

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

**БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ КОСТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ:  
СОСТОЯНИЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ****А.А. Губочкина, О.А. Легонькова\***ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.Н. Вишневого» Минздрава России,  
Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

**РЕЗЮМЕ.** Приводится анализ состояния медицинских изделий в формах гелей, паст, гранул и порошков, используемых для заполнения костных дефектов некритичных размеров и разрешенных к применению на территории Российской Федерации (РФ). Несмотря на ведущиеся в данной области разработки, большая часть костных заменителей представлена алло- и ксеногенными материалами: в сумме они составляют 30% от общего числа всех зарегистрированных в РФ медицинских изделий в форме гелей, паст, гранул и порошков и 42% – от числа изделий, имеющих российское производство. В малом количестве представлены материалы с функциональными добавками (антибиотики и факторы роста) – 8% от общего числа всех зарегистрированных в РФ медицинских изделий. Обращается внимание на то, что, несмотря на многолетнюю практику клинического применения ауто-, алло- и ксеноимплантатов, ни один из них не является идеальным материалом. Ведутся исследования по дозам добавляемых микроэлементов и соотношений антибиотиков в зависимости от выбираемого состава (каркаса) с природными или синтетическими полимерами, что оказывает существенное влияние на эффективность высвобождения функциональных добавок.

Поиски компонентов и композиций, обеспечивающих все необходимые для костного заменителя свойства, продолжаются.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** костные заменители, костные имплантаты, трикальцийфосфат, гидроксиапатит, полилактид, полигликолид, коллаген, соотношение Ca/P.

**ВВЕДЕНИЕ**

Костная ткань – это динамическая система с активным метаболизмом. В ней постоянно проходят процессы удаления участков старой костной ткани за счет резорбции и формирования новой, процессы, неразрывно связанные друг с другом «в пространстве и времени» (Owen, Reilly, 2018). Возникающий вследствие различных причин дисбаланс в двух этих процессах вызывает трудности при заживлении костных дефектов, в результате чего требуется применение костных заменителей. Медицинские изделия в формах гелей, паст, гранул и порошков применяются при лечении остеомиелита (за последние 40 лет частота заболеваемости увеличилась в два раза (АТОР, 2021)), различных видов онкозаболеваний, когда требуется восполнение резектированных костных дефектов (в России ежегодно диагностируются порядка 1500 новых случаев онкозаболеваний костей (Валиев и др., 2022)), при сложных осколочных переломах, во время эндопротезирования. Всё это делает поиск мате-

риалов для замещения и регенерации костной ткани востребованной областью биомедицинских разработок.

Поскольку «идеальный» биоразлагаемый материал для регенеративной медицины не должен вызывать устойчивой воспалительной и токсической реакции при имплантации, способствовать прорастанию сосудов (Ogueri et al., 2019), разрабатываемое изделие должно содержать такой подбор компонентов, который сочетал бы в себе главные для костнозамещающего имплантата свойства: биосовместимость, биорезорбтивность, остеокондуктивность и остеоиндуктивность (de Grado et al., 2018), обеспечиваемые такими параметрами, как пористость, смачиваемость, шероховатость, скорость биорезорбции, химический состав и морфология имплантата и форма применения костного заменителя.

*Биосовместимость* – необходима для функционирования материала без нежелательных побочных эффектов и для поддержания клеточной активности, поскольку не вызывает цито-

\* Адрес для переписки:

**Легонькова Ольга Александровна**  
E-mail oalegonkovapb@mail.ru

токсического эффекта в клетках, местных или системных реакций (Ogueri et al., 2019).

*Остеокондуктивность* – требуется для обеспечения прочного трехмерного каркаса при формировании кости, она играет роль матрицы (опоры) для прикрепления остеобластов и клеток-предшественников остеогенеза и роста новой ткани.

*Остеоиндуктивность* – важна для стимуляции индукции недифференцированных клеток-предшественников остеогенеза в остеобласты для последующего формирования кости (Bohner, Miron, 2019).

*Биорезорбция* – важное свойство костного материала, определяющее скорость заживления и регенерации ткани, зависящее от многочисленных физико-химических факторов, при этом проявление биорезорбции индивидуально для каждого пациента. В идеале скорость деградации костного заменителя должна быть синхронна скорости роста вновь образующейся ткани (Shuai et al., 2020).

Пористость является существенной характеристикой резорбируемого костного имплантата. Поры обеспечивают сложную внутреннюю архитектуру, облегчающую размножение клеток, интеграцию имплантата и ткани, тем самым способствуя васкуляризации новой кости и эффективному удалению метаболитических отходов (Gu et al., 2021). Размеры микропор должны иметь разброс по величине (Abbasi et al., 2020). Слишком большие размеры пор не способствуют приживаемости клеток, слишком маленькие поры не способствуют миграции и пролиферации клеток (Iviglia et al., 2019). Установлено, что поры размером 150–800 мкм обеспечивают доставку питательных веществ и отток метаболитов, поры размером 10–100 мкм благоприятны для роста неминерализованных тканей, капилляров и обмена питательными веществами ткани (Rustom et al., 2019). Таким образом, гетерогенные пористые структуры (при сохранении механических характеристик), содержащие поры различных размеров, обеспечивают улучшенные пролиферативные свойства.

Смачиваемость поверхности материала влияет на дифференцировку и пролиферацию клеток. Гидрофильные поверхности способствуют увеличению адгезии и пролиферации остеобластов, созреванию и дифференцировке костных клеток, остеоинтеграции в целом (Jenkins, Little, 2019). В случае разработки резорбируемого полимерного костного заменителя влияние будет

оказывать наличие тех или иных функциональных группы на поверхности изделия и надмолекулярная структура в объеме материала. Например, из-за большого количества метиленовых и сложноэфирных групп клетки плохо прикрепляются к материалам из поликапролактона, а коллаген с большим количеством карбоксильных и аминогрупп способствует адгезии и росту клеток (Li et al., 2019).

Шероховатость поверхности имплантата влияет на клеточную адгезию, пролиферацию и фенотип, поскольку клетки могут различать даже самые тонкие изменения в топографии. Данный факт особенно интересен при исследовании рассасываемого материала, поскольку это динамический материал, поверхность которого постоянно изменяется (Burg et al., 2000). Высокая шероховатость поверхности улучшает прикрепление костеобразующих и сосудистых клеток, тем самым способствуя остеогенной дифференцировке и васкуляризации (Dong et al., 2020).

Применение костного заместителя для крупных костей требует от материала обладания определенной механической прочностью, которая, в идеале, будет соответствовать прочности той кости, на которой заместитель применяется. При недостаточной прочности материала он не будет способен обеспечить полноценную опорно-двигательную функцию заживляемой кости. Если же прочность будет избыточна, то будет наблюдаться явление экранирования напряжения (Savio, Vagno, 2022), когда нагрузка распределяется в кости неравномерно, и менее нагруженные участки будут истончаться согласно закону Вульфа (Frost, 1994).

Форма применения костного заменителя играет важную роль для закрытия дефектов неправильных форм. Гранулы и пастообразные медицинские изделия особенно удобны для заполнения, поскольку они могут полностью закрыть дефект благодаря сыпучести гранул и инъекционной способности паст, что предотвращает несращение дефектов и ускоряет их заживление, а в некоторых случаях позволяет избежать открытых операций с последующим тяжелым восстановлением пациентов (Pina et al., 2019). Для инъекционного применения медицинских изделий в виде гранул или порошков материал предварительно смешивают с физиологическим раствором или кровью человека для улучшения биосовместимости и обогащения костного материала факторами роста.

## **БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ КОСТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ**

На данный момент аутотрансплантат, так называемый «золотой стандарт», признан вариантом медицинского изделия, наилучшим образом сочетающего в себе необходимые свойства. Как материал, забираемый у самого пациента, ауто-трансплантат не вызывает иммунного ответа и не является потенциальным переносчиком инфекций. Однако его применение имеет ряд существенных недостатков: забор материала у пациента сильно увеличивает время операции и является источником дополнительной травматизации. Сама процедура аутотрансплантации в некоторых случаях может быть противопоказана пожилым людям или людям с иммунодефицитными заболеваниями (Gillman, Jayasuriya, 2021). Стратегия лечения одной кости, включающая в себя повреждение другой, здоровой кости, пусть и способной к регенерации, является вынужденной мерой, требующей поиска новых подходов к лечению.

Применению аутотрансплантатов находят альтернативы: аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты. Данные имплантаты перед хранением и клиническим использованием должны быть обработаны для избегания негативной иммунной реакции и стерилизованы, что требует значительных затрат и отрицательно влияет на остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства материалов. Несмотря на стерилизацию, риски повышенной иммуногенности, отторжения имплантата, аллергических реакций и передачи болезней сохраняются (Bracey et al., 2020). Препятствием на пути их использования могут быть этические, моральные и религиозные убеждения пациента (Vucchi et al., 2019).

Исторически сложилось, что состав костнозамещающего материала должен содержать микроэлементы. Наличие ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  улучшает остеоиндукционную способность имплантатов. Растворяясь в биологических жидкостях, они образуют костноподобный слой апатита, который может адсорбировать остеогенные белки на поверхности материала (Koons et al., 2020). Поэтому в костнозамещающих материалах используются сульфаты и фосфаты кальция с различным соотношением  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  групп, такие как орто- и дикальций фосфаты,  $\beta$ -трикальций-фосфаты и гидроксиапатиты, как в виде добавок, так и в качестве основного компонента.

Добавление микроэлементов, таких как Zn, Co, Sr, Mg, к композиции улучшает механические свойства и эффективность костных материалов. Функционируя по разным механизмам, микроэлементы улучшают остеогенную пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, стимулируют активность остеобластов, ингибируют резорбтивную функцию остеокластов и положительно влияют на васкуляризационные процессы (Lodoso-Torrecilla et al., 2020).

Анализ рынка биорезорбируемых материалов для заполнения костных дефектов, (рис. 1 и 2) проведен на основании данных о зарегистрированных медицинских изделиях официального сайта Росздравнадзора ([www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)). Рассматривались костные заменители, выпускаемые в форме гранул, порошка, гелей и паст.

В России зарегистрированы 73 медицинских изделия в форме паст, гранул, гелей, порошков, из которых около 60% (45 изделий) применяются в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Такие изделия не разрешены к применению в ортопедии, однако их составы включены в данный обзор, так как они изготавливаются из аналогичных материалов и микроэлементов и представляют интерес с точки зрения материаловедения.

Все зарегистрированные в РФ биорезорбируемые материалы костного замещения можно разделить по типам используемых в них основного, базисного компонента (см. табл. 1, рис. 1 и 2).

Как можно видеть, почти треть всех зарегистрированных медицинских изделий приходится на традиционные материалы: алло- и ксеноимплантаты. Это объясняется длительной историей применения и отработанной технологией изготовления.

На втором месте по численности стоят соединения кальция. Кальцийсодержащие материалы также хорошо зарекомендовали себя. Медицинские изделия из более новых и сложных материалов, таких как биостекла и синтетические полимеры, представлены наименьшим числом изделий.

Аналогичная ситуация наблюдается, если проанализировать зарегистрированные материалы, производимые российскими изготовителями. Большая часть костных заменителей представлена соединениями кальция (24%), ксенотрансплантатами (28%) и аллотрансплантатами (15%).

Таблица 1. Распределение костных заместителей, зарегистрированных на территории РФ, по составу и области применения

Тип компонента	Количество зарегистрированных на территории РФ медицинских изделий	
	Травматология и ортопедия	Стоматология и челюстно-лицевая хирургия
Аллотрансплантаты	3	4
Ксенотрансплантаты	5	11
Сульфаты и фосфаты кальция	8	9
Синтетический гидроксиапатит	2	2
Синтетические полимеры и их композиции	1	1
Биостекла	–	2
Композиции: гидроксиапатиты и соединения кальция	5	9
Композиции: гидроксиапатит и природные полимеры (коллаген)	4	7

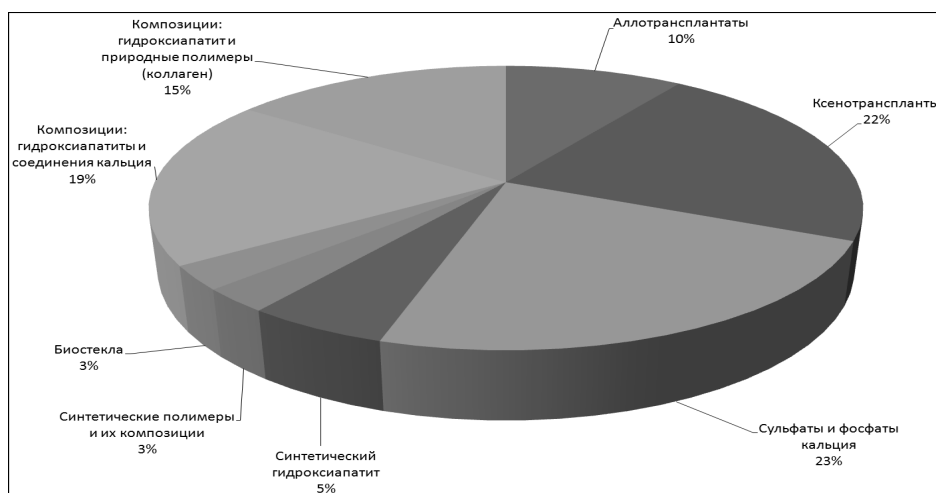


Рис. 1. Распределение по составу всех зарегистрированных на территории РФ биорезорбируемых материалов

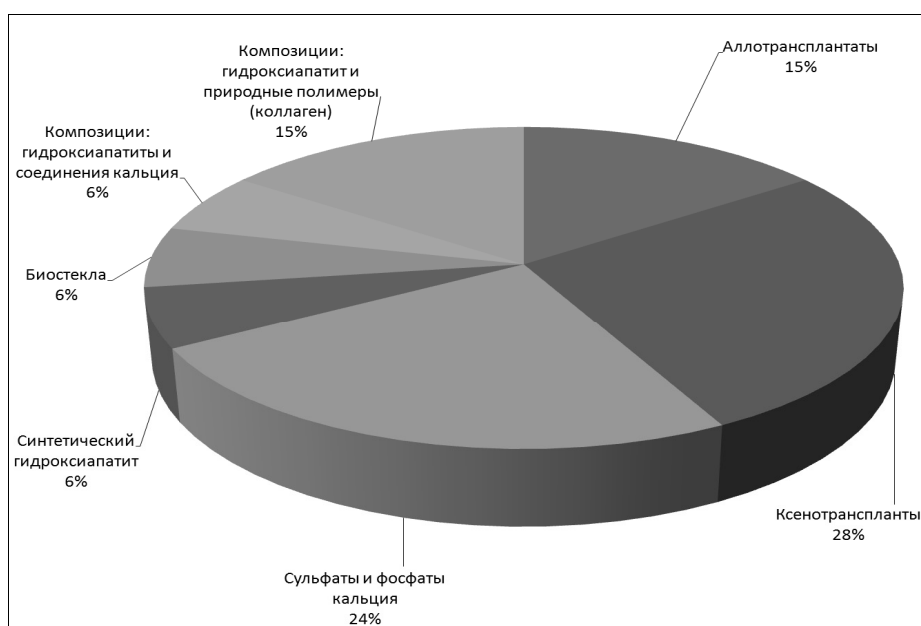


Рис. 2. Распределение по составу биорезорбируемых материалов российского производства

Сульфаты кальция обладают остеокондуктивностью, недороги и удобны в использовании. Существуют костные материалы, состоящие из чистого сульфата кальция, используемые как гранулы и как цементные пасты (Sivakumar et al., 2023). Чтобы получить цементную пасту пригодной для применения консистенции, добавляют избыточный объем свободной воды, что приводит к образованию пор в объемной структуре после отверждения (Hughes et al., 2014). Сульфаты кальция также используются для доставки лекарств, в первую очередь – антибиотиков (Abosala, Ali, 2020). На российском рынке присутствует изделие «МПГ» («Wright Medical Technology Ink.», США, РУ № РЗН 2017/6651) в форме гранул и пасты.

Применение чистого сульфата кальция затруднено, что связано с его высокой скоростью резорбции. Отмечалась его низкая биоактивность и отсутствие остеоиндуктивности (Азарова и др., 2019). При растворении сульфат кальция создает кислую среду, что в некоторых случаях может создавать проблемы при заживлении ран (Schlickewei et al., 2014). Наблюдались побочные эффекты при применении сульфата кальция при тотальном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов (Kallala et al., 2018).

Фосфаты кальция являются предполагаемыми предшественниками кристаллов костного и зубного апатита (Lotsariet al., 2018). Наиболее часто исследуются и применяются в качестве костных материалов ортокальцийфосфат  $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  и дикальцийфосфат  $\text{CaHPO}_4$  с различным содержанием воды и соотношением Ca/P, равным 1,33, и трикальцийфосфат ( $\beta$ -ТКФ) ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) с соотношением Ca/P, равным 1,5. Фосфаты кальция, являясь биоактивным материалом, способствуют экспрессии генов, отвечающих за остеогенную дифференцировку клеток, поскольку механизм остеоиндукции часто связан с высвобождением ионов, как кальция, так и фосфата, что играет ключевую роль в ангиогенезе и дифференцировке стволовых клеток (Tang et al., 2018). Фосфаты кальция редко применяются без каких-либо добавок, поскольку они хрупки, что связано с высокой прочностью ионных связей. Механические свойства улучшаются, когда размер зерна и пористость уменьшаются, а соотношение Ca/P увеличивается. При этом, чем выше кристалличность, тем выше жесткость, прочность на сжатие и растяжение (Canillas et al., 2017). Хорошо показывают себя смеси фосфатов

кальция с различными соотношениями Ca/P, такие как «INNOTERE Paste-CPC» («INNOTERE GmbH», Германия, РУ № РЗН 2020/12560), «Октафор» (ООО «БиоНовая», Россия, РУ № РЗН 2018/7972) и др.

Трикальцийфосфат (ТКФ,  $\beta$ -ТКФ) ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) – один из наиболее изученных и широко применяемых фосфатов кальция, имеет соотношение Ca/P, равное 1,5, и делится на  $\alpha$ -фазу и  $\beta$ -фазу. Форма  $\beta$ -ТКФ является более предпочтительной для применения в ортопедии, так как она более стабильна и имеет меньшую скорость растворения по сравнению с  $\alpha$ -ТКФ (Jeong et al., 2019). Микрогранулы ТКФ размером менее 1 мкм способствуют остеогенной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток человека за счет повышения активности щелочной фосфатазы и усиления экспрессии остеогенных специфических генов *in vitro* (Chen et al., 2018). Трикальций фосфат успешно применяется для восстановления массивных дефектов при эндопротезировании тазобедренного сустава (Romagnoli et al., 2023).

Растворимость  $\beta$ -ТКФ близка к растворимости костной ткани, в результате чего  $\beta$ -ТКФ не растворяется в физиологических условиях, а резорбируется клетками, как правило, остеокластами. На скорость резорбции (а также, на количество новой кости) оказывает влияние пористость материала: более пористый (с удельной поверхностью 0,97 м<sup>2</sup>/г)  $\beta$ -ТКФ растворяется быстрее плотного (с удельной поверхностью 0,01 м<sup>2</sup>/г) (Putri et al., 2019).  $\beta$ -ТКФ резорбируется примерно через 13–20 недель после имплантации и полностью замещается реконструированной костью (Bohner, Miron, 2019).

Гидроксиапатит (ГА)  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  – один из самых часто используемых материалов, поскольку обладает химическим подобием минеральному компоненту кости. Гидроксиапатит получают несколькими способами: сухим, мокрым и высокотемпературным (Mohd Pu'ad et al., 2020). Мокрые способы более легкие в исполнении на производстве и позволяют контролировать морфологию и средний размер порошка с помощью регулирования температуры реакции и скорости добавления кислоты (Yelten-Yilmaz, Yilmaz, 2018). Распространенным способом получения ГА является очистка и прокаливание костей животных: кости крупного рогатого скота (Abifarín et al., 2019), раковины устриц (авторы отмечают присутствие в получаемом материале

микроэлементов Mg и Sr) (Wu et al., 2017), кости верблюдов (Jaber et al., 2018), индейки (Esmaeilkhaniyan et al., 2019), рыб (Granito et al., 2018), яичная скорлупа (Ronan, Kannan, 2017) и др. Гидроксиапатит демонстрирует отсутствие цитотоксичности и разрешен к применению вне зависимости от способа его получения. В России применяется «Tutobone» (Tutogen Medical GmbH, Industriestraße, Германия, РУ № РЗН 2016/4637) на основе ГА, полученного из бычьих костей, а также материал для замещения дефектов и восстановления костной ткани «n-IBS» (Cerâmicos para Aplicações Médicas, S.A., Португалия, РУ № РЗН 2023/20026), представляющий собой пасту из синтетического наногидроксиапатита.

Гидроксиапатит стимулирует факторы роста, активирует щелочную фосфатазу в мезенхимальных стволовых клетках (Turnbull et al., 2017), может использоваться как система доставки лекарственных средств. Исследователи рассматривают микросферы гидроксиапатитов как агенты-носители антибактериальных средств и белков факторов роста (Munir et al., 2022).

При применении в костнозамещающих материалах соединений кальция и фосфора, соотношение Ca/P является определяющим, поскольку влияет на способность материала к разложению в биологической среде и напрямую связано с костеобразующей способностью заменителей. Уменьшение стехиометрического соотношения повышает растворимость керамики, что увеличивает высвобождение кальция и фосфата из композита и стимулирует образование кости (Bal et al., 2019). Увеличение значения отношения Ca/P приводит к уменьшению размера зерен, что сопровождается уменьшением пористости и размера пор (Choi et al., 2020). Гидроксиапатит обладает высоким соотношением Ca/P = 1,67, что приводит к низкой скорости деградации, препятствуя процессу ремоделирования кости и делая ее механически уязвимой (Gillman, Jayasuriya, 2021).

Все соединения кальция оказывают положительное влияние на образование кости за счет растворения и высвобождения ионов  $\text{Ca}^{2+}$  (Shi et al., 2021). Они проявляют высокое сродство к белкам, благодаря наличию поверхности с высокой поверхностной энергией, а также присутствию ионов  $\text{Ca}^{2+}$  для связывания с отрицательно заряженными белками, в первую очередь, с костным морфогенетическим белком 2. Что касается  $\text{PO}_4^{3-}$ , то считается, что он играет критическую роль в физиологической минерализации

костного матрикса (Chai et al., 2012). Резорбция соединений кальция происходит под действием растворения его в физиологических жидкостях организма. Во время резорбции кости остеокласты высвобождают  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  из костного матрикса, что оказывает существенное влияние на пролиферацию и дифференцировку остеобластов, а также на последующий процесс формирования кости.

С развитием технологий в качестве костных заместителей стали рассматривать биорезорбируемые полимеры. Хотя процент зарегистрированных медицинских изделий составляет всего лишь 3% (и это в основном, полилактиды, его сополимеры, коллаген), полимерные материалы являются весьма перспективными для создания костных заменителей по причине легкости придания изделиям желаемой формы и структуры. Например, такие показатели, как гидрофобность и степень кристалличности могут определять клеточный фенотип, а изменения в поверхностной энергии будут влиять на уровень пролиферации (Sabir et al., 2009) Полимеры легко стерилизуются, не претерпевая химических изменений в объеме материала.

Синтетическим биополимерам можно придать заданные механические свойства и, как следствие, скорость разложения, а самое главное свойство – повторяемость параметров от партии к партии. Зная «отрицательные» свойства высокомолекулярных соединений, можно их нивелировать (Feng et al., 2020).

Среди биоразлагаемых синтетических полимеров для данного применения зарегистрированы полигликолевая кислота (ПЛА), полимолочная кислота (ПГА) и их сополимеры (ПЛГА).

Материалы для замещения кости на основе ПЛА, ПГА и их сополимеров показывают хорошие результаты. Гранулы высокопористого полилактида демонстрируют более активный остеогенез и отсутствие воспалительных реакций по сравнению с гранулированным депротенинизированным костным материалом «Bio-Oss» («Geistlich Pharma AG», Швейцария, РУ № ФСЗ 2012/13184) (Vasilyev et al., 2020). Причина, по которой ПЛГА так часто используют в качестве сырья для медицинских изделий, – его низкая токсичность в процессе разложения (Palazzo et al., 2021) и гибкость в изменении времени деградации, механических и других свойств материала, регулируемая с помощью вариации соотношений полилактида и гликолида, молекулярных

масс. Полигликолид более гидрофильный, чем полилактид (благодаря отсутствию боковых метильных групп), что делает ПЛГА с более высокой долей содержания полигликолида более гидрофильным и, следовательно, быстрее деградирующим *in vivo* (Martins et al., 2018). ПЛГА изучается в форме двух- и трехмерных каркасов, полученных различными способами: испарение растворителя, электроформование, 3D печать и др. Благодаря этим методам, материалам на основе ПЛГА можно придавать любые механические свойства и формы выпуска, сохраняя при этом остеоиндуктивные и биорезорбционные свойства. На российском рынке присутствуют изделия из сополимеров молочной и гликолевой кислот как для травматологии – имплантаты хирургического производства «SBM» S.A.S. в форме гранул и рассасывающихся винтов (Франция, РУ № ФСЗ 2011/11410), так и для стоматологии – «FISIOGRAFT» в форме геля, гранул и порошка («GHIMAS» S.p.A, Италия, РУ № РЗН 2017/6536). Полимер позволяет создавать композитные материалы с минеральными компонентами, другими полимерами и различными функциональными добавками (Zhao et al., 2021). В сочетании с этими добавками каркасы из ПЛГА эффективно способствуют регенерации кости.

Таким образом, продолжают и появляются в литературе новые исследования по модифицированию зарегистрированных материалов, ведутся работы с «новыми» полимерами: поли(пидиоксанон), поли(ε-капролактон), микробинально получаемые полигидроксибутираты.

Тем не менее клиническая практика заполнения дефектов костной ткани материалами на основе синтетических полимеров все еще является редкостью, что связано с небольшим числом зарегистрированных медицинских изделий. Большинство производителей и хирургов предпочитают работать с уже хорошо изученными соединениями кальция и ксеноматериалами, пусть и не до конца отвечающими всем требованиям, предъявляемым к костнозамещающему материалу.

Природные полимеры обладают многочисленными преимуществами, такими как биоактивность, содержание определенных аминокислотных последовательностей, которые облегчают клеточную адгезию и дифференцировку клеток, запускают деградацию и естественное ремоделирование. Однако они имеют и немало ограничений: иммуногенный ответ, сильно неоднородный

состав, микробное загрязнение, слабая механическая прочность и неконтролируемая деградация (Gunatillake, Adhikari, 2003). Практически все полимеры природного происхождения сложны в получении и обработке. Натуральные биоразлагаемые полимерные материалы получают из белков (коллаген, желатин и альбумин) и полисахаридов (целлюлоза, гиалуронат, хитозан и альгинат) (Kashirina et al., 2019).

Коллаген является основным компонентом тканей животных, таких как кости, хрящи, сухожилия, кожа и кровеносные сосуды. Его полипептидная цепь содержит в основном глицин, пролин, гидроксипролин и лизин. Степень ее гибкости определяется количеством глицина. Хотя известно около двадцати девяти типов коллагена, наиболее распространенным является тип I (Turnbull et al., 2017).

Коллаген получают из животного сырья путем очистки солями и низкомолекулярными растворителями или при помощи протеолитической обработки (Фатхудинова и др., 2018). Однако на рынке существует одобренный для клинического применения синтетический пептид P15, который представляет собой пептид, основанный на последовательности коллагена и действующий как заменитель коллагена I. Материал на основе P15 и синтетического гидроксиапатита «i-Factor» («Cerapecics Inc.», США РУ № РЗН 2013/105) успешно применяется в медицине (Arnold et al., 2023).

Коллагеновые фибриллы служат шаблоном для минерализации и отложения остеобластов. Однако они обладают недостаточной биологической активностью для стимулирования способности клеток к формированию кости и низкой механической прочностью для поддержания регенерации кости (Filippi et al., 2020). Коллаген обладает потенциальной иммуногенностью, однако имеет основной недостаток в виде быстрой деградации *in vivo* под воздействием фермента коллагеназы, который устраняют с помощью сшивки коллагенов различными методами (Meurer, 2019).

Еще одна форма, в которой применяется коллаген для регенерации кости, – деминерализованный костный матрикс (ДКМ), представляющий собой ксеноматериал, подвергнутый кислотной экстракции и очищенный от минерального компонента. В среднем, ДМК содержит в себе около 93% коллагена и 5% различных факторов роста (Zhang et al., 2019). Деминерализованный костный матрикс в основном используется как

остеоиндуктивное вещество, так как деминерализованный состав не может поддерживать достаточную механическую прочность, поэтому ДКМ чаще используют в сочетании с минеральными микроэлементами (Chen et al., 2021). Остеокондуктивные свойства сохраняются за счет трехмерного каркаса, поскольку сохраняется волокнистая коллагеновая структура исходных тканей. Также ДМК может вызывать негативный иммунный ответ, так как является ксеногенным материалом.

Сравнительно недавно зарегистрировано биоактивное стекло – материал, состоящий из диоксида кремния и содержащий микроэлементы: минералы и оксиды минералов в разных процентных содержаниях (в основном,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$  и  $\text{P}_2\text{O}_5$ ). Оптимальным содержанием силиката считается 45–52% от общей массы – тогда биостекло связывается как с мягкими, так и твердыми тканями организма в короткие сроки. Увеличение доли  $\text{SiO}_2$  до 55–60% замедляет связывание и препятствует соединению с мягкими тканями (Fernandes et al., 2018). Растворяясь в процессе резорбции, ионы кальция и фосфора стимулируют остеоиндукцию и прикрепление материала к кости (Granel et al., 2019). Помимо стимуляции костеобразования, биоактивные стекла обладают антимикробными свойствами, зависящими от повышения pH вблизи биостекла (Lobb et al., 2019). Биоактивное стекло получают золь-гель методом, что позволяет контролировать его пористость и размер частиц. Как и в случае с соединениями кальция, малый размер частиц ускоряет резорбцию. Однако слишком быстрая скорость резорбции резко повышает pH, что негативно сказывается на остеоиндуктивных свойствах. Ввиду своей аморфной структуры, биостекла не обладают прочностью (Schmitz et al., 2020), поэтому их применение возможно исключительно там, где не требуется механическая прочность: в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии российскими врачами применяются такие изделия, как «Биосит» (ООО "ПК "ЭЛКОР", Россия, РУ № ФСР 2011/11634) и Биокерамика силикокальцийфосфатная для замещения костных дефектов "БКС" (ОАО «ЦНИИАГ», Россия, РУ № ФСР 2012/13494). Разработки, направленные на совершенствование материала, продолжаются.

Поскольку критерии, применяемые к параметрам качества и безопасности костных материалов, находятся в тесной взаимосвязи друг с

другом, что существенно усложняет подбор «идеального состава», ученые работают в области композиционного материаловедения, в частности, хорошей совместимости фаз (добиваясь отсутствия неэкструдированности пасты, экстравазации в месте инъекции, снижения вязкости и механической прочности (Xu et al., 2017)) при сохранении пористой структуры.

Чаще всего для регенерации костной ткани прибегают к работе с комбинациями пористых коллагеновых (типа I) каркасов с фосфатами кальция и/или гидроксиапатитами (Терещенко и др., 2016). Соединения кальция, как известно, улучшают остеокондуктивные свойства, (Tebyanian et al., 2018), а добавление ГА или фосфатов увеличивает механическую прочность материала (при этом механизм разрушения композитов меняется от пластичного до хрупкого (Esmaeili et al., 2020)) и шероховатость поверхности, тем самым улучшая адгезию клеток и способствуя клеточной пролиферации. Минерализация коллагена возникает из-за взаимодействий между карбоксильной группой и катионом  $\text{Ca}^{2+}$ , что подтверждается FTIR-спектроскопией (Siswanto et al., 2020). На примере исследования физико-химических свойств коммерчески доступных продуктов, состоящих из гидроксиапатита и коллагена, «InterOss Collagen» («SigmaGraft» Inc., США, РУ № РЗН 2018/7206) и «OsteoConductive Substitute-Bovine» («OCS-B») Collagen («Keystone Dental Group», США, не зарегистрировано в РФ), показано, что увеличение доли ГА приводит к увеличению площади активной поверхности и пористости, что ускоряет резорбцию (Jain et al., 2022).

Интересны сравнительные исследования составов коллаген/ $\beta$ -ТКФ,  $\beta$ -ТКФ и аутологичной кости, проведенные при спондилодезе *in vivo* (кролики), которые показали, что степень слияния, доля и скорость образования новой кости выше в группе коллаген/ $\beta$ -ТКФ, чем в группе  $\beta$ -ТКФ, и сравнимы с результатами в случае применения аутогенной кости (Lu et al., 2019).

В исследовании (Zhou et al., 2017) каркасы из смеси ПЛА/коллаген/гидроксиапатит, полученные электроформованием, показали наилучшую клеточную адгезию, пролиферацию, дифференцировку, минерализацию и экспрессию генов остеогенных маркеров по сравнению с каркасами из ПЛА/коллаген, ПЛА/гидроксиапатит и коллаген/гидроксиапатит. В процессе изучения деградации матриц ПЛА/ПГА/ГА обнаруже-



но, что водопоглощение, скорость деградации композита и нарастание новой кости увеличивались с увеличением содержания ПГА (Shuai et al., 2020).

В ходе анализа частиц из смеси сополимера 70:30 D,L-лактида/ $\beta$ -ТКФ и 100%-ного L – лактида/ $\beta$ -ТКФ выяснено, что на размер гранул наибольшее влияние оказывает концентрация полимера и температура процесса получения. Оценка цитотоксичности, проведенная на клеточной линии L929, доказала, что все поверхностно-активные вещества и органические растворители удаляются из материала и не наносят вреда биологическим системам (Kowalczyk et al., 2023).

Композиции из комбинирования ТКФ и ГА обеспечивают более быструю скорость восстановления дефекта, чем при использовании одного компонента – ГА, улучшая при этом механические свойства (Saulacic et al., 2021). Оба каркаса продемонстрировали превосходную биосовместимость и остеокондуктивность *in vitro*, однако данные *in vivo* (микро-КТ) показали, что эффективность ТКФ была выше через шесть месяцев после имплантации (Kang et al., 2020).

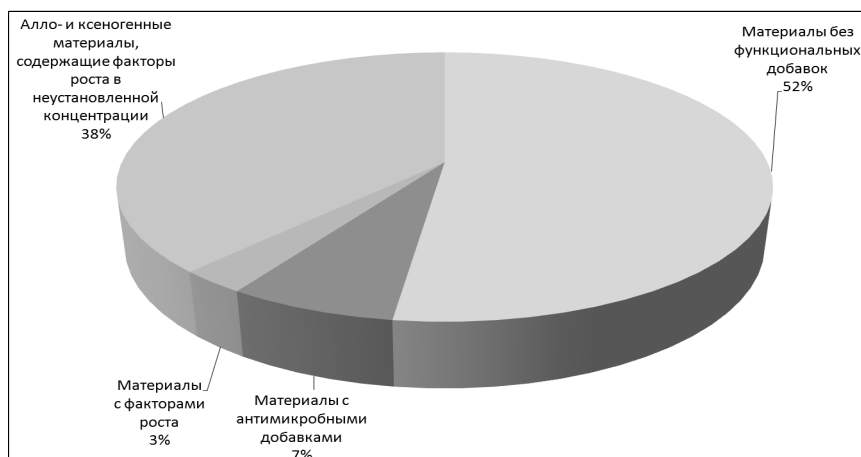
На российском рынке применяются материалы на основе смесей гидроксиапатитов и трикальцийфосфатов в разных соотношениях. Так, «ReproBone» («Ceramisys Limited», Великобритания, РУ № ФСЗ 2011/10042), представляющий собой смесь 60% гидроксиапатита и 40%  $\beta$ -трикальций фосфата, был успешно применен при лечении солитарных костных кист у детей (Бусаров, Золотов, 2020) и хорошо показал себя при одноэтапном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом, продемонстрировав меньший процент рецидива по сравнению с материалом на основе сульфата кальция с торамбицином «Osteoset T» («Wright Medical Technology Ink.», США, РУ № РЗН 2018/7556) (Афанасьев и др., 2021).

Улучшение эксплуатационных свойств костных материалов достигается введением функциональных добавок, таких как факторы роста (Boyetey et al., 2023) и антибиотиков. Факторами роста пропитывают микрогранулы готовых материалов-носителей (Bal et al., 2021). На российском рынке уже существуют «Нуклеостим-VEGF» (ООО "Гистографт", Россия, РУ № РЗН 2019/8310), содержащий VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и «ГАМАЛАНТ-паста-ФОРТЕ» (ФГБУ "ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи",

Россия, РУ № ФСР 2010/09157), в состав которого входит ВМР-2 (рекомбинантный белок человека). Однако применение факторов роста имеет недостатки: они плохо выдерживают изменения температуры и pH (Safari et al., 2021); для достижения терапевтических уровней эффективности необходимо введение в больших дозах, что существенно удорожает процедуру операции, а также может нести серьезные побочные эффекты, такие как эктопическое образование кости и аномальная стимуляция резорбции кости (Kowalczewski, Saul, 2018).

Добавление антибиотиков для лечения остеомиелита, инфицированных переломов и борьбы с перипротезной инфекцией в костный материал производится во время или после формирования гранул или смешивается с ними непосредственно перед введением. Из костного заменителя антибиотик должен высвобождаться постепенно, чтобы обеспечивать пролонгированное действие в течении лечения и не оказывать цитотоксическое воздействие на процесс регенерации кости (Shiels et al., 2017), в тоже время предотвращая выработку устойчивости к данному антибиотику у бактерий (Butini et al., 2018). В клинической практике применяются такие антибиотики, как гентамицин и ванкомицин, с композициями из сульфата кальция и гидроксиапатита – «Коллапан» (ООО "Интермедапатит", Россия, РУ № ФСР 2011/10304) (Дробышев и др., 2021), гидроксиапатита и коллагена – «ГАПКОЛ» (ООО "Научно-производственная компания "ПОЛИСТОМ", Россия, РУ № ФСР 2011/11987) и в составе аллоимплантов – «Депротекс» (ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна», РУ № ФСР 2009/05555).

Как можно видеть на рис. 3, процентное соотношение медицинских изделий для восполнения костных дефектов, содержащих функциональные добавки, на территории РФ крайне незначительно. В основном это алло- и ксеногенные материалы, которые содержат нативные факторы роста (как деминерализованные матриксы, так и измельченные кости), но концентрация их не может быть установлена, и, следовательно, варьируется от партии к партии, а обязательный процесс стерилизации лишает их остеоиндуктивных свойств. Поэтому вопросы импрегнирования факторов роста и антибиотиков в костные заместители продолжают изучаться.



**Рис. 3.** Процентное соотношение зарегистрированных на территории РФ медицинских изделий, содержащих функциональные добавки

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние пять лет были опубликованы обширные зарубежные обзоры, суммирующие научные исследования по составу регенерирующих костных заместителей; технологиям получения, пористости материалов, остеоиндуктивным свойствам, и описывающие опыт клинического применения.

Несмотря на большое количество работ, разработка костного матрикса, обеспечивающего наилучшие механические и регенерирующие свойства всё еще является предметом поиска: сульфаты и фосфаты кальция обладают быстрой биорезорбцией, не обеспечивая при этом необходимой механической прочности во время восстановления кости; изделия, имеющие животное происхождение, несмотря на то, что являются признанными и успешно используемыми материалами для костной регенерации, могут нести сложности ввиду своей ксеногенной природы.

Все важные параметры костных материалов взаимосвязаны, вследствие чего подбор оптимальных характеристик является затруднительным. Добавление к костным материалам функциональных компонентов предполагает дополнительную трудоемкую модификацию физико-механических свойств.

Поиски компонентов и композиций, обеспечивающих все необходимые для костного заместителя свойства, являются актуальными как с практической точки зрения, так и исследовательской. Полимерные материалы изучаются давно, однако имеют скромное коммерческое применение в качестве резорбируемых костных заменителей на территории РФ, поэтому особый интерес представляет изучение синтетических полимеров в качестве материалов, обеспечивающих регенерацию костной ткани, благодаря огромным возможностям в простоте реализации разнообразных модификаций для придания им необходимых свойств.

### ЛИТЕРАТУРА

- (АТОР) Ассоциация травматологов-ортопедов России Клинические рекомендации. Хронический неспецифический остеомиелит конечностей (длинных костей): особенности клиники, диагностики и лечения. 2021.
- Азарова О.А., Азарова Е.А., Харитонов Д.Ю., Подопратора А.В., и Шевченко Л.В. Современные аспекты применения остеопластических материалов в хирургической стоматологии. *Актуальные проблемы медицины*. 2019; 42(2): 215–223.
- Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артюх В.А., Лабутин Д.В., Ливенцов В.Н., Кочиш А.А. Применение синтетических заменителей костной ткани при одноэтапном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом. *Гений ортопедии*. 2021; 27(2): 232–236.
- Бусаров С.В., Золотов А.С. Хирургическое лечение солитарных костных кист у детей методом пристеночной резекции с пластикой дефекта остеозамещающими материалами. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020; 1(79): 49–51.
- Валиев А.К., Курильчик А.А., Мачак Г.Н., Мусаев Э.Р., Рогожин Д.В., Сушенцов Е.А., Тарарыкова А.А., Тепляков В.В., Федорова А.В., Федосенко Д.И. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2022; 12: 307–329.
- Дробышев А.Ю., Редько Н.А., Свиридов Е.Г., Деев Р.В. Особенности регенерации костной ткани альвеолярного гребня челюстей при применении материала на основе гидроксиапатита. *Травматология и ортопедия России*. 2021; 27(1): 9–18.
- Терещенко В.П., Ларионов П.М., Кирилова И.А., Садовой М.А., Мамонова Е.В. Материалы и методы тканевой инженерии костной ткани. *Хирургия позвоночника*. 2016; 13(1): 72–81.

Фатхудинова Н.Л., Васильев А.В., Осидак Е.О., Старикова Н.В., Домогатский С.П., Гольдштейн Д.В., Кулаков А.А. Перспективы использования коллагенового гидрогеля в качестве основы для отверждаемых и активированных костно-пластических материалов. *Стоматология*. 2018; 97(6): 78-83.

Abbasi N., Hamlet S., Love R.M., Nguyen N.T. Porous Scaffolds for Bone Regeneration. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*. 2020; 5: 1–9.

Abifarín J.K., Obada D.O., Dauda E.T., Dodoo-Arhin D. Experimental data on the characterization of hydroxyapatite synthesized from biowastes. *Data Brief*. 2019; 26: 104485.

Abosala A. and Ali M. The Use of Calcium Sulphate beads in Periprosthetic Joint Infection, a systematic review. *J. Bone Jt Infect*. 2020; 5(1): 43–49.

Arnold P.M., Vaccaro A.R., Sasso R.C., Goulet B., Fehlings M.G., Heary R.F., Janssen M.E., Kopjar B. Six-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial of i-FACTOR Peptide-Enhanced Bone Graft Versus Local Autograft in Single-Level Anterior Cervical Discectomy and Fusion. *Neurosurgery*. 2023; 92(4): 725–733.

Bal Z., Kaito T., Korkusuz F., Yoshikawa H. Bone regeneration with hydroxyapatite-based biomaterials. *Emergent Materials*. 2019; 3(6).

Bal Z., Korkusuz F., Ishiguro H., Okada R., Kushioka J., Chijimatsu R., Kodama J., Tateiwa D., Ukon Y., Nakagawa S., Dede E.Ç., Gizer M., Korkusuz P., Yoshikawa H., Kaito T. A novel nano-hydroxyapatite/synthetic polymer/bone morphogenetic protein-2 composite for efficient bone regeneration. *Spine J*. 2021; 21(5): 865–873.

Bohner M., Miron R.J. A proposed mechanism for material-induced heterotopic ossification. *Materials Today*. 2019; 22: 132–141.

Boytey M.J., Torgbo S. and Sukyai P. Bio-scaffold for bone tissue engineering with focus on bacterial cellulose, biological materials for hydroxyapatite synthesis and growth factors. *European Polymer Journal*. 2023; 112168.

Bracey D.N., Cignetti N.E., Jinnah A.H., Stone A.V., Gyr B.M., Whitlock P.W., Scott A/T. Bone xenotransplantation: A review of the history, orthopedic clinical literature, and a single-center case series. *Xenotransplantation*. 2020; 27(5): e12600.

Bucchi C., Fabbro M.D., Arias A., Fuentes R., Mendes J.M., Ordonneau M., Orti V., Manzaneres-Céspedes M.C. Multicenter study of patients' preferences and concerns regarding the origin of bone grafts utilized in dentistry. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 179–185.

Burg K.J., Porter S., Kellam J.F. Biomaterial developments for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2000; 21(23): 2347–2359.

Butini M.E., Cabric S., Trampuz A., Di Luca M. In vitro anti-biofilm activity of a biphasic gentamicin-loaded calcium sulfate/hydroxyapatite bone graft substitute. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018; 161: 252–260.

Canillas M., Pena P., de Aza A. H., and Rodríguez M. A. Calcium phosphates for biomedical applications. *Boletín de La Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*. 2017; 56(3): 91–112.

Chai Y.C., Carlier A., Bolander J., Roberts S.J., Geris L., Schrooten J., van Oosterwyck H., Luyten F.P. Current views on calcium phosphate osteogenicity and the translation into effective bone regeneration strategies. *Acta Biomater*. 2012; 8(11): 3876–3887.

Chen I.C., Su C.Y., Lai C.C., Tsou Y.S., Zheng Y., Fang H.W. Preparation and Characterization of Moldable Demineralized Bone Matrix/Calcium Sulfate Composite Bone Graft Materials. *J. Funct. Biomater*. 2021; 12(4): 56.

Chen X., Fan H., Deng X., Wu L., Yi T., Gu L., Zhou C., Fan Y., Zhang X. Scaffold Structural Microenvironmental Cues to Guide Tissue Regeneration in Bone Tissue Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2018; 8(11): 960.

Choi G., Choi A., Evans L., Akyol S. and Ben-Nissan B. A Review: Recent Advances in Sol-Gel Derived Hydroxyapatite Nanocoatings for Clinical Applications. *Journal of the American Ceramic Society*. 2020; 103(4).

de Grado Gabriel Fernandez, Laetitia Keller, Ysia Idoux-Gillet, Quentin Wagner, Anne-Marie Musset, Nadia Benkirane-Jessel, Fabien Bornert, Damien Offner. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J. Tissue Eng*. 2018; 4(9): 2041731418776819.

Dong S., Zhang Y.N., Wan J., Cui R., Yu X., Zhao G., Lin K. A novel multifunctional carbon aerogel-coated platform for osteosarcoma therapy and enhanced bone regeneration. *J Mater Chem B*. 2020; 8(3): 368–379.

Esmacili S., Aghdam A.H., Motifard M., Saber-Samandari S., Montazeran A.H., Bigonah M., Sheikhabaei E., Khandan A. A porous polymeric-hydroxyapatite scaffold used for femur fractures treatment: fabrication, analysis, and simulation. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020; 30 (1): 123–131.

Esmailkhanian A., Sharifianjazi F., Abouchenari A., Rouhani A., Parvin N., Irani M. Synthesis and Characterization of Natural Nano-hydroxyapatite Derived from Turkey Femur-Bone Waste. *Appl Biochem Biotechnol*. 2019; 189 (3): 919–932.

Fernandes H.R., Gaddam A., Rebelo A., Brazete D., Stan G.E., Ferreira J.M.F. Bioactive Glasses and Glass-Ceramics for Healthcare Applications in Bone Regeneration and Tissue Engineering. *Materials (Basel)*. 2018; 11(12): 2530.

Filippi M., Born G., Chaaban M., Scherberich A. Natural Polymeric Scaffolds in Bone Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020; 8: 474.

Frost H.M. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*. 1994; 64(3): 175–188.

Gillman C.E., Jayasuriya A.C. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 130: 112466.

Granel H., Bossard C., Nucke L., Wauquier F., Rochefort G.Y., Guicheux J., Jallot E., Lao J., Wittrant Y. Optimized Bioactive Glass: the Quest for the Bony Graft. *Adv Healthc Mater*. 2019; 8(11): e1801542.

Granito R.N., Renno A.C.M., Yamamura H., de Almeida M.C., Ruiz P.L.M., Ribeiro D.A. Hydroxyapatite from Fish for Bone Tissue Engineering: A Promising Approach. *Int J Mol Cell Med*. 2018; 7(2): 80–90.

- Gu J., Zhang Q., Geng M., Wang W., Yang J., Khan A.U.R., Du H., Zhou Sha, Zhou X., He C. Construction of nanofibrous scaffolds with interconnected perfusable microchannel networks for engineering of vascularized bone tissue. *Bioact Mater.* 2021; 6(10): 3254–3268.
- Gunatillake P.A. and Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cell Mater.* 2003; 5: 1–16.
- Hughes E.A.B., Tan Y., Jamshidi P., Grover L. Inorganic cements for biomedical application: Calcium phosphate, calcium sulphate and calcium silicate. *Advances in Applied Ceramics.* 2014; 114(2): 65–76.
- Iviglia G., Kargozar S., Baino F. Biomaterials, Current Strategies, and Novel Nano-Technological Approaches for Periodontal Regeneration. *J. Funct. Biomater.* 2019; 10 (1): 3.
- Jaber H.L., Hammood A.S. and Parvin N. Synthesis and characterization of hydroxyapatite powder from natural Camelus bone. *Journal of the Australian Ceramic Society.* 2018; 54(1): 1–10.
- Jain G., Blaauw D. and Chang S. A Comparative Study of Two Bone Graft Substitutes—InterOss® Collagen and OCS-B Collagen®. *Journal of Functional Biomaterials.* 2022; 13(1): 28.
- Jenkins T.L. and Little D. Synthetic scaffolds for musculoskeletal tissue engineering: cellular responses to fiber parameters. *NPJ Regen Med.* 2019; 4: 15.
- Jeong J., Kim J.H., Shim J.H., Hwang N.S., Heo C.Y. Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration. *Biomater Res.* 2019; 23: 4.
- Kallala R., Harris W.E., Ibrahim M., Dipane M., McPherson E. Use of Stimulan absorbable calcium sulphate beads in revision lower limb arthroplasty: Safety profile and complication rates. *Bone Joint Res.* 2018; 7(10): 570–579.
- Kang H.J., Makkar P., Padalhin A.R., Lee G.H., Im S.B., Lee B.T. Comparative study on biodegradation and biocompatibility of multichannel calcium phosphate based bone substitutes. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 110: 110694.
- Kashirina A., Yao Y., Liu Y., Leng J. Biopolymers as bone substitutes: a review. *Biomater Sci.* 2019; 7(10): 3961–3983.
- Koons G.L., Diba Mani, Mikos A.G. Materials design for bone-tissue engineering. *Nature Reviews Materials.* 2020; 5: 584–603.
- Kowalczewski C.J. and Saul J.M. Biomaterials for the Delivery of Growth Factors and Other Therapeutic Agents in Tissue Engineering Approaches to Bone Regeneration. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 513.
- Kowalczyk P., Wojasiński M., Jaroszewicz J., Kopeć K., Ciach T. Controlled formation of highly porous polylactic acid-calcium phosphate granules with defined structure. *Biomater Adv.* 2023; 144: 213195.
- Li L., Lu H., Zhao Y., Luo J., Yang L., Liu W., He Q. Functionalized cell-free scaffolds for bone defect repair inspired by self-healing of bone fractures: A review and new perspectives. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2019; 98: 1241–1251.
- Lobb D.C., De George B.R. jr, Chhabra A.B. Bone Graft Substitutes: Current Concepts and Future Expectations. *J. Hand Surg. Am.* 2019; 44(6): 497–505.e2.
- Lodoso-Torrecilla I., Gunnewiek R.K., Grosfeld E.C., de Vries R.B.M., Habibović P., Jansen J.A., van den Beucken J.J.J.P. Bioinorganic supplementation of calcium phosphate-based bone substitutes to improve in vivo performance: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Biomater Sci.* 2020; 8(17): 4792–4809.
- Lotsari A., Rajasekharan A.K., Halvarsson M., Andersson M. Transformation of amorphous calcium phosphate to bone-like apatite. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 4170.
- Lu Y., Li M., Long Z., Yang D., Guo S., Li J., Liu D., Gao P., Chen G., Lu X., Lu J., Wang Z. Collagen/ $\beta$ -TCP composite as a bone-graft substitute for posterior spinal fusion in rabbit model: a comparison study. *Biomed Mater.* 2019; 14(4): 045009.
- Martins C., Sousa F., Araújo F., Sarmiento B. Functionalizing PLGA and PLGA Derivatives for Drug Delivery and Tissue Regeneration Applications. *Adv Healthc Mater.* 2018; 7(1): 1701035.
- Michael Meyer. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. *Biomed. Eng. Online.* 2019; 18(1): 24.
- Mohd Pu'ad N.A.S., Abdul Haq R.H., Mohd Noh H., Abdullah H.Z., Idris M.I., Lee T.C. Synthesis method of hydroxyapatite: A review. *Materials Today: Proceedings.*
- Munir M.U., Salman S., Ihsan A., Elsaman T. Synthesis, Characterization, Functionalization and Bio-Applications of Hydroxyapatite Nanomaterials: An Overview. *International Journal of Nanomedicine.* 2022; 17: 1903–1925.
- Ogueri K.S., Jafari T., Ivirico J.L.E., Laurencin G.T. Polymeric biomaterials for scaffold-based bone regenerative engineering. *Regen Eng Transl Med.* 2019; 5(2): 128–154.
- Owen R., Reilly G.C. In vitro Models of Bone Remodelling and Associated Disorders. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018; 11(6): 134.
- Palazzo I., Lamparelli E.P., Ciardulli M.C., Scala P., Reverchon E., Forsyth N., Maffulli N., Santoro A., Porta G.D. Supercritical emulsion extraction fabricated PLA/PLGA micro/nano carriers for growth factor delivery: Release profiles and cytotoxicity. *Int. J. Pharm.* 2021; 592: 120108.
- Pina S., Ribeiro V.P., Marques C.F., F. Raquel Maia, Tiago H. Silva, Rui L. Reis, J. Miguel Oliveira. Scaffolding Strategies for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Materials (Basel).* 2019; 12(11): 1824.
- Putri T.S., Hayashi K., Ishikawa K. Bone regeneration using  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) block with interconnected pores made by setting reaction of  $\beta$ -TCP granules. *J Biomed Mater Res A.* 2019; 108(3): 625–632.
- Romagnoli M., Casali M., Zaffagnini M., Cucurnia I., Raggi F., Reale D., Grassi A., Zaffagnini S. Tricalcium Phosphate as a Bone Substitute to Treat Massive Acetabular Bone Defects in Hip Revision Surgery: A Systematic Review and Initial Clinical Experience with 11 Cases. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12(5): 1820.
- Ronan K. and Kannan M.B. Novel Sustainable Route for Synthesis of Hydroxyapatite Biomaterial from Biowastes. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2017; 5: 2237–2245.
- Rustom L.E., Poellmann M.J., Johnson A.J.W. Mineralization in micropores of calcium phosphate scaffolds. *Acta Biomater.* 2019; 83: 435–455.

- Sabir I., Xu X., Li L. A review on biodegradable polymeric materials for bone tissue engineering applications. *Journal of Materials Science*. 2009; 44(21): 5713–5724.
- Safari B., Davaran S., Aghanejad A. Osteogenic potential of the growth factors and bioactive molecules in bone regeneration. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021; 175: 544–557.
- Saulacic N., Fujioka-Kobayashi M., Kimura Y., Bracher A.I., Zihlmann C., Lang N.P. The effect of synthetic bone graft substitutes on bone formation in rabbit calvarial defects. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2021; 32(1): 14.
- Savio D., Bagno A. When the Total Hip Replacement Fails: A Review on the Stress-Shielding Effect. *Processes*. 2022; 10 (3): 612.
- Schlickewei C.W., Yazar S., Rueger J.M. Eluting antibiotic bone graft substitutes for the treatment of osteomyelitis in long bones. A review: Evidence for their use? *Orthopedic Research and Reviews*. 2014; 6: 71–79.
- Schmitz S.I., Widholz B., Essers C., Becker M., Tulyaganov D.U., Moghaddam A., Gonzalo de Juan I., Westhauser F. Superior biocompatibility and comparable osteoinductive properties: Sodium-reduced fluoride-containing bioactive glass belonging to the CaO-MgO-SiO<sub>2</sub> system as a promising alternative to 45S5 bioactive glass. *Bioact Mater.* 2020; 5(1): 55–65.
- Shi H., Zhou Z., Li W., Fan Y., Li Z. and Wei J. Hydroxyapatite Based Materials for Bone Tissue Engineering: A Brief and Comprehensive Introduction. *Crystals*. 2021; 11(2): 149.
- Shiels S.M., Raut V.P., Patterson P.B., Barnes B.R., Wenke J.C. Antibiotic-loaded bone graft for reduction of surgical site infection in spinal fusion. *Spine J.* 2017; 17(12): 1917–1925.
- Shuai C., Yang W., Feng P., Peng S., Pan H. Accelerated degradation of HAP/PLLA bone scaffold by PGA blending facilitates bioactivity and osteoconductivity. *Bioact Mater.* 2020; 6(2): 490–502.
- Siswanto S., Hikmawati D., Kulsum U., Rudyardjo D., Apsari R. and Aminatun A. Biocompatibility and osteoconductivity of scaffold porous composite collagen–hydroxyapatite based coral for bone regeneration. *Open Chemistry*. 2020; 18(1): 584–590.
- Sivakumar B., An V.V.G., Dobbe A., Drynan D. Injection of a Bone Substitute in the Treatment of Unicameral Bone Cysts. *Advances in Orthopedics*. 2023; 2: 1–5.
- Tang Z., Li X., Tan Y., Fan H., Zhang X. The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics. *Regen Biomater.* 2018; 5(1): 43–59.
- Tebyanian H., Norahan M.H., Eyni H., Movahedin M., Mortazavi S.J., Karami A., Nourani M.R., Baheiraei N. Effects of collagen/ $\beta$ -tricalcium phosphate bone graft to regenerate bone in critically sized rabbit calvarial defects. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* 2019; 17(1): 2280800018820490.
- Turnbull G., Clarke J., Picard F., Riches P., Jia L., Han F., Li B., Shu W. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. *Bioact Mater.* 2017; 3(3): 278–314.
- Vasilyev A.V., Kuznetsova V.S., Bukharova T.B., Grigoriev T.E., Zagoskin Yu.D., Galitsina E.V., Fatkhudinova N.L., Babichenko I.I., Chvalun S.N., Goldstein D.V. and Kulakov A.A. Osteoinductive potential of highly porous polylactide granules and Bio-Oss impregnated with low doses of BMP-2. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. 2020; 421: 052035.
- Wu S.C., Hsu H.C., Hsu S.K., Tseng C.P., Ho W.F. Preparation and characterization of hydroxyapatite synthesized from oyster shell powders. *Advanced Powder Technology*. 2017; 28(4): 1154–1158.
- Xu H.H., Wang P., Wang L., Bao C., Chen Q., Weir M.D., Chow L.C., Zhao L., Zhou X., Reynolds M.A. Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties. *Bone Res.* 2017; 5: 17056.
- Yelten-Yilmaz A. and Yilmaz S. Wet chemical precipitation synthesis of hydroxyapatite (HA) powders. *Ceramics International*. 2018; 44(8): 9703–9710.
- Zhang H., Yang L., Yang X.G., Wang F., Feng J.T., Hua K.C., Li Q., Hu Y.C. Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications: An Overview. *Orthop Surg.* 2019; 11(5): 725–737.
- Zhao D., Zhu T., Li J., Cui L., Zhang Z., Zhuang X., Ding J. Poly(lactic-co-glycolic acid)-based composite bone-substitute materials. *Bioact Mater.* 2021; 6 (2): 346–360.
- Zhou G., Liu S., Ma Y., Xu W., Meng W., Lin X., Wang W., Wang S., Zhang J. Innovative biodegradable poly(L-lactide)/collagen/hydroxyapatite composite fibrous scaffolds promote osteoblastic proliferation and differentiation. *Int. J. Nanomedicine*. 2017; 12: 7577–7588.

## BIORESORBABLE BONE MATERIALS USED IN THE RUSSIAN FEDERATION

**A.A. Gubochkina, O.A. Legonkova**  
Bolshaya Serpukhovskaya, 27, 117997, Moscow, Russia

**ABSTRACT.** The article provides the analysis of the market state in the field of medical products in the form of gels, pastes, granules and powders being registered on the territory of the Russian Federation and used to fill bone defects. Despite on conducted researches in this area, most of the bone substitutes are represented by allo- and xenogenic materials: in total, they are 32% of the total number of all medical products registered in the Russian Federation in the form of gels, pastes, granules and powders. If we consider products produced by the Russian manufacturers, 43% of the total amount are allo- and xenogenic materials. Materials with functional additives (antibiotics and growth factors) are presented in a small amount, i.e. 10% of the total number of all medical devices registered in the Russian Federation. Attention is drawn to the fact that, despite on the long-term practice of clinical use of auto-, allo- and xeno-implants, none of them is the ideal material. Studies are underway on the doses of microelements,

rates of antibiotics in dependence on being chosen composition (scaffold) with natural and synthetic polymers that influence a lot on the effectivity of functional additives' release. Synthetic polymers that could be used as materials for tissue regeneration due to the great possibilities for their modifications with the aim of getting the necessary properties, are of special interest.

**KEYWORDS:** microelements, bone substitutes, bone implants, tricalcium phosphate, hydroxyapatite, polylactide, polyglycolide, collagen.

## REFERENCES

- (ATOR) Asociaciija travmatologov-ortopedov Rossii Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskij nespecificheskij osteomielit konechnostej (dlinnyh kostej): osobennosti kliniki, diagnostiki i lechenija. 2021.
- Azarova O.A., Azarova E.A., Kharitonov D.Yu., Podoprigrora A.V., and Shevchenko L.V. Modern aspects of the use of osteoplastic materials in surgical dentistry. *Actual problems of medicine*. 2019; 42(2): 215–223.
- Afanasyev A.V., Bozhkova S.A., Artyukh V.A., Labutin D.V., Liventsov V.N., Kochish A.A. Synthetic bone replacement materials used for one-stage treatment of chronic osteomyelitis. *Genij Ortopedii*, 2021; 27(2): 232–236.
- Busarov S.V., Zolotov A.S. Surgical treatment of solitary bone cysts in children by parietal resection with plastic reconstruction with bone replacement materials. *Pacific Medical Journal*. 2020; 1(79): 49–51.
- Valiev A.K., Kurilchik A.A., Machak G.N., Musaev E.R., Rogozhin D.V., Sushentsov E.A., Tararykova A.A., Teplyakov V.V., Fedorova A.V., Fedoseenko D.I. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors. *Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO #3s2*. 2022; 12: 307–329.
- Drobyshev A.Y., Redko N.A., Sviridov E.G., Deev R.V. Features of Bone Regeneration of the Jaws Alveolar Ridge Using Hydroxyapatite-Based Material. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021; 27: 9–18.
- Tereshchenko V.P., Larionov P.M., Kirilova I.A., Sadovoy M.A., Mamonova E.V. Materials and methods of bone tissue engineering. *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*. 2016; 13(1): 72–81]
- Fatkhudinova NL, Vasilyev AV, Osidak EO, Starikova NV, Domogatskiy SP, Goldshtein DV, Kulakov AA. The prospects of collagen as a basis for curable and activated osteoplastic materials. *Stomatologiya*. 2018; 97(6): 78–83.
- Abbasi N., Hamlet S., Love R.M., Nguyen N.T. Porous Scaffolds for Bone Regeneration. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*. 2020; 5: 1–9.
- Abifarin J.K., Obada D.O., Dauda E.T., Dodoo-Arhin D. Experimental data on the characterization of hydroxyapatite synthesized from biowastes. *Data Brief*. 2019; 26: 104485.
- Abosala A. and Ali M. The Use of Calcium Sulphate beads in Periprosthetic Joint Infection, a systematic review. *J. Bone Jt Infect*. 2020; 5(1): 43–49.
- Arnold P.M., Vaccaro A.R., Sasso R.C., Goulet B., Fehlings M.G., Heary R.F., Janssen M.E., Kopjar B. Six-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial of i-FACTOR Peptide-Enhanced Bone Graft Versus Local Autograft in Single-Level Anterior Cervical Discectomy and Fusion. *Neurosurgery*. 2023; 92(4): 725–733.
- Bal Z., Kaito T., Korkusuz F., Yoshikawa H. Bone regeneration with hydroxyapatite-based biomaterials. *Emergent Materials*. 2019; 3(6).
- Bal Z., Korkusuz F., Ishiguro H., Okada R., Kushioka J., Chijimatsu R., Kodama J., Tateiwa D., Ukon Y., Nakagawa S., Dede E.Ç., Gizer M., Korkusuz P., Yoshikawa H., Kaito T. A novel nano-hydroxyapatite/synthetic polymer/bone morphogenetic protein-2 composite for efficient bone regeneration. *Spine J*. 2021; 21(5): 865–873.
- Bohner M., Miron R.J. A proposed mechanism for material-induced heterotopic ossification. *Materials Today*. 2019; 22: 132–141.
- Boytey M.J., Torgbo S. and Sukyai P. Bio-scaffold for bone tissue engineering with focus on bacterial cellulose, biological materials for hydroxyapatite synthesis and growth factors. *European Polymer Journal*. 2023; 112168.
- Bracey D.N., Cignetti N.E., Jinnah A.H., Stone A.V., Gyr B.M., Whitlock P.W., Scott A/T. Bone xenotransplantation: A review of the history, orthopedic clinical literature, and a single-center case series. *Xenotransplantation*. 2020; 27(5): e12600.
- Bucchi C., Fabbro M.D., Arias A., Fuentes R., Mendes J.M., Ordonneau M., Orti V., Manzanares-Céspedes M.C. Multicenter study of patients' preferences and concerns regarding the origin of bone grafts utilized in dentistry. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 179–185.
- Burg K.J., Porter S., Kellam J.F. Biomaterial developments for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2000; 21(23): 2347–2359.
- Butini M.E., Cabric S., Trampuz A., Di Luca M. In vitro anti-biofilm activity of a biphasic gentamicin-loaded calcium sulfate/hydroxyapatite bone graft substitute. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018; 161: 252–260.
- Canillas M., Pena P., de Aza A. H., and Rodríguez M. A. Calcium phosphates for biomedical applications. *Boletín de La Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*. 2017; 56(3): 91–112.
- Chai Y.C., Carlier A., Bolander J., Roberts S.J., Geris L., Schrooten J., van Oosterwyck H., Luyten F.P. Current views on calcium phosphate osteogenicity and the translation into effective bone regeneration strategies. *Acta Biomater*. 2012; 8(11): 3876–3887.
- Chen I.C., Su C.Y., Lai C.C., Tsou Y.S., Zheng Y., Fang H.W. Preparation and Characterization of Moldable Demineralized Bone Matrix/Calcium Sulfate Composite Bone Graft Materials. *J. Funct. Biomater*. 2021; 12(4): 56.
- Chen X., Fan H., Deng X., Wu L., Yi T., Gu L., Zhou C., Fan Y., Zhang X. Scaffold Structural Microenvironmental Cues to Guide Tissue Regeneration in Bone Tissue Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2018; 8(11): 960.
- Choi G., Choi A., Evans L., Akyol S. and Ben-Nissan B. A Review: Recent Advances in Sol-Gel Derived Hydroxyapatite Nanocoatings for Clinical Applications. *Journal of the American Ceramic Society*. 2020; 103(4).
- de Grado Gabriel Fernandez, Laetitia Keller, Ysia Idoux-Gillet, Quentin Wagner, Anne-Marie Musset, Nadia Benkirane-Jessel, Fabien Bornert, Damien Offner. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J. Tissue Eng*. 2018; 4(9): 2041731418776819.

- Dong S., Zhang Y.N., Wan J., Cui R., Yu X., Zhao G., Lin K. A novel multifunctional carbon aerogel-coated platform for osteosarcoma therapy and enhanced bone regeneration. *J Mater Chem B*. 2020; 8(3): 368–379.
- Esmacili S., Aghdam A.H., Motififard M., Saber-Samandari S., Montazeran A.H., Bigonah M., Sheikhabaei E., Khandan A. A porous polymeric-hydroxyapatite scaffold used for femur fractures treatment: fabrication, analysis, and simulation. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020; 30 (1): 123–131.
- Esmacilkhanian A., Sharifianjazi F., Abouchenari A., Rouhani A., Parvin N., Irani M. Synthesis and Characterization of Natural Nano-hydroxyapatite Derived from Turkey Femur-Bone Waste. *Appl Biochem Biotechnol*. 2019; 189 (3): 919–932.
- Fernandes H.R., Gaddam A., Rebelo A., Brazete D., Stan G.E., Ferreira J.M.F. Bioactive Glasses and Glass-Ceramics for Healthcare Applications in Bone Regeneration and Tissue Engineering. *Materials (Basel)*. 2018; 11(12): 2530.
- Filippi M., Born G., Chaaban M., Scherberich A. Natural Polymeric Scaffolds in Bone Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020; 8: 474.
- Frost H.M. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*. 1994; 64(3): 175–188.
- Gillman C.E., Jayasuriya A.C. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 130: 112466.
- Granel H., Bossard C., Nucke L., Wauquier F., Rochefort G.Y., Guicheux J., Jallot E., Lao J., Wittrant Y. Optimized Bioactive Glass: the Quest for the Bony Graft. *Adv Healthc Mater*. 2019; 8(11): e1801542.
- Granito R.N., Renno A.C.M., Yamamura H., de Almeida M.C., Ruiz P.L.M., Ribeiro D.A. Hydroxyapatite from Fish for Bone Tissue Engineering: A Promising Approach. *Int J Mol Cell Med*. 2018; 7(2): 80–90.
- Gu J., Zhang Q., Geng M., Wang W., Yang J., Khan A.U.R., Du H., Zhou Sha, Zhou X., He C. Construction of nanofibrous scaffolds with interconnected perfusable microchannel networks for engineering of vascularized bone tissue. *Bioact Mater*. 2021; 6(10): 3254–3268.
- Gunatillake P.A. and Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cell Mater*. 2003; 5: 1–16.
- Hughes E.A.B., Tan Y., Jamshidi P., Grover L. Inorganic cements for biomedical application: Calcium phosphate, calcium sulphate and calcium silicate. *Advances in Applied Ceramics*. 2014; 114(2): 65–76.
- Iviglia G., Kargozar S., Baino F. Biomaterials, Current Strategies, and Novel Nano-Technological Approaches for Periodontal Regeneration. *J. Funct. Biomater*. 2019; 10 (1): 3.
- Jaber H.L., Hammood A.S. and Parvin N. Synthesis and characterization of hydroxyapatite powder from natural Camelus bone. *Journal of the Australian Ceramic Society*. 2018; 54(1): 1–10.
- Jain G., Blaauw D. and Chang S. A Comparative Study of Two Bone Graft Substitutes—InterOss® Collagen and OCS-B Collagen®. *Journal of Functional Biomaterials*. 2022; 13(1): 28.
- Jenkins T.L. and Little D. Synthetic scaffolds for musculoskeletal tissue engineering: cellular responses to fiber parameters. *NPJ Regen Med*. 2019; 4: 15.
- Jeong J., Kim J.H., Shim J.H., Hwang N.S., Heo C.Y. Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration. *Biomater Res*. 2019; 23: 4.
- Kallala R., Harris W.E., Ibrahim M., Dipane M., McPherson E. Use of Stimulan absorbable calcium sulphate beads in revision lower limb arthroplasty: Safety profile and complication rates. *Bone Joint Res*. 2018; 7(10): 570–579.
- Kang H.J., Makkar P., Padalhin A.R., Lee G.H., Im S.B., Lee B.T. Comparative study on biodegradation and biocompatibility of multichannel calcium phosphate based bone substitutes. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 110: 110694.
- Kashirina A., Yao Y., Liu Y., Leng J. Biopolymers as bone substitutes: a review. *Biomater Sci*. 2019; 7(10): 3961–3983.
- Koons G.L., Diba Mani, Mikos A.G. Materials design for bone-tissue engineering. *Nature Reviews Materials*. 2020; 5: 584–603.
- Kowalczewski C.J. and Saul J.M. Biomaterials for the Delivery of Growth Factors and Other Therapeutic Agents in Tissue Engineering Approaches to Bone Regeneration. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 513.
- Kowalczyk P., Wojasiński M., Jaroszewicz J., Kopeć K., Ciach T. Controlled formation of highly porous polylactic acid-calcium phosphate granules with defined structure. *Biomater Adv*. 2023; 144: 213195.
- Li L., Lu H., Zhao Y., Luo J., Yang L., Liu W., He Q. Functionalized cell-free scaffolds for bone defect repair inspired by self-healing of bone fractures: A review and new perspectives. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl*. 2019; 98: 1241–1251.
- Lobb D.C., De George B.R. jr, Chhabra A.B. Bone Graft Substitutes: Current Concepts and Future Expectations. *J. Hand Surg. Am*. 2019; 44(6): 497–505.e2.
- Lodoso-Torrecilla I., Gunnewiek R.K., Grosfeld E.C., de Vries R.B.M., Habibović P., Jansen J.A., van den Beucken J.J.J.P. Bioinorganic supplementation of calcium phosphate-based bone substitutes to improve in vivo performance: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Biomater Sci*. 2020; 8(17): 4792–4809.
- Lotsari A., Rajasekharan A.K., Halvarsson M., Andersson M. Transformation of amorphous calcium phosphate to bone-like apatite. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 4170.
- Lu Y., Li M., Long Z., Yang D., Guo S., Li J., Liu D., Gao P., Chen G., Lu X., Lu J., Wang Z. Collagen/ $\beta$ -TCP composite as a bone-graft substitute for posterior spinal fusion in rabbit model: a comparison study. *Biomed Mater*. 2019; 14(4): 045009.
- Martins C., Sousa F., Araújo F., Sarmiento B. Functionalizing PLGA and PLGA Derivatives for Drug Delivery and Tissue Regeneration Applications. *Adv Healthc Mater*. 2018; 7(1): 1701035.
- Michael Meyer. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. *Biomed. Eng. Online*. 2019; 18(1): 24.
- Mohd Pu'ad N.A.S., Abdul Haq R.H., Mohd Noh H., Abdullah H.Z., Idris M.I., Lee T.C. Synthesis method of hydroxyapatite: A review. *Materials Today: Proceedings*.
- Munir M.U., Salman S., Ihsan A., Elsaman T. Synthesis, Characterization, Functionalization and Bio-Applications of Hydroxyapatite Nanomaterials: An Overview. *International Journal of Nanomedicine*. 2022; 17: 1903–1925.
- Oguerri K.S., Jafari T., Ivirico J.L.E., Laurencin G.T. Polymeric biomaterials for scaffold-based bone regenerative engineering. *Regen Eng Transl Med*. 2019; 5(2): 128–154.

- Owen R., Reilly G.C. In vitro Models of Bone Remodelling and Associated Disorders. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018; 11(6): 134.
- Palazzo I., Lamparelli E.P., Ciardulli M.C., Scala P., Reverchon E., Forsyth N., Maffulli N., Santoro A., Porta G.D. Supercritical emulsion extraction fabricated PLA/PLGA micro/nano carriers for growth factor delivery: Release profiles and cytotoxicity. *Int. J. Pharm.* 2021; 592: 120108.
- Pina S., Ribeiro V.P., Marques C.F., F. Raquel Maia, Tiago H. Silva, Rui L. Reis, J. Miguel Oliveira. Scaffolding Strategies for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Materials (Basel).* 2019; 12(11): 1824.
- Putri T.S., Hayashi K., Ishikawa K. Bone regeneration using  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) block with interconnected pores made by setting reaction of  $\beta$ -TCP granules. *J Biomed Mater Res A.* 2019; 108(3): 625–632.
- Romagnoli M., Casali M., Zaffagnini M., Cucurnia I., Raggi F., Reale D., Grassi A., Zaffagnini S. Tricalcium Phosphate as a Bone Substitute to Treat Massive Acetabular Bone Defects in Hip Revision Surgery: A Systematic Review and Initial Clinical Experience with 11 Cases. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12(5): 1820.
- Ronan K. and Kannan M.B. Novel Sustainable Route for Synthesis of Hydroxyapatite Biomaterial from Biowastes. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2017; 5: 2237–2245.
- Rustom L.E., Poellmann M.J., Johnson A.J.W. Mineralization in micropores of calcium phosphate scaffolds. *Acta Biomater.* 2019; 83: 435–455.
- Sabir I., Xu X., Li L. A review on biodegradable polymeric materials for bone tissue engineering applications. *Journal of Materials Science.* 2009; 44(21): 5713–5724.
- Safari B., Davaran S., Aghanejad A. Osteogenic potential of the growth factors and bioactive molecules in bone regeneration. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021; 175: 544–557.
- Saulacic N., Fujioka-Kobayashi M., Kimura Y., Bracher A.I., Zihlmann C., Lang N.P. The effect of synthetic bone graft substitutes on bone formation in rabbit calvarial defects. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2021; 32(1): 14.
- Savio D., Bagno A. When the Total Hip Replacement Fails: A Review on the Stress-Shielding Effect. *Processes.* 2022; 10 (3): 612.
- Schlickewei C.W., Yarar S., Rueger J.M. Eluting antibiotic bone graft substitutes for the treatment of osteomyelitis in long bones. A review: Evidence for their use? *Orthopedic Research and Reviews.* 2014; 6: 71–79.
- Schmitz S.I., Widholz B., Essers C., Becker M., Tulyaganov D.U., Moghaddam A., Gonzalo de Juan I., Westhauser F. Superior biocompatibility and comparable osteoinductive properties: Sodium-reduced fluoride-containing bioactive glass belonging to the CaO-MgO-SiO<sub>2</sub> system as a promising alternative to 45S5 bioactive glass. *Bioact Mater.* 2020; 5(1): 55–65.
- Shi H., Zhou Z., Li W., Fan Y., Li Z. and Wei J. Hydroxyapatite Based Materials for Bone Tissue Engineering: A Brief and Comprehensive Introduction. *Crystals.* 2021; 11(2): 149.
- Shiels S.M., Raut V.P., Patterson P.B., Barnes B.R., Wenke J.C. Antibiotic-loaded bone graft for reduction of surgical site infection in spinal fusion. *Spine J.* 2017; 17(12): 1917–1925.
- Shuai C., Yang W., Feng P., Peng S., Pan H. Accelerated degradation of HAP/PLLA bone scaffold by PGA blending facilitates bioactivity and osteoconductivity. *Bioact Mater.* 2020; 6(2): 490–502.
- Siswanto S., Hikmawati D., Kulsum U., Rudyardjo D., Apsari R. and Aminatun A. Biocompatibility and osteoconductivity of scaffold porous composite collagen–hydroxyapatite based coral for bone regeneration. *Open Chemistry.* 2020; 18(1): 584–590.
- Sivakumar B., An V.V.G., Dobbe A., Drynan D. Injection of a Bone Substitute in the Treatment of Unicameral Bone Cysts. *Advances in Orthopedics.* 2023; 2: 1–5.
- Tang Z., Li X., Tan Y., Fan H., Zhang X. The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics. *Regen Biomater.* 2018; 5(1): 43–59.
- Tebyanian H., Norahan M.H., Eyni H., Movahedin M., Mortazavi S.J., Karami A., Nourani M.R., Baheiraei N. Effects of collagen/ $\beta$ -tricalcium phosphate bone graft to regenerate bone in critically sized rabbit calvarial defects. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* 2019; 17(1): 2280800018820490.
- Turnbull G., Clarke J., Picard F., Riches P., Jia L., Han F., Li B., Shu W. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. *Bioact Mater.* 2017; 3(3): 278–314.
- Vasilyev A.V., Kuznetsova V.S., Bukharova T.B., Grigoriev T.E., Zagoskin Yu.D., Galitsina E.V., Fatkhudinova N.L., Babichenko I.I., Chvalun S.N., Goldstein D.V. and Kulakov A.A. Osteoinductive potential of highly porous polylactide granules and Bio-Oss impregnated with low doses of BMP-2. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science.* 2020; 421: 052035.
- Wu S.C., Hsu H.C., Hsu S.K., Tseng C.P., Ho W.F. Preparation and characterization of hydroxyapatite synthesized 5 from oyster shell powders. *Advanced Powder Technology.* 2017; 28(4): 1154–1158.
- Xu H.H., Wang P., Wang L., Bao C., Chen Q., Weir M.D., Chow L.C., Zhao L., Zhou X., Reynolds M.A. Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties. *Bone Res.* 2017; 5: 17056.
- Yelten-Yilmaz A. and Yilmaz S. Wet chemical precipitation synthesis of hydroxyapatite (HA) powders. *Ceramics International.* 2018; 44(8): 9703–9710.
- Zhang H., Yang L., Yang X.G., Wang F., Feng J.T., Hua K.C., Li Q., Hu Y.C. Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications: An Overview. *Orthop Surg.* 2019; 11(5): 725–737.
- Zhao D., Zhu T., Li J., Cui L., Zhang Z., Zhuang X., Ding J. Poly(lactic-co-glycolic acid)-based composite bone-substitute materials. *Bioact Mater.* 2021; 6 (2): 346–360.
- Zhou G., Liu S., Ma Y., Xu W., Meng W., Lin X., Wang W., Wang S., Zhang J. Innovative biodegradable poly(L-lactide)/collagen/hydroxyapatite composite fibrous scaffolds promote osteoblastic proliferation and differentiation. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 7577–7588.