находятся в водорастворимом состоянии при температуре ниже 32 °C и обратимо переходят в гелевую форму при нагревании выше 32 °C [35]. Термочувствительные инъекционные композитные материалы с улучшенными механическими свойствами и биологической активностью могут быть получены путем добавления к PNIPAm других функциональных компонентов, таких как PEG, поли-(N,N'-диметилакриламид), поли-(2-гидроксиэтилметакрилат) [36]. В настоящее время коммерчески доступен препарат TSV Gel (OsteoBioI, Италия), который представляет собой смесь коллагенов животного происхождения и гелеобразующего синтетического сополимера Poloxamer 407. Этот препарат при температуре ниже 8° существует в жидком виде, а при температуре выше 13° начинает переходить в гелеобразное состояние, что позволяет заполнять им дефекты сложной формы [37].

Подбор мономеров может обуславливать скорость и условия деградации гидрогелей в организме. Группа ученых под руководством S.P. Zusiak et al. синтезировала гидролитически деградируемый PEG-гидрогель путем сшивания винилсульфона с PEG-диэфир-дитиолом. Время деградации и механические свойства данного гидрогеля можно контролировать, изменяя такие параметры, как расстояние между

сложноэфирными и тиольными группами при сшивке, молекулярный вес и плотность полимера [38].

Различные химические и физические методы сшивания полимеров являются важными аспектами синтеза гидрогелей, позволяющих варьировать физическими характеристиками. С помощью химического сшивания получают более стабильные гидрогели с повышенными механическими свойствами путем образования прочных ковалентных связей [39]. Физическое соединение является результатом нековалентного взаимодействия, такого как ван-дер-ваальсовы силы, водородные связи, гидрофобные связи и электростатические силы [40]. Следовательно, механическая прочность физически связанных гидрогелей относительно ниже по сравнению с ковалентно связанными, но они легче распадаются в организме. Химически связанные гидрогели могут быть менее совместимыми с тканями ввиду потенциальной цитотоксичности остаточных инициаторов полимеризации и органических растворителей, а также замедленной деградации [41].

Необходимо учитывать, что механические свойства гидрогелей могут влиять на дифференцировку клеток различными механотрансдуктивными путями через натяжение и целостность актинового цитоскелета, ядерную механику и опосредованные интегрином сигналы адгезии [42–44]. Ранние исследования с использованием 2D-субстратов показали, что жесткие гидрогели способствуют остеогенной дифференцировке, тогда как более упругие гидрогели усиливают нейро- и адипогенную дифференциацию клеток-предшественников [42, 45]. Например, Huebsch et al. исследовали влияние жесткости на клетки, выращенные на альгинатных гидрогелях, и показали, что остеогенная дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток стимулировалась при выращивании клеток на 3D-матрицах с жесткостью 11–30 кПа, а адипогенная дифференцировка усиливалась при жесткости геля 2,5–5 кПа [45]. Также показано, что быстро релаксирующие гидрогели способствуют распространению, пролиферации и остеогенной дифференцировке мезенхимальной стволовой клетки [46].

Изменяя условия фотополимеризации, возможно менять такие характеристики гидрогелей, как жесткость и вязкоупругие свойства. В своей работе C. Yang et al. контролировали величину жесткости геля и пространственную организацию на фотодеградируемой гидрогелевой матрице, используя литографические маски и фотопокрывание мягких и жестких областей в масштабе микрометров [47]. Результаты показали, что клетки имели большую площадь и удлиненную морфологию по мере увеличения жестких областей на субстрате гидрогеля. Кроме того, регулярные паттерны с высокой жесткостью усиливали остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых

клеток по сравнению со случайными паттернами. Точный пространственный контроль механических свойств гидрогеля может имитировать постепенно изменяющуюся жесткость поверхности раздела мягкой и твердой ткани, такой как «связка–кость» или «сухожилие–кость» [48].

Свободная диффузия в толще гидрогелей ограничена, поэтому пористость является решающим физическим фактором для облегчения транспорта питательных веществ и кислорода [49]. Отсутствие анастомозов и перфузии крови может задерживать регенерацию ткани из-за затруднения миграции и пролиферации клеток [50]. Кроме того, с помощью изменения размеров и трехмерной организации системы пор можно создавать биофизические сигналы, которые регулируют клеточное поведение, имитируя физические особенности на микро- и наномасштабе [51].

Создавая пористые материалы в виде каркасов различной архитектуры, можно добиться компромисса между проницаемостью материала и его прочностью. В связи с некоторыми особенностями топологической оптимизации для поиска оптимальной геометрии выбираются либо ячеистые пористые структуры [52], либо трехмерные периодические минимальные поверхности [53, 54].

Если размер пор слишком большой, клетки распознают свою контактную поверхность как двухмерную и становятся более подверженными влиянию поверхностных свойств материала, таких как жесткость. Когда же клетки мигрируют через пористую структуру, которая имеет меньший размер, скорость и эффективность миграции больше зависят от трехмерной геометрии. В результате требуются разные размеры пор в зависимости от трехмерной геометрии и свойств материалов каркасов и типов ячеек [51, 55]. Например, мезенхимальные стволовые клетки в каркасах мигрировали дальше, когда диаметр пор (12 мкм) был сравнительно похож на размер клеток по сравнению с меньшими (7 мкм) или большими (17 мкм) размерами [56]. Скорость миграции фибробластов снижалась при увеличении размера пор гидрогелей с 90 до 150 мкм [57]. По данным литературы, существуют различные оптимальные размеры пор имплантатов для индукции регенерации различных типов тканей: 5 мкм – диаметр пор для васкуляризации [58], 5–15 мкм – для врастания фибробластов [59], 20–125 мкм – для регенерации кожи взрослых [60] и 100–350 мкм – для регенерации кости [61].

Одним из примеров изменения свойств гидрогелей путем введения функциональных групп является создание материалов, набухание которых зависит от pH окружающей среды. Это обеспечивается включением карбоксильных групп в исходные мономеры. Ионизация/деионизация этих групп индуцирует

набухание/сжатие в зависимости от pH среды [62]. В щелочной среде карбоксильные группы ионизируются и отталкивают друг друга, что приводит к набуханию гидрогеля. В кислой среде происходит протонизация COOH-групп с потерей ими заряда и сжатие гидрогеля с высвобождением воды. Клиническое значение этого факта в том, что такие скаффолды могут избирательно доставлять биомолекулы к местам дефекта, где среда более кислая, например, при ишемии или воспалении. Основываясь на этом, группа ученых под руководством Matsusaki разработала pH-чувствительный гидрогель с полупроницаемыми сетями, состоящими из γ -PGA (полигликолевая кислота) и сульфированного γ -ПЭГ [62]. Модифицированные таким образом гидрогели набухают/сжимаются в зависимости от pH, а группы сульфокислоты обеспечивают увеличение концентрации протонов. В результате факторы роста, такие как фактор роста фибробластов 2-го типа (FGF-2), высвобождаются при повышении кислотности среды. Такие гидрогели с чувствительностью к pH могут быть использованы для заполнения дефектов при воспалительном процессе или ишемии, так как эти области имеют сравнительно кислую среду (pH < 6,5) по сравнению с окружающими тканями [36].

Альгинат широко используют в качестве сшитого за счет ионного взаимодействия гидрогеля из-за его высокой биосовместимости и легкости гелеобразования [63, 64]. Альгинатные гидрогели получают путем объединения растворов альгината с хлоридом кальция, в котором ионы Ca^{2+} связываются с гиалуронатными блоками альгинатных цепей. Однако после сшивания ограниченное высвобождение ионов Ca^{2+} из этих гидрогелей сопровождается медленной деградацией материала, что снижает жизнеспособность инкапсулированных в гидрогель клеток [65]. Чтобы решить эту проблему, Z. Wu et al. повысили способность к разложению сшитого кальцием альгината за счет добавления цитрата натрия, который может хелатировать ионы кальция в гидрогеле. За счет контроля соотношения цитрата натрия и альгината достигнута регуляция распада 3D-печатного альгинатного гидрогеля, что способствовало высокой жизнеспособности и пролиферации введенных в гидрогель клеток [66].

Добавляя различные функциональные группы даже к природным полимерам, можно значительно повышать сродство гидрогелей к воде и различным белковым соединениям. Широкое применение полиэтиленгликоля (PEG) в медицинской области основано на присущей ему биосовместимости и простоте контроля физико-химических свойств. Однако немодифицированные PEG-гидрогели инертны и адсорбируют ограниченное количество белков. Кроме того, многие типы клеток не могут прикрепляться на PEG-гидрогели или имеют низкую жизнеспособность при

инкапсуляции внутрь [67]. Для преодоления этого ограничения к данному типу гидрогелей присоединяют аргинилглициласпарагиновую кислоту (RGD-пептид), являющуюся естественным компонентом молекулы коллагена [14]. Дополнительные субстраты ковалентно связываются с компонентами гидрогеля при помощи ферментов или XIII-транслутаминзного фактора, который выступает в качестве катализатора. Модифицированные таким образом гидрогели демонстрируют большую плотность клеток по сравнению с PEG-гидрогелями без RGD-пептидов за счет более быстрого проникновения мезенхимальных стволовых клеток в структуру материала [68].

Еще одна проблема, которую удалось решить добавлением к гидрогелям вспомогательных веществ, – избыточная усадка материала при насыщении водой. Высокая степень усадки может приводить к несовпадению размера между имплантатом и тканями [69]. Например, коллаген, являющийся главным компонентом соединительной ткани и широко использующийся в биомедицинской инженерии, имеет низкую стабильность и подвержен сильной усадке после погружения в жидкость, что ограничивает его применение для регенерации тканей [14, 70]. Для решения этой проблемы в коллаген включали частицы аминированного биоактивного стекла, которые образовывали прочные химические связи между положительно заряженными группами аминов и отрицательно заряженными карбоксильными группами коллагена. Мезенхимальные стволовые клетки, культивированные в таком гидрогеле, имели более высокую жизнеспособность и более разнообразную морфологию, чем при использовании чистого коллагена [70].

Низкая механическая прочность гидрогелей может ограничивать их применение в регенеративной инженерии несущих тканей. Поскольку слишком высокая плотность сетей гидрогеля сопровождается пониженной скоростью диффузии, механические свойства гидрогелей также можно модулировать путем включения различных наноматериалов [22, 71, 72]. Например, для создания композитных материалов для регенерации костной ткани используется введение в гидрогели таких наночастиц, как фосфаты кальция [73] и силикаты [74], что повышает их механическую прочность и остеогенные свойства. Например, введение частиц гидроксиапатита увеличивает модуль упругости, предельную деформацию и прочность композита по сравнению с «пустым» гидрогелем до 15% [75]. Исследования физических свойств гидрогелей, наполненных различными типами фосфатов кальция, показало, что прочностные свойства (прочность на сжатие и растяжение) могут сильно зависеть от типа применяемого фосфата кальция [64, 76].

Среди многообразия ортофосфатов кальция гидроксиапатит является классическим и наиболее используемым компонентом при создании биоимплантатов как в качестве основной фазы [77], так и в качестве покрытий или дополнительной биорезистивной фазы [14, 78, 79]. Однако низкая резорбируемость гидроксиапатита, обусловленная соотношением кальция и фосфора ($\text{Ca/P} = 1,67$) [80], вынуждает искать ему замену. В качестве альтернативы предлагают фосфаты кальция с меньшим соотношением Ca/P или их смеси: брушит, монетит и пирофосфат кальция ($\text{Ca/P} = 1$), октакальциевый фосфат ($\text{Ca/P} = 1,33$), трикальциевый фосфат ($\text{Ca/P} = 1,5$) [23, 76, 80, 81]. Данные фосфаты относятся к классу кислых фосфатов (гидрофосфатов). В исследованиях *in vivo* показано, что скорость биодеградации композитных материалов на основе альгината уменьшается в зависимости от типа фосфата кальция: максимальная у октакальциевого фосфата, меньше у трикальциевого фосфата и значительно меньше у карбонатгидроксиапатита [64]. При растворении (резорбции) они создают в окружающей среде слабокислые значения pH, вследствие чего происходит частичное растворение (подтаивание) кристаллов гидроксиапатита окружающей костной ткани. При адсорбции на их поверхности морфогенетических костных белков и других биоактивных факторов [82] возможен их переход в растворенное состояние, что локально создает повышенную концентрацию биологически активных веществ и запускает цепочку биологических процессов, в результате которых в данном месте образуется костная ткань.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЕЙ

Исследования в области создания и применения гидрогелей находятся по большей части пока зачатую на доклинической стадии разработки, однако в литературе появляются сообщения о первых реальных применениях вышеописанных принципов для создания искусственных органов.

В статье Н. Kang et al. (2016) описана методика создания нагруженных клетками гидрогелевых композитов (фрагментов кости свода черепа и нижней челюсти, хрящевой части ушной раковины и фрагмента скелетной мышцы) с помощью созданного авторами интегрированного 3D-принтера для печати органов и тканей, при этом использовался многокомпонентный состав гидрогеля. Механическую основу гидрогеля составил поликапролактон (PCL), поры которого заполнялись менее механически прочным, но более совместимым с клетками составом из желатина, фибриногена, гиалуроновой кислоты и глицерина. Клеточный компонент был представлен линиями фибробластов и миобластов, хондроцита-

ми и человеческими амниотическими стволовыми клетками. Одной из особенностей созданных материалов было наличие пронизывающей всю структуру системы микроканалов, обеспечивающих питание клеток по всей его толще. В ходе имплантации полученных материалов на лабораторных животных было показано, что включенные в материал клетки начинают дифференцироваться, расти и синтезировать собственный окружающий матрикс на месте рассасывающего гидрогеля [83].

В отечественной литературе есть примеры создания нанокомпозитных материалов на основе гидрогелей, нагруженных стволовыми клетками [84]. В работе описывается создание гидрогелевой матрицы на основе поли-L-лактида, полученного методом импринтинг-литографии [22], которую заселяли мезенхимальными стволовыми клетками. Исследования *in vitro* показали, что стволовые клетки дифференцировались по остеогенному пути, при этом отмечалась их хорошая адгезия на полученном материале и высокая выживаемость.

В другой работе [85] проводилось доклиническое исследование *in vivo* композитного материала на основе фибринового гидрогеля с включениями трикальциевого фосфата, нагруженного мезенхимальными стромальными стволовыми клетками, на модели критического дефекта эпифиза бедра кролика. Авторы показали способность данного скаффолда к переносу живых стволовых клеток с сохранением их регенераторного потенциала и потенциальную возможность к замещению костной тканью, но в то же время было показано негативное влияние фибринового гидрогеля на osteoconductive свойства керамики в составе композита.

В работе И.Ю. Петрова, Е.В. Ларионова с соавт. [86] на животной модели костного дефекта *in vivo* исследованы биологические свойства биоматериала на основе деминерализованного костного коллагена быка и гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата. Гистологическое исследование показало более быстрое и полное замещение дефекта подвздошной кости новообразованной костной тканью при использовании биоматериала по сравнению с контрольной группой.

В литературе описано получение и исследование на лабораторных животных (мышях и крысах) композитных гидрогелевых материалов на основе альгината с добавлением желатина и кристаллов ТКФ и ОКФ, при этом показано, что добавление желатина и кристаллов кальция способствует повышению прочности и увеличению пористости. В работе показано, что трехкомпонентные гидрогели с использованием ОКФ отличаются лучшими osteoconductive свойствами и более быстрым образованием костной ткани [2].

В отечественной литературе описаны примеры успешного клинического применения сочетания губчатой аутокости из таза и коммерчески доступных гидрогелей на основе коллагена (СФЕРО® Гель LONG», Россия) для замещения критических дефектов бедренной и большеберцовой костей у человека. При этом авторы указывают на роль гидрогеля для поддержания запущенного аутологической костью процесса репарации [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы показывает, что в настоящее время гидрогели являются очень разнообразным классом соединений, как по химическому составу, так и по химическим, физическим и биологическим свойствам. Такое разнообразие представляется перспективным для создания биомедицинских материалов, позволяющих эффективно замещать природные структуры организма. Различные способы модификации свойств гидрогелей обеспечивают возможность их адаптации к конкретным клиническим ситуациям, что отвечает потребностям персонализированного подхода в современной медицине. Несмотря на понимание общих принципов создания «идеальной» тканеинженерной конструкции для замещения дефектов костной ткани, реальных образцов, отвечающих всем требованиям эффективности и безопасности, пока не получено. Необходимы дальнейшие исследования с целью создания композитных материалов для эффективного замещения больших объемов утраченной костной ткани, которые бы позволили полноценно и быстро восстанавливать функции организма.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 17-79-20427).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Анастасьева ЕА, Садовой МА, Воронаева АА, Кирилова ИА. Использование ауто- и аллотрансплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2017; 23 (3): 148–155. Anastasia EA, Sadovoy MA, Voropaeva AA, Kirilova IA. Reconstruction of Bone Defects after Tumor Resection by Auto- and Allografts (Review of Literature). *Traumatologia i ortopediya Rossii [Traumatology and Orthopedics of Russia]*. 2017; 23 (3): 148–155. (in Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155.
2. Каракин ПА, Сергеева НС, Комлев ВС, Свиридова ИК, Курсанова ВА, Ахмедова СА и др. Биосовместимость и остеопластические свойства мине-

- рал-полимерных композиционных материалов на основе альгината натрия, желатина и фосфатов кальция, предназначенных для трехмерной печати костнозамещающих конструкций. *Гены и клетки*. 2016; 11 (3): 94–101. Karalkin PA, Sergeeva NS, Komlev VS, Sviridova IK, Kirsanova VA, Akhmedova SA et al. Biocompatibility and osteoplastic properties of mineral polymer composite materials based on sodium alginate, gelatin, and calcium phosphates intended for 3D-printing of the constructions for bone replacement. *Genes and Cells*. 2016; 11 (3): 94–101.
3. Карякин НН, Горбатов РО, Новиков АЕ, Нифтуллаев РМ. Хирургическое лечение пациентов с опухолями длинных трубчатых костей верхних конечностей с использованием индивидуальных имплантатов из костнозамещающего материала, созданных по технологиям 3D-печати. *Гений ортопедии*. 2017; 23 (3): 323–330. Karyakin NN, Gorbatov RO, Novikov AE, Niffullaev RM. Surgical treatment of patients with tumors of long bones of upper limbs using tailored 3D printed bone substitute implants. *Genij ortopedii*. 2017; 23 (3): 323–330. doi 10.18019/1028-4427-2017-23-3-323-330.
 4. Попков АВ. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2014; 3: 94–99. Popkov AV. Biocompatible implants in traumatology and orthopaedics (A review of literature). *Genij ortopedii*. 2014; 3: 94–99.
 5. Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, Wagner Q, Musset AM, Benkirane-Jessel N et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J Tissue Eng*. 2018; 9: 2041731418776819. doi: 10.1177/2041731418776819.
 6. Wang W, Yeung KWK. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater*. 2017; 2 (4): 224–247. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007.
 7. Dau M, Ganz C, Zaage F, Frerich B, Gerber T. Hydrogel-embedded nanocrystalline hydroxyapatite granules (elastic blocks) based on a cross-linked polyvinylpyrrolidone as bone grafting substitute in a rat tibia model. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 7393–7404. doi: 10.2147/IJN.S142550.
 8. Douglas AJ, Kyzas PA. A new autologous block-bone prefabricated flap concept based on the supraclavicular artery island flap (SCAIF) for reconstruction of a neo-mandibular osteoradionecrosis (ORN) defect, IDEAL Stage 1 report. *JPRAS Open* 2017; 12: 19–24. doi: 10.1016/j.jpra.2016.11.002.
 9. Крюков ЕВ, Брижань ЛК, Хоминец ВВ, Давыдов ДВ, Чирва ЮВ, Севастьянов ВИ и др. Опыт клинического применения тканеинженерных конструкций в лечении протяженных дефектов костной ткани. *Гений ортопедии*. 2019; 25 (1): 49–57. Kryukov EV, Brizhan' LK, Khominets VV, Davydov DV, Chirva YuV, Sevastianov VI et al. Clinical use of scaffold-technology to manage extensive bone defects. *Genij ortopedii*. 2019; 25 (1): 49–57.
 10. Gut G, Marowska J, Jastrzebska A, Olender E, Kamiński A. Structural mechanical properties of radiation-sterilized human Bone-Tendon-Bone grafts preserved by different methods. *Cell Tissue Bank*. 2015; 17 (2): 277–287. doi: 10.1007/s10561-015-9538-1.
 11. Ferracini R, Martínez Herreros I, Russo A, Casalini T, Rossi F, Perale G. Scaffolds as Structural Tools for Bone-Targeted Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2018; 10 (3): 122. doi: 10.3390/pharmaceutics10030122.
 12. Rehmann MS, Kloxin AM. Tunable and dynamic soft materials for three-dimensional cell culture. *Soft Matter*. 2013; 9 (29): 6737–6746. doi: 10.1039/C3SM50217A.
 13. Bai X, Gao M, Syed S, Zhuang J, Xu X, Zhang XQ. Bioactive hydrogels for bone regeneration. *Bioact Mater*. 2018; 3 (4): 401–417. doi: 10.1016/j.bioactmat.2018.05.006.
 14. Фатхудинова НЛ, Васильев АВ, Бухарова ТБ, Осудак ЕО, Старикова НВ, Домогатский СП и др. Перспективы использования коллагенового гидрогеля в качестве основы для отверждаемых и активированных костно-пластических материалов. *Стоматология*. 2018; (6): 78–83. Fatkhudinova NL, Vasilyev AV, Bukharova TB, Osidak EO, Starikova NV, Domogatsky SP et al. The prospects of collagen as a basis for curable and activated osteoplastic materials. *Stomatologiya*. 2018; (6): 78–83. <https://doi.org/10.17116/stomat20189706178>.
 15. Кузнецова ДС, Тимашев ПС, Баграшвили ВН, Загайнова ЕВ. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2014; 6 (4): 201–212. Kuznetsova DS, Timashev PS, Bagratashvili VN, Zagaynova EV. Scaffold- and Cell System-Based Bone Grafts in Tissue Engineering (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2014; 6 (4): 201–212.
 16. Садовой МА, Ларионов ПМ, Самохин АГ, Рожнова ОМ. Клеточные матрицы (скаффолды) для целей регенерации кости: современное состояние проблемы. *Хирургия позвоночника*. 2014; (2): 79–86. Sadovoy MA, Larionov PM, Samokhin AG, Rozhnova OM. Cellular Matrices (Scaffolds) for Bone Regeneration: State of the Art. *Hir Pozvonoc*. 2014; (2): 79–86.
 17. Barbucci R. Hydrogels. Milano: Springer; 2009. doi: 10.1007/978-88-470-1104-5.
 18. Bemmelen JM. Zeitschr f Chem und Ind der Kolloide (1907) 1: 213. [In Deu]. doi: 10.1007/BF01830147.
 19. Wichterle O&L, [Iacute] M.D. Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature*. 1960; 185: 117–118 doi: 10.1038/185117a0.
 20. Gibbs DMR, Black CRM, Dawson JJ, Oreffo ROC. A review of hydrogel use in fracture healing and bone regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2016; 10 (3): 187–198. doi: 10.1002/term.1968.
 21. Annabi N, Tamayol A, Uquillas JA, Akbari M, Bertasconi LE, Cha C et al. 25th anniversary article: Rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine. *Adv Mater*. 2013; 26 (1): 85–123. doi: 10.1002/adma.201303233.
 22. Терещенко ВП, Ларионов ПМ, Кирилова ИА, Садовой МА, Мамонова ЕВ. Материалы и методы тканевой инженерии костной ткани. *Хирургия позвоночника*. 2016; 13 (1): 72–81. Tereshchenko VP, Larionov PM,

- Kirilova IA, Sadovoy MA, Mamonova EV. Materials and methods of bone tissue engineering. *Hir Pozvonoc*. 2016; 13 (1): 72–81. . doi: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.1.72-81>.
23. Гурин АН, Комлев ВС, Федотов АЮ, Берковский АА, Мамонов ВЕ, Григорян АС. Сравнительная характеристика материалов на основе хитозана, альгината и фибрина в комплексе с β -трикальцийфосфатом для остеопластики (экспериментально-морфологическое исследование). *Стоматология*. 2014; 93 (1): 4–10. Gurin AN, Komlev VS, Fedotov AYU, Berkovsky AA, Mamonov VE, Grigoryan AS. Comparative study of osteoplastic materials based on chitosan, alginate or fibrin with tricalcium phosphate. *Stomatologiya*. 2014; 93 (1): 4–10. ISSN 0039-1735.
 24. Shi K, Wang YL, Qu Y, Liao JF, Chu BY, Zhang HP et al. Synthesis, characterization, and application of reversible PDLLA-PEG-PDLLA copolymer thermogels *in vitro* and *in vivo*. *Sci Rep*. 2016; 6: 19077. doi: 10.1038/srep19077.
 25. Vo TN, Ekenseair AK, Spicer PP, Watson BM, Tzouanas SN, Roh TT et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of self-mineralization and biocompatibility of injectable, dual-gelling hydrogels for bone tissue engineering. *J Control Release*. 2014; 205: 25–34. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.11.028.
 26. Das D, Ghosh P, Ghosh A, Halder C, Dhara S, Panda AB et al. Stimulus-responsive, biodegradable, biocompatible, covalently cross-linked hydrogel based on dextrin and poly (N-isopropylacrylamide) for *in vitro/in vivo* controlled drug release ACS Applied Materials & Interfaces 2015; 7 (26): 14338–14351 doi: 10.1021/acsami.
 27. Barnes AL, Genever PG, Rimmer S, Coles MC. Collagen, Äipoly (N-isopropylacrylamide) hydrogels with tunable properties. *Biomacromolecules*. 2016; 17: 723–734 doi: 10.1021/acs.biomac.5b01251.
 28. Truong VX, Ablett MP, Gilbert HT, Bowen J, Richardson SM, Hoyland JA et al. *In situ* forming robust chitosan-poly (ethylene glycol) hydrogels prepared by copper-free azide-alkyne click reaction for tissue engineering. *Biomaterials Science*, 2014; 2 (2): 167–175. doi: 10.1039/C3BM60159E.
 29. Sundaramurthi D, Krishnan UM, Sethuraman S. Electrospun Nanofibers as Scaffolds for Skin Tissue Engineering. *Polymer Reviews*. 2014; 54: 348–376. doi: 10.1080/15583724.2014.881374.
 30. Hasan A, Memic A, Annabi N, Hossain M, Paul A, Dokmeci MR et al. Electrospun scaffolds for tissue engineering of vascular grafts. *Acta Biomater*. 2013; 10 (1): 11–25. doi: 10.1016/j.actbio.2013.08.022.
 31. Wade RJ, Bassin EJ, Gramlich WM, Burdick JA. Nanofibrous hydrogels with spatially patterned biochemical signals to control cell behavior. *Adv Mater*. 2015; 27 (8): 1356–1362. doi: 10.1002/adma.201404993.
 32. Jiang T, Deng M, James R, Nair LS, Laurencin CT. Micro- and nanofabrication of chitosan structures for regenerative engineering. *Acta Biomater*. 2014; 10: 1632–1645. doi: 10.1016/j.actbio.2013.07.003.
 33. Ma S, Yu B, Pei X, Zhou F. Structural hydrogels. *Polymer*. 2016; 98: 516–535. doi: 10.1016/j.polymer.2016.06.053.
 34. Cui H, Zhu W, Nowicki M, Zhou X, Khademhosseini A, Zhang LG. Hierarchical Fabrication of Engineered Vascularized Bone Biphasic Constructs via Dual 3D Bio-printing: Integrating Regional Bioactive Factors into Architectural Design. *Adv Healthc Mater*. 2016; 5 (17): 2174–2181. doi: 10.1002/adhm.201600505.
 35. Dai Y, Ma PA, Cheng Z, Kang X, Zhang X, Hou Z et al. Up-conversion cell imaging and pH-induced thermally controlled drug release from NaYF₄: Yb³⁺/Er³⁺ hydrogel core-shell hybrid microspheres. *ACS nano*. 2012; 6: 3327–3338. doi: 10.1021/nn300303q.
 36. Kirkland SE, Hensarling RM, McConaughy SD, Guo Y, Jarrett WL, McCormick CL. Thermoreversible hydrogels from RAFT-synthesized BAB triblock copolymers: steps toward iomimetic matrices for tissue regeneration. *Biomacromolecules*. 2007; 9: 481–486. doi: 10.1021/bm700968t.
 37. Sampas CT, Philbrook M, Seedling A, McPherson J. Thermo-sensitive bone growth compositions. JP Application 2016514030. May 19, 2016.
 38. Zustiak SP, Leach JB. Hydrolytically degradable poly (ethylene glycol) hydrogel scaffolds with tunable degradation and mechanical properties. *Biomacromolecules*. 2010; 11: 1348–1357. doi: 10.1021/bm100137q.
 39. Wang H, Heilshorn SC. Adaptable hydrogel networks with reversible linkages for tissue engineering. *Adv Mater*. 2015; 27 (25): 3717–3736. doi: 10.1002/adma.201501558.
 40. Hennink W, Van Nostrum CF. Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Adv Drug Del Rev*. 2012; 64: 223–236. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00240-X.
 41. Bae KH, Wang L-S, Kurisawa M. Injectable biodegradable hydrogels: progress and challenges. *J Mater Chem B*. 2013; 1: 5371–5388. doi: 10.1039/C3TB20940G.
 42. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*. 2006; 126: 677–689. doi: 10.1016/j.cell.2006.06.044.
 43. Ehrbar M, Sala A, Lienemann P, Ranga A, Mosiewicz K, Bittermann A et al. Elucidating the role of matrix stiffness in 3D cell migration and remodeling. *Biophys J*. 2011; 100: 284–293. doi: 10.1016/j.bpj.2010.11.082.
 44. Zhang Y, Gordon A, Qian W, Chen W. Engineering nanoscale stem cell niche: direct stem cell behavior at cell-matrix interface. *Adv Healthc Mater*. 2015; 4: 1900–1914. doi: 10.1002/adhm.201500351.
 45. Huebsch N, Arany PR, Mao AS, Shvartsman D, Ali OA, Bencherif SA et al. Harnessing traction-mediated manipulation of the cell/matrix interface to control stem-cell fate. *Nat Mater*. 2010; 9: 518–526. doi: 10.1038/nmat2732.
 46. Chaudhuri O, Gu L, Klumpers D, Darnell M, Bencherif SA, Weaver JC et al. Hydrogels with tunable stress relaxation regulate stem cell fate and activity. *Nat Mater*. 2016; 15: 326–334. doi: 10.1038/nmat4489.
 47. Yang C, DelRio FW, Ma H, Killaars AR, Basta LP, Kyburz KA et al. Spatially patterned matrix elasticity directs stem cell fate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113 (31): E4439–E4445. doi: 10.1073/pnas.1609731113.
 48. Seidi A, Ramalingam M, Elloumi-Hannachi I, Ostrovidov S, Khademhosseini A. Gradient biomaterials for

- soft-to-hard interface tissue engineering. *Acta Biomater.* 2011; 7: 1441–1451. doi: 10.1016/j.actbio.2011.01.011.
49. Jain RK, Au P, Tam J, Duda DG, Fukumura D. Engineering vascularized tissue. *Nat Biotechnol.* 2005; 23: 821–823. doi: 10.1038/nbt0705-821.
 50. Chen X, Aledia AS, Ghajar CM, Griffith CK, Putnam AJ, Hughes CC et al. Prevascularization of a fibrin-based tissue construct accelerates the formation of functional anastomosis with host vasculature. *Tissue Eng. Part A.* 2008; 15: 1363–1371. doi: 10.1089/ten.tea.2008.0314.
 51. Peyton SR, Kalcioğlu ZI, Cohen JC, Runkle AP, Van Vliet KJ, Lauffenburger DA et al. Marrow-derived stem cell motility in 3D synthetic scaffold is governed by geometry along with adhesivity and stiffness. *Biotechnol Bioeng.* 2011; 108: 1181–1193. doi: 10.1002/bit.23027.
 52. Bauer J, Hengsbach S, Tesari I, Schwaiger R, Kraft O. High-strength cellular ceramic composites with 3D microarchitecture. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014; 111: 2453–2458. doi: 10.1073/pnas.1315147111.
 53. Kapfer SC, Hyde ST, Mecke K, Arns CH, Schröder-Turk GE. Minimal surface scaffold designs for tissue engineering. *Biomaterials.* 2011; 32 (29): 6875–6882. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.06.012.
 54. Дубров ВЭ, Климашина ЕС, Щербаков ИМ, Шипунов ГА, Путляев ВИ, Евдокимов ПВ и др. Экспериментальная оценка свойств 3D-пористого материала на основе фосфата кальция на модели монокортикального диафизарного дефекта бедренной кости крысы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2019; 167 (3): 377–380. Dubrov VE, Klimashina ES, Scherbakov IM, Shipunov GA, Putlayev VI, Evdokimov PV et al. The experimental evaluation of the properties of the 3D-porous bone substitute based on calcium phosphate on the model of monocortical diaphyseal rat femur's defect. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2019; 167 (3): 377–380. [In Russ, English abstract].
 55. Charras G, Sahai E. Physical influences of the extracellular environment on cell migration. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15: 813–824. doi: 10.1038/nrm3897.
 56. Overstreet DJ, Huynh R, Jarbo K, McLemore RY, Vernon BL. *In situ* forming, resorbable graft copolymer hydrogels providing controlled drug release. *J Biomed Mater Res. Part A.* 2013; 101: 1437–1446. doi: 10.1002/jbm.a.34443.
 57. Harley BA, Kim HD, Zaman MH, Yannas IV, Lauffenburger DA, Gibson LJ. Microarchitecture of three-dimensional scaffolds influences cell migration behavior via junction interactions. *Biophys J.* 2008; 95 (8): 4013–4024. doi: 10.1529/biophysj.107.122598.
 58. Brauker JH, Carr-Brendel VE, Martinson LA, Crudele J, Johnston WD, Johnson RC. Neovascularization of synthetic membranes directed by membrane microarchitecture. *J Biomed Mater Res.* 1995; 29: 1517–1524. doi: 10.1002/jbm.820291208.
 59. Klawitter J, Hulbert S. Application of porous ceramics for the attachment of load bearing internal orthopedic applications. *J Biomed Mater Res.* 1971; 5: 161–229. doi: 10.1002/jbm.820050613.
 60. Yannas IV, Lee E, Orgill DP, Skrabut EM, Murphy GF. Synthesis and characterization of a model extracellular matrix that induces partial regeneration of adult mammalian skin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86 (3): 933–937. PubMed PMID: 2915988.
 61. Annabi N, Nichol JW, Zhong X, Ji C, Koshy S, Khademhosseini A et al. Controlling the porosity and microarchitecture of hydrogels for tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010; 16 (4): 371–383. doi: 10.1089/ten.TEB.2009.0639.
 62. Matsusaki M, Akashi M. Novel functional biodegradable polymer IV: pH-sensitive controlled release of fibroblast growth factor-2 from a poly (γ -glutamic acid)-sulfonate matrix for tissue engineering. *Biomacromolecules.* 2005; 6: 3351–3356. doi: 10.1021/bm050369m.
 63. Kinoshita K, Iwase M, Yamada M, Yajima Y, Seki M. Fabrication of multilayered vascular tissues using microfluidic agarose hydrogel platforms. *Biotechnol J.* 2016; 11: 1415–1423. doi: 10.1002/biot.201600083.
 64. Сергеева НС, Комлев ВС, Свиридова ИК, Курсанова ВА, Ахмедова СА, Шанский ЯД и др. Некоторые физико-химические и биологические характеристики трехмерных конструкций на основе альгината натрия и фосфатов кальция, полученных методом 3D-печати и предназначенных для реконструкции костных дефектов. *Гены и клетки.* 2015; 10 (2): 39–45. Sergeeva NS, Komlev VS, Sviridova IK, Kirsanova VA, Akhmedova SA, Shanskiy YaD et al. Some physicochemical and biological characteristics of 3D printed constructions based on sodium alginate and calcium phosphates for bone defects reconstruction. *Genes and Cells.* 2015; 10 (2): 39–45.
 65. Gao C, Liu M, Chen J, Zhang X. Preparation and controlled degradation of oxidized sodium alginate hydrogel. *Polym Degrad Stab.* 2009; 94: 1405–1410. doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2009.05.011.
 66. Wu Z, Su X, Xu Y, Kong B, Sun W, Mi S. Bioprinting three-dimensional cell-laden tissue constructs with controllable degradation. *Sci Rep.* 2016; 6: 24474. doi: 10.1038/srep24474.
 67. El-Fiqi A, Lee JH, Lee EJ, Kim HW. Collagen hydrogels incorporated with surface-aminated mesoporous nanobioactive glass: improvement of physicochemical stability and mechanical properties is effective for hard tissue engineering. *Acta Biomater.* 2013; 9: 9508–9521. doi: 10.1016/j.actbio.2013.07.036.
 68. Hersel U, Dahmen C, Kessler H. RGD modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond. *Biomaterials.* 2003; 24: 4385–4415. doi: 10.1016/S0142-9612(03)00343-0.
 69. Sargeant TD, Desai AP, Banerjee S, Agawu A, Stopek JB. An *in situ* forming collagen-PEG hydrogel for tissue regeneration. *Acta Biomater.* 2012; 8: 124–132. doi: 10.1016/j.actbio.2011.07.028.
 70. El-Fiqi A, Lee JH, Lee EJ, Kim HW. Collagen hydrogels incorporated with surface-aminated mesoporous nanobioactive glass: improvement of physicochemical stability and mechanical properties is effective for hard tissue engineering. *Acta Biomater.* 2013; 9: 9508–9521. doi: 10.1016/j.actbio.2013.07.036.

71. Gaharwar AK, Mihaila SM, Swami A, Patel A, Sant S, Reis RL et al. Bioactive silicate nanoplatelets for osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Adv Mater.* 2013; 25: 3329–3336. doi: 10.1002/adma.201300584.
72. Shin SR, Bae H, Cha JM, Mun JY, Chen YC, Tekin H et al. Carbon nanotube reinforced hybrid microgels as scaffold materials for cell encapsulation. *ACS Nano.* 2011; 6 (1): 362–372. doi: 10.1021/nn203711s.
73. Zhao L, Weir MD, Xu HH. An injectable calcium phosphate-alginate hydrogel-umbilical cord mesenchymal stem cell paste for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2010; 31 (25): 6502–6510. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.05.017.
74. Xavier JR, Thakur T, Desai P, Jaiswal MK, Sears N, Cosgriff-Hernandez E et al. Bioactive nanoengineered hydrogels for bone tissue engineering: a growth-factor-free approach. *ACS nano.* 2015; 9: 3109–3118. doi: 10.1021/nn507488s.
75. Gaharwar AK, Dammu SA, Canter JM, Wu CJ, Schmidt G. Highly Extensible, Tough and Elastomeric Nanocomposite Hydrogels from Poly(ethyleneglycol) and Hydroxyapatite Nanoparticles. *Biomacromolecules.* 2011; 12 (5): 1641–1650. doi: 10.1021/bm200027z.
76. Тихонов АА, Кукуева ЕВ, Евдокимов ПВ, Климашина ЕС, Путляев ВИ, Щербakov ИМ и др. Синтез замещенного октакальциевого фосфата для наполнения композитных имплантатов на основе полимерных гидрогелей, сформированных стереолитографической 3D-печатью. *Неорганические материалы.* 2018; 54 (10): 1123–1132. Tikhonov AA, Kukueva EV, Evdokimov PV, Klimashina ES, Putlyaev VI, Shcherbakov IM et al. Synthesis of substituted octacalcium phosphate for filling composite implants based on polymer hydrogels produced by stereolithographic 3D printing. *Inorganic Materials.* 2018; 54 (10): 1062–1070. doi: 10.1134/S0020168518100175.
77. Bose S, Tarafder S. Calcium phosphate ceramic systems in growth factor and drug delivery for bone tissue engineering: a review. *Acta Biomater.* 2011; 8 (4): 1401–1421. doi: 10.1016/j.actbio.2011.11.017.
78. Dapporto M, Sprio S, Fabbi C, Figallo E, Tampieri A. A novel route for the synthesis of macroporous bioceramics for bone regeneration. *Journal of the European Ceramic Society.* 2016; 36 (9): 2383–2388. doi: 10.1016/j.jeurceramsoc.2015.10.020.
79. Газжа ЮВ, Бонарцев АП, Мухаметишин РФ, Жаркова ИИ, Андреева НВ, Махина ТК и др. Разработка и исследование *in vivo* и *in vitro* костно-пластического материала на основе композиции гидроксиапатита, поли-3-оксибутирата и альгината натрия. *Современные технологии в медицине.* 2014; 6 (1): 6–13. Gazhva JV, Bonartsev AP, Mukhametshin RF, Zharkova II, Andreeva NV, Makhina TK et al. *In vivo* and *in vitro* Development and Study of Osteoplastic Material Based on Hydroxyapatite, Poly-3-Hydroxybutyrate and Sodium Alginate Composition. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2014; 6 (1): 6–13. ISSN 2076-4243.
80. Dorozhkin SV. Calcium orthophosphate bioceramics. *Eurasian Chemico-Technological Journal.* 2010; 12 (3–4): 247–258. doi: 10.1016/j.ceramint.2015.08.004.
81. Сергеева НС, Комлев ВС, Свиридова ИК, Курсанова ВА, Ахмедова СА, Кувшинова ЕА и др. Оценка композиционных материалов состава альгинат – фосфаты кальция, предназначенных для использования в технологиях прототипирования при замещении костных дефектов *in vitro*. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова.* 2015; (1): 28–34. Sergeeva NS, Komlev VS, Sviridova IK, Kirsanova VA, Akhmedova SA, Kuvshinova EA et al. *In vitro* Evaluation of the Composite Alginate – Calcium Phosphate Materials for Prototyping Technologies in Bone Defects Substitution. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova.* 2015; (1): 28–34. ISSN 0869-8678.
82. Tozzi G, De Mori A, Oliveira A, Roldo M. Composite Hydrogels for Bone Regeneration. *Materials (Basel).* 2016; 9 (4): 267. doi: 10.3390/ma9040267.
83. Kang H-W, Lee SJ, Ko IK, Kengla C, Yoo JJ, Atala A. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotechnol.* 2016; 34: 312–319. doi: 10.1038/nbt.3413.
84. Ларионов ПМ, Садовой МА, Самохин АГ, Рожнова ОМ, Гусев АФ, Принц ВЯ. Создание тканеинженерного эквивалента костной ткани и перспективы его использования в травматологии и ортопедии. *Хирургия позвоночника.* 2014; (3): 77–85. Larionov PM, Sadovoy MA, Samokhin AG, Rozhnova OM, Gusev AF, Prinz VYa et al. Creation of tissue-engineered living bone equivalent and prospects for its application in traumatology and orthopaedics. *Hir Pozvonoc.* 2014; (3): 77–85.
85. Мамонов ВЕ, Чемис АГ, Комлев ВС, Берковский АЛ, Голубев ЕМ, Проскурина НВ и др. Биологические характеристики костезамещающей тканеинженерной конструкции на основе кальцийфосфатной керамики, аутологичных мезенхимных стромальных клеток и фибринового гидрогеля. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова.* 2015; (4): 52–59. Mamonov VE, Chemis AG, Komlev VS, Berkovskiy AL, Golubev EM, Proskurina NV et al. Biologic Characteristics of Bone Substituting Tissue Engineering Construction Based on Calcium Phosphate Ceramics, Autologous Mesenchymal Stromal Cells and Fibrin Hydrogel. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova.* 2015; (4): 52–59. doi: 10.32414/0869-8678-2015-4-52-59.
86. Петров ИЮ, Ларионов ЕВ, Ипполитов ЮА, Бут ЛВ, Петров АИ. Морфогистохимические исследования остеопластического материала на основе гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и недеминерализованного костного коллагена для восстановления костных дефектов в эксперименте. *Вестник новых медицинских технологий.* 2018; 12 (3): 41–46. doi: 10.24411/2075-4094-2018-16038. Petrov IYu, Larionov EV, Ippolitov YuA, But LV, Petrov AI. Morphohistochemical studies of osteoplastic material based on hyaluronic acid, hondroitinsulfate and under-mineralized bone collagen for bone defects recovery in experiment. *Journal of new medical technologies.* 2018; 12 (3): 41–46. doi: 10.24411/2075-4094-2018-16038.

Статья поступила в редакцию 1.06.2019 г.
The article was submitted to the journal on 1.06.2019