УДК 616-77;615.015.154:57.085.23

СКАФФОЛДЫ – НОСИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ БИОИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

© 2022 г. И. А. Хлусов^{1, 2}, Е. Д. Порохова^{1, 2}, Е. Г. Комарова¹, Е. А. Казанцева^{1, 3}, Ю. П. Шаркеев¹, К. А. Юрова⁴, Л. С. Литвинова^{4, *}

¹Лаборатория физики наноструктурных биокомпозитов Института физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск, 634055 Россия

²Кафедра морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета, Томск, 634050 Россия

³Кафедра прочности и проектирования Национального исследовательского Томского государственного университета, Томск, 634050 Россия

⁴Центр иммунологии и клеточных биотехнологий Балтийского федерального университета им. И. Канта, Калининград, 236041 Россия *E-mail: larisalitvinova@yandex.ru

> Поступила в редакцию 02.02.2022 г. После доработки 05.03.2022 г. Принята к публикации 10.03.2022 г.

Тема систем доставки разнообразных лекарственных средств и биологических молекул, включая скаффолд-технологии, актуальна, сложна и многогранна, но освещена в научной литературе фрагментарно. Во многих публикациях не представлены физико-химические свойства материалов-носителей, особенности их биодеградации, которые могут влиять на высвобождение молекул из матрицы и их фармакологическую активность. В других источниках слабо описаны фармакокинетика препаратов и/или клеточные/тканевые реакции. В результате разрозненная информация затрудняет целенаправленный поиск материала и не позволяет делать однозначные выводы по актуальной проблематике. В связи с этим, на основе обзорных и оригинальных статей собраны и критически осмыслены сведения в области разработки и функционирования скаффолдов как носителей лекарственных и биологических молекул; классифицированы материалы и вещества, применяемые в системах доставки лекарств и биологических молекул, а также клеточные и тканевые реакции при их использовании. Особое внимание в обзоре уделено композитным скаффолдам с кальцийфосфатным компонентом в качестве носителей различных фармакологических агентов как эффективных систем доставки в приложениях к биоинженерии костной ткани.

Ключевые слова: стволовые и костные клетки *in vitro*, дефекты костной ткани *in vivo*, клиническая апробация, композитные материалы, фосфаты кальция, фармакологические препараты, биомолекулы, системы доставки

DOI: 10.31857/S0041377122030051

Разработка и внедрение новых эффективных технологий, материалов и лекарственных средств для реконструкции тканевых дефектов становится лидирующим направлением исследований и коммерциализации во всем мире. Разработка систем капсулирования и адресной доставки лекарств, активных веществ и генетического материала признается одними из приоритетных направлений фундаментальных и прикладных исследований в Российской Федерации с перспективой выхода на мировые рынки к 2030 году (Программа фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.)).

Для поддержания роста, усиления пролиферации и дифференцировки клеток в тканевые структуры активно изучаются "скаффолды" (от английского scaffolds — строительные леса, матрицы, носители, подложки, каркасы), обеспечивающие трехмерную архитектуру для клеточных взаимодействий (Ratner et al., 2004). Скаффолды перспективны при коррекции различных заболеваний и их осложнений (заболевания опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые болезни, диабет, опухоли) во многих направлениях тканевой инженерии, включая, но не ограничиваясь, регенерацию костной и хрящевой ткани, восстановление периодонта, сухожилий, роговицы и сердечных клапанов, коррекцию пороков разви-

Принятые сокращения: БФ – бисфосфонаты; ГАП – гидроксиапатит; КФ – кальцийфосфат; МСК – мезенхимные стволовые клетки; ППИ – перипротезная инфекция; ПТГ – паратиреоидный гормон; СаР – фосфат кальция; ВМРѕ – морфогенетические белки кости.

тия носа и ушной раковины, замещение связок, восстановления кожных покровов (Garg et al., 2012).

На мировом рынке медицинских изделий сегмент имплантатов для биоинженерии и замещения дефектов костной ткани, согласно маркетинговому исследованию компании Stratistics MRC (США, http://www.strategymrc.com), является одним из самых быстроразвивающихся (прогнозируемый трехкратный прирост в период с 2015 по 2022 г.) со среднегодовым темпом роста 18.6% к 2022 г. (Orthopedic Biomaterials – Global Market Outlook (2015–2022)). Тем не менее, многие проблемы остеосинтеза (остеопоретические изменения кости, несрастающиеся переломы, формирование ложных суставов и пр.) и эндопротезирования (разрушение и расшатывание имплантатов), включая перипротезные инфекционные осложнения вообще (Kapadia et al., 2016) и в онкохирургии костей, в частности (Lin et al., 2021), имеют тенденцию к нарастанию.

Одним из направлений преодоления сложившегося кризиса представляется использование скаффолдов, подходящих для доставки в патологический очаг и высвобождения фармакологических агентов, обладающих терапевтическим и/или регенераторным потенциалом (Garg et al., 2012). Функционализация объема и/или поверхности скаффолдов посредством биологических и лекарственных молекул (Czekanska et al., 2018) призвана улучшить эффективность тканевой инженерии и регенеративной медицины; соответственно, скаффолды становятся носителями и средствами доставки веществ для стимуляции тканевой регенерации посредством активации эндогенных стволовых клеток, контроля процессов воспаления и опухолевого роста, профилактики/лечения инфекционных осложнений. При этом скаффолды должны способствовать стабильному, пролонгированному и, по возможности, контролируемому высвобождению лекарств с достижением высоких локальных концентраций, уменьшением системных и побочных эффектов фармакологических агентов и, соответственно, стоимости лечения хронических дегенеративных заболеваний.

Тема разработки, изучения принципов работы и применения систем доставки разнообразных лекарственных средств и биологических молекул, включая скаффолд-технологии, сложна, многогранна и в настоящее время освещена в научной литературе недостаточно. Во многом это обусловлено научной специализацией авторов публикаций (материаловедение, фармакология, клеточные технологии). Так, некоторые авторы обрашают особое внимание на классификацию (например, Garg et al., 2012; Sayed et al., 2017), методы получения и физико-химические свойства скаффолдов-носителей препаратов (Bose, Tarafder, 2012; Sayed et al., 2017; Limongi et al., 2020); B других работах внимание ацентируется на некоторые принципы создания и функционирования систем доставки, пути высвобождения лекарств и био-

молекул (Porter et al., 2009; Zeng et al., 2019). Обширными, но разобщенными направлениями в литературе являются иммобилизация в материалы и скаффоллы лекарств и биомолекул различных классов (Bose, Tarafder, 2012; Ferracini et al., 2018), а также апробация разрабатываемых систем доставки in vitro и/или in vivo (Tenkumo et al., 2020; Paulini et al., 2022). Во многих публикациях либо не охарактеризованы физико-химические свойства материалов-носителей, особенности их биодеградации, которые могут влиять на высвобождение молекул из матрицы и их фармакологическую активность, либо слабо описаны фармакокинетика препаратов и/или клеточные/тканевые реакции. Как следствие, разрозненная информация затрудняет целенаправленный поиск материала и не позволяет делать однозначные выводы по актуальной проблематике.

В связи с этим, на основе обзорных и оригинальных статей собраны и критически осмыслены сведения в области разработки и функционирования скаффолдов как носителей лекарственных и биологических молекул; классифицированы материалы и вещества, применяемые в системах доставки лекарств и биологических молекул, а также клеточные и тканевые реакции при их использовании, преимущественно, в приложении к биоинженерии костной ткани.

СКАФФОЛДЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ И БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Варианты имплантируемых (в качестве покрытий или скаффолдов) или инъецируемых скаффолдов/цементов для доставки клеток и/или молекул весьма разнообразны (Zeng et al., 2019) и могут в себя включать (самостоятельно или в виде композитов) (Garg et al., 2012) по структуре и/или форме: 1) трехмерные (3D) пористые конструкции; 2) (нано)волокнистые матрицы; 3) микро- и наносферы. По природе материала: 1) металлы, их оксиды и сплавы (Sayed et al., 2017); 2) деминерализованный костный матрикс (Van de Putte, Urist, 1965); 3) фосфаты кальция (гидроксиапатит (ГАП), ди-, три- и октакальцийфосфаты (КФ)) (Bose, Tarafder, 2012; Garg et al., 2012; Liang et al., 2020); 3) биоактивные стекла (силикатные, боратные, фосфатные, боросиликатные) и их композиты (Ge et al., 2019); 4) натуральные (альгинат, коллаген, хитозан, желатин, фибрин, фибронектин, фиброин шелка, альбумин, декстран, гепарин и др.) или синтетические полимеры (в частности, полилактид, полигликолид, поликапролактон, поливиниловый спирт, полиуритан, полиалконоаты и их сополимеры) (Santoro et al., 2014; Abdel-Fattah et al., 2015; Bhattacharjee et al., 2017; Zhang et al., 2018; Huang et al., 2019; Литвинова и др., 2020; Shafabakhsh et al., 2020); 5) кремний и его оксиды (Sayed et al., 2017); углеродные материалы (Yadavalli et al., 2019).

По размерам пор 3D-скаффолды как системы доставки разделяют на: 1) макропористые (диаметр

пор более 50 нм); 2) мезопористые (2–50 нм); 3) микропористые (диаметр менее 2 нм) (Sayed et al., 2017) согласно The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) (Arruebo, 2012). Существует определенное противоречие различных классификаций, поскольку с точки зрения тканевой инженерии (Ebrahimi, 2021) распределение материалов по размерности пор выглядит следующим образом: 1) макропористые (диаметр пор более 100 мкм); 2) микропористые (1–100 мкм); 3) субмикропористые (0.1–1 мкм); 4) нанопористые (менее 100 нм).

В свою очередь, среди материалов с разной природой, структурой, формой и размерами, по особенностям реакций на раздражители выделяют отдельный класс "интеллектуальных" (Ju et al., 2009) или "умных" (Montoya et al., 2021) систем (инертных, активных, чувствительных, саморегулируемых), предсказуемо реагирующих изменением свойств на вариации температуры, ионной силы раствора, концентрации веществ, электромагнитного поля, ультразвука, смачиваемости и топографии поверхности и т.п.

Методы получения скаффолдов, включая современные аддитивные технологии (Wang et al., 2016; Yan et al., 2019; Limongi et al., 2020), обширны и многократно описаны (например, Raeisdasteh Hokmabad et al., 2017; Sayed et al., 2017). Следует отметить, что загрузка биологически активных веществ в материал скаффолдов на этапе их изготовления значительно сужает круг методов получения систем доставки, поскольку влияние химических растворителей и высоких температур оказывает разрушающее действие на биомолекулы.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛДОВ ДЛЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Системное введение лекарственных веществ и/или биологических молекул часто является малоэффективным вследствие их короткого времени жизни (особенно в физиологических средах), неизбирательного биораспределения, потенциальной токсичности и риска канцерогенной активности. Таким образом, включение биоактивных веществ в скаффолд позволяет, теоретически, решать несколько основных задач: обеспечение локализованной доставки оптимальных концентраций фармакологических агентов; сохранение биологической активности молекул; контролируемое высвобождение веществ в течение необходимого периода времени; снижение системной токсичности.

Дополнительными преимуществами рельефных (пористых (диаметр пор 50–150 мкм) и/или шероховатых скаффолдов (биодеградируемых и нерастворимых), как носителей лекарств и биомолекул, является их способность модулировать активность стволовых клеток и иммунной системы, способствовать ангиогенезу, необходимому для процессов костного

ЦИТОЛОГИЯ том 64 № 3 2022

ремоделирования (Sundelacruz, Kaplan, 2009; Li et al., 2019; Khlusov et al., 2020).

Основные варианты разработки систем доставки описаны в многочисленных работах, например (Porter et al., 2009; Sundelacruz, Kaplan, 2009). Мы представили на рис. 1 общие принципы создания и функционирования систем доставки лекарств и биомолекул, основываясь на одном из последних обзоров (Zeng et al., 2019).

При разработке конкретных систем доставки способ загрузки в скаффолд-носитель лекарственных средств и биологических молекул вытекает из конечной цели их создания (свойства препарата, требуемая скорость/время и концентрация выделения вещества, место применения), базируется на двух основных методах их связывания с материалом физическом и химическом (рис. 1). Физический способ загрузки достаточно простой и эффективный, использует разнообразные принципы (поверхностная адсорбция или объемная абсорбция, инкапсуляция, ионное комплесирование, афинное связывание) и методы заполнения матрицы (экстракция из растворителя, механический способ, высокое давление, смешивание в горячем расплаве и др.), которые минимально влияют на лекарственное средство и его эффективность. В то же время, физическая загрузка приводит, как правило, к быстрому высвобождению веществ из скаффолдов (за исключением некоторых видов инкапсулирования), слабое взаимодействие вещества и материала скаффолда ограничивает равномерность выделения лекарства. Химический способ загрузки помогает преодолеть данные ограничения, увеличить время выделения (рис. 1) и стабилизировать концентрацию высвобождаемых препаратов. Однако, в некоторых случаях, например, при загрузке антибиотиков, их медленное выделение в низких концентрациях может способствовать развитию микробной антибиотикорезистентности (Parent et al., 2017).

В свою очередь, активно изучаются принципы функционирования систем доставки, сложные по своей природе, поскольку они основаны на свойствах лекарств и биомолекул, параметрах матрицносителей (например, способности к биодеградации, степени "интеллектуальности" и др.), принципах создания (физических, химических) самих скаффолдов и систем доставки в целом, что, в совокупности, определяет пути и скорость высвобождения препаратов (рис. 1). До конца нерешенными, в сравнении с обычным использованием лекарственных средств, являются вопросы фармакокинетики и фармакодинамики, поддержания терапевтической концентрации (Zeng et al., 2019), чувствительности таргетных клеточных систем и тканей в организме.



Рис. 1. Общие принципы создания и функционирования систем доставки лекарств и биомолекул (по Zeng et al., 2019).

ОСНОВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА И БИОМОЛЕКУЛЫ В СИСТЕМАХ ДОСТАВКИ ДЛЯ БИОИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

В различных исследованиях изучали внедрение в системы доставки таких лекарственных и биологических молекул, как антимикробные и противовоспалительные препараты, цитокины и факторы роста, нуклеиновые кислоты, гормоны, цитостатики (табл. 1) (Garg et al., 2012; Limongi et al., 2020). В качестве клинических приложений рассматриваются различные нозологические формы патологии костной ткани: длительно несрастающиеся переломы (антибиотики, остеоиндуктивные агенты), остеомиелит (антибиотики), остеоартрозы/остеоартриты (декстран), остеонекроз (симвастатин), остеосаркома и костные метастазы (доксорубицин) (Ferracini et al., 2018), остеопороз (бисфосфонаты, паратиреоидный гормон) (Asafo-Adjei et al., 2016; Wang et al., 2018).

Так, бисфосфонаты (БФ) являются производными фосфоновых кислот, содержащими две фосфонатные группы (PO_3^{2-}) , и синтетическими аналогами природных неорганических пирофосфатов — эндогенных регуляторов минерализации костной ткани, обладающих аффинностью к ионам кальция. Последовательность Р-С-Р в молекулах БФ устойчива к гидролизу в отличие от Р-О-Р цепочки в пирофосфатах. БФ, включая их азотсодержащие формы, замедляют темп костного ремоделирования. Они в большей степени подавляют костную резорбцию, чем костеобразование, за счет прямого ингибировании функциональной активности, подвижности остеокластов и их связывания с костной тканью. Такие эффекты сопровождаются увеличением костной массы. В боковых цепях атомов углерода БФ содержатся два радикала, которые используются для химической конъюгации БФ со скаффолдами (Хлусов и др., 2013; Zeng et al., 2019). При этом присутствие КФ материалов в культуре клеток костного мозга in vitro модифицирует биологическую активность БФ (Хлусов и др., 2014).

Остеосаркомы являются часто встречающейся злокачественной опухолью в первые 10–20 лет жизни человека (Моггоw, Khanna, 2015). В их лечении применяют традиционные хирургические, радио- и химиотерапевтические подходы. Тем не менее, 5летняя выживаемость при саркомах мягких тканей не превышает 50–60%, поскольку системная токсичность применяемых цитостатических препаратов резко ограничивает их терапевтическую эффекТаблица 1. Примеры перспективных препаратов и биологических молекул в составе скаффолдов и других систем доставки для повышения эффективности биоинженерии костной ткани

Название	Цель использования	Ссылки							
Бисфосфонаты									
Бисфосфонаты (хлордронат, этидро- нат), включая азотсодержащие формы (ризедронат, алендронат, ибандронат, золедронат и др.)	Антирезорбтивная активность и усиление минеральной плот- ности костей при остеопорозе и раковых метастазах в кость за счет преимущественного подавления остеокластов. Азотсо- держащие БФ имеют более высокую аффинность к апатитам. Нет существенных различий в клинической эффективности разных классов БФ	Nancollas et al., 2006; Puljula et al., 2015; Ferracini et al., 2018; Zeng et al., 2019; Bae et al., 2021							
	Антимикробные средства								
Тетрациклин, доксициклин; гентами- цин; ванкомицин; цефалексин	Антимикробный эффект с риском формирования микроб- ной резистентности к препаратам	Bose, Tarafder, 2012							
Ионы металлов (Ag, Zn, Cu и др.)	Антимикробный эффект; профилактика образования бакте- риальной биопленки; отсутствие микробной резистентности к препаратам Стимуляция (за исключением Ag) регенераторного потенци- ала клеток кости и костного мозга	Wang, Yeung, 2017; Rizwan et al., 2018; Sedelnikova et al., 2019							
	Противоопухолевые препараты								
Метотрексат; Цисплатина; Доксорубицин	Инкапсуляция и/или включение в состав скаффолдов (прежде всего, костного цемента) для профилактики мини- мальной остаточной болезни, метастазов и микробных ослож- нений. Снижение системной токсичности химиотерапии, усиление противоопухолевой эффективности препаратов	Yang et al., 2009; Tanzawa et al., 2011; Ferracini et al., 2018							
	Полипептидные факторы роста и гормоны								
Морфогенетические белки кости (Bone morphogenic proteins; BMPs)	Индукция роста кости из мезенхимных стволовых клеток (MCK) без инициации остеокластов	Boontheekul, Mooney, 2003;							
Трансформирующий фактор роста- β (Transforming growth factor- β ; TGF- β)	Способствует росту кости за счет стимуляции миграции кле- ток-предшественников, регуляции их пролиферации, диффе- ренцировки и синтеза костного матрикса. Подавляет пролиферацию и дифференцировку предшественников остеокластов	Kempen et al., 2010; Bose, Tarafder, 2012; Liang et al., 2020							
Фактор роста фибробластов (Fibroblast growth factor; FGF)	Стимулирует ранозаживление; усиливает пролиферацию остеобластов, что способствует ангиогенезу								
Фактор роста тромбоцитов (Platelet-derived growth factor; PDGF)	Активирует ранозаживление, пролиферацию костных клеток и ангиогенез								
Инсулиноподобный фактор роста (Insulin-like growth factor; IGF)	Ситмулирует пролиферацию остеобластов, синтез костного матрикса и активность остеокластов								
Фактор роста эндотелия сосудов (Vas- cular endothelial growth factor; VEGF)	Индуцирует ангиогенез и неоваскуляризацию посредством усиления миграции, пролиферации и выживания эндотелио- цитов								
Антагонист рецептора к интерлей- кину-1 (IL-1Ra)	Противовоспалительные свойства при остеоартрите: уве- личение биоактивности и периода полураспада молекулы; снижение дегенеративных изменений хрящевой ткани	Whitmire et al., 2012							
Гены факторов роста	Доставка и экспрессия генов в клетках организма-хозяина для преодоления проблемы иммуногенности, короткого периода жизни и необходимости применения высоких доз рекомби- нантных факторов роста	Kofron, Laurencin, 2006; Phillips et al., 2007; Malek-Khatabi et al., 2020							

Таблица 1. Окончание

Название	Цель использования	Ссылки
Паратиреоидный гормон	Повышение минерализации костной мозоли и ремоделирования кости в месте перелома	Ferracini et al., 2018
	Другие классы препаратов и биомолекул	
микроРНК "молчащие" РНК (siRNA)	Биотехнологические подходы к позитивной/негативной внутриклеточной регуляции стволовых, прогениторных и опухолевых клеток, в том числе, кости, на (пост)тран- скрипционном уровне	Eskildsen et al., 2011; Zhou et al., 2014; Peng et al., 2015 Ferracini et al., 2018
"Малые" молекулы (ресвератрол; стронцияранелат; хелидонаткальция; кальций; литий; дексаметазон; глицерофосфат; аскорбиновая кислота; аденозин; статины; апати- ниб и др.)	Молекулярная масса молекул обычно менее 900 Дальтон (Ferracini et al., 2018). Регуляция определенных клеток- мишеней (МСК, остеобласты, остеокласты, эндотелио- циты) для усиления остеогенной дифференцировки <i>in vitro</i> и ремоделирования кости <i>in vivo</i> . Апатиниб (ингибитор тирозинкиназы, блокирующий рецепторы VEGF 2-го типа) проходит клинические испы- тания в приложении к комиплексному лечению остеосар- комы	Ferracini et al., 2018; Avdeeva et al., 2019; Zhang et al., 2020; Xie et al., 2021
Противовоспалительные (ибупрофен)	Профилактика и снижение интенсивности постимплантаци- онного воспаления	Girod Fullana et al., 2010
Гепарин	Самостоятельная система доставки лекарств и молекул; регулятор остеогенной и ангиогенной активности МСК	Zhang et al., 2018; Литвинова и др., 2020; Норкин и др., 2021

тивность. В связи с этим, системы местной доставки цитостатиков и БФ (Ferracini et al., 2018), наряду с другими фармакологическими веществами (остеопонтин, сиалопротеин, малые интерферирующие РНК, микроРНК) (Elazar et al., 2010; Reufsteck et al., 2012; Chen et al., 2019), рассматриваются как перспективная терапевтическая стратегия при опухолях кости и раковых метастазах в кость (табл. 1).

Современной проблемой является перипротезная инфекция (ППИ), особенно в первые два года после эндопротезирования крупных суставов (Ellenrieder et al., 2011; Тихилов и др., 2014), остеосинтеза и других костных операциях. Несмотря на тот факт. что различные антибиотики в составе имплантатов и средств доставки (например, в костном цементе при эндопротезировании) снижают риск ППИ, существует реальная необходимость дополнительной антимикробной модификации поверхности и структуры имплантатов, способствующей снижению их бактериальной колонизации и последующих инфекционных осложнений (Parvizi et al., 2008). В этом плане ионы серебра, меди, цинка (табл. 1) и других металлов (Юрова и др., 2021) рассматриваются как перспективные компоненты систем доставки с точки зрения эффективности, биобезопасности и экономической целесообразности (Parvizi et al., 2013; Wang, Yeung, 2017).

Разнообразной группой биологически активных веществ, модулирующих процессы регенерации костной ткани, являются многочисленные цитокины, хемокины (Khlusov et al., 2020) и факторы роста, обладающие, как правило, плейотропными эффектами. Так, морфогенетические белки кости (bone morphogenic proteins, BMPs) из семейства трансформирующего фактора роста- β (transforming growth factor- β , TGF- β) вызывают локальное образование хрящевой и костной ткани в месте их введения, что позволяет считать их одними из немногих истинных остеоиндукторов (Urist, Strates, 1971). С другой стороны, они оказывают широкое влияние на морфогенез нервных волокон, сосудов, зубов, сердца, лимфатической и кроветворной систем в кооперации с другими регуляторными молекулами, прежде всего, трансформирующим фактором роста- β (Lyons et al., 1990).

Рекомбинантные белки ВМР-2 и ВМР-7 были рекомендованы Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA) для клинических исследований и приложений к регенерации костной ткани (Kofron, Laurencin, 2006), в том числе на носителях в виде коллагеновой губки или пасты (Ratko et al., 2010). По мере накопления опыта клинического применения ВМРs частота осложнений при их системном назначении составила 20–70% со стороны нервной системы и урогенитального тракта; отмечены нарушения заживления ран (гематома, инфицирование), случаи эктопического костеобразования в мягких тканях и повышенная резорбция костей (James et al., 2016). Сдерживающим фактором широкого использования BMPs является также высокая цена (вследствие больших затрат на стадии R&D), несопоставимая с эффективностью белковых препаратов. По состоянию на 2017 г., согласно отчету международной маркетинговой и консалтинговой фирмы iData Research Inc. (США, https://www.idataresearch.com) (US Market Overview for Orthopedic Biomaterials 2017), в США, наиболее объемном сегменте мирового рынка, другие препараты BMPs пока не получили разрешения к широкому клиническому применению. Кроме того, BMPs пока не получили одобрения к клиническому применению у детей, беременных женщин и больных с онкологическими заболеваниями (Emara et al., 2015).

В связи с этим, полипептидные факторы роста привлекли внимание в качестве перспективных наполнителей систем доставки для их локального высвобождения в патологических очагах (табл. 1) в меньшей концентрации, что, соответственно, позволит снизить затраты и риск побочных эффектов при системном назначении. Новым экспериментальным направлением стало развитие генной терапии на основе вирусных, наноразмерных и других систем доставки генов факторов роста (Kofron, Laurencin, 2006; Phillips et al., 2007; Malek-Khatabi et al., 2020).

Еще одним интересным и перспективным биотехнологическим направлением в регенеративной медицине является изучение и применение микроРНК, модулирующих посттранскрипционную активность генов на уровне мРНК. Малые интерфирирующие PHK (siRNA) и микроPHK являются внутриклеточными регуляторами функций (пролиферация, дифференцировка, созревание, апоптоз) стволовых и прогениторных клеток, включая мезенхимные стволовые клетки (MCK) и преостеобласты (Peng et al., 2015; Ferracini et al., 2018). В рамках проблемы локальной доставки нуклеиновых кислот активно изучаются как вирусные (Liao et al., 2014), так и скаффолд-системы (иммобилизация молекул на поверхности и/или в объеме скаффолда) (Eskildsen et al., 2011; Pan et al., 2021) со своими преимуществами и недостатками.

Однако лишь немногие разработки дошли до клинического использования и имеют перспективу для клинических приложений (Kabu et al., 2015) в инженерии костной ткани, несмотря на значительное количество патентов в этой области (например, Farrar et al., 2013; Митриченко и др., 2021). Исключениями считаются местная противоопухолевая химиотерапия, а также введение антибиотиков и антимикробных металлов в системы доставки и ортопедические конструкции (Ellenrieder et al., 2011; Ferracini et al., 2018; Huang et al., 2019). Так, описан успешный клинический случай (табл. 1) применения TiCuN покрытия на имплантатах для профилактики остеомиелита после ревизионного замещения эн-

ЦИТОЛОГИЯ том 64 № 3 2022

допротеза тазобедренного сустава (Ellenrieder et al., 2011). Рекомбинантный паратиреоидный гормон (ПТГ) и его некоторые производные (ПТГ 1–34) разрешены FDA для системного подкожного введения при остеопорозе; изучается эффективность ПТГ при костных переломах (Ferracini et al., 2018), в том числе, в случае локальной доставки в место перелома (Jung et al., 2007). Лимитирующим фактором для иммобилизации ПТГ, как и для других полипептидных молекул, является сохранение их активности при введении в систему доставки и последующем хранении перед использованием (Kothari et al., 2011), а также вопросы предимплантационной стерилизационной подготовки.

КЛЕТОЧНЫЕ И ТКАНЕВЫЕ РЕАКЦИИ НА СКАФФОЛДЫ-НОСИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Примеры применения скаффолдов в исследованиях in vitro

Многообразие комбинаций лекарственных средств и бимолекул (табл. 1), а также материалов, предлагаемых для их доставки в костную ткань, не позволяет даже кратко изложить их в одной обзорной статье. Исторически ВМРѕ рассматриваются как одни из ведущих стимуляторов костеобразования, в том числе в составе скаффолдов-носителей. В одном из последних обзоров (Paulini et al., 2022) представлены клеточные эффекты рекоминантного белка BMP-2, иммобилизованного на носителях из различного материала (коллаген, коллаген/ГАП, гликозаминогликаны, эластин, шелк, полимеры), включая пористые 3D-скаффолды, полученные in vitro различными авторами, в отношении MCK человека и животных. Отмечено усиление клеточной адгезии, повышение экспрессии мРНК генов остеодифференцировки (runt-related transcription factor 2 (RUNX2), остеокальцин (OC)), экспрессии и секреции маркеров остеогенеза (щелочная фосфатаза (alkaline phosphatase, ALP), OC, остеопонтин и костный сиалопротеин), обусловленные выделением ВМР-2 из матриц носителей.

Например, Тан с соавторами (Tan et al., 2012) показали *in vitro* возможность продолжительного (до 21 сут) линейного кумулятивного высвобождения до 80% введеного рекомбинантного белка человека BMP-2 (15 мкг/мл) из частиц ГАП/коллаген, помещенных в альгинатный гидрогель и сформованных в цилиндры. Остеогенная активность BMP-2 фиксировалась авторами *in vitro* по усилению секреции ALP MCK человека после контакта с экстрактами цилиндров, содержащими фактор роста (табл. 2). Согласно представленным графикам, к 21-м сут активность белка постепенно снижалась (примерно в 2 раза по сравнению с таковой в 1-е сут экстракции) и достигала 60 Ед/л. В случае добавления 0.5 мкг/мл ВМР-2 активность ALP в контрольной (без цилиндров) культуре клеток составила 275 Ед/л. Полученные результаты свидетельствовали о возможности длительного выделения полипептидного фактора роста с относительным сохранением его биоактивности. Достоинством работы является краткое описание методов стерилизации отдельных компонентов системы доставки и упоминание, что смешивание и изготовление цилиндрических скаффолдов проводилось в стерильных условиях чистой комнаты.

Ли с соавторами (Lee et al., 2021) создали многокомпонентную композитную матрицу, состоящую из наночастиц (средний диаметр 98 нм) ГАП и сетки коллагена I типа, в которую помещали ВМР-2 и/или алендронат методом физической адсорбции или в пористых микросферах (срелний лиаметр 30 мкм) из полилактидгликолида (PLGA). В последующем материал формовали в скаффолды (диски 8 × 2 мм) в полиметилсилоксане (1 мкг/скаффолд). Показан синергетический эффект иммобилизованных веществ на остеодифференцировку преостеобластных клеток линии МС3Т3-Е1 (табл. 2). Скаффолды системы "ГАП/коллаген" стерилизовали ультрафиолетом, что неприемлемо для апроксимации разработки в клиническую практику. Кроме того, начальные (до растворения) дозы препаратов в скаффолде были нами высчитаны из кинетики их высвобождения, поскольку прямые указания в самой статье не обнаружены.

Проводится также изучение других факторов роста в приложении к биоинженерии костной ткани. В частности, in vitro и in vivo тестировали остеогенную активность фактора роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor, FGF-2) на композитных кальций-магний-силикатных скаффолдах, полученных методом послойной 3D-печати, с последующим формированием желатинового покрытия и загрузкой FGF-2 из раствора (Lai et al., 2021). Авторы отметили позитивный эффект фактора роста на культуре МСК вартонова студня пупочного канатика и при закрытии дефекта бедренной кости кроликов (табл. 2). В то же время многие методические моменты (размеры скаффолдов, подробности иммерсионного метода растворения in vitro), включая стерилизацию конструкций и их компонентов, в указанной работе не описаны.

В плане разработки подходов к генной терапии вызывает интерес исследование, выполненное *in vitro* и *in vivo* на наноразмерной системе доставки "CaP/PEI/siRNA/SiO₂" (Tenkumo et al., 2020). Система состоит из наночастиц фосфата кальция (CaP) с полиэтиленимином (PEI) с включением siRNA против гена фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor-alpha; TNF- α), покрытой тонкой оболочкой из силикатного стекла (SiO₂) (табл. 2). Показано снижение экспрессии гена провоспалительного цитокина в клетках, противосопалительный и костно-заживляющий эффекты на модели дефекта периодонта крыс при использовании данной системы. О стерилизации системы доставки и ее компонентов данные не приводятся.

КФ носители лекарственных и биологических молекул имеют определенные преимущества перед другими классами материалов, поскольку служат естественным резервуаром ионов кальция и фосфора, необходимых для инициации процессов остеогенеза и минерализации (Zeng et al., 2019). КФ материалы применяются в форме наночастиц, цементов, объемных пористых скаффолдов, покрытий и др. (Bose, Tarafder, 2012). В случае КФ скаффолдов и покрытий, технологически формируемая внутренняя и наружная пористость опосредуют не только различные варианты иммобилизации вешеств-наполнителей, но и обеспечивают транспорт жилкостей, клеточную инфильтрацию, врастание кровеносных сосудов и тканей (Zeng et al., 2019). Известными полезными свойствами КФ являются их стойкость к температурной стерилизации, а также относительная механическая прочность (прежде всего, в виде покрытий на металлических конструкциях), требуемая при хирургической коррекции травм и заболеваний длинных трубчатых костей.

КФ материалы могут использоваться как самостоятельные системы доставки, а также в комбинации с микро- и наночастицами (капсулами), наполненными лекарственными и биомолекулами. и покрытыми полимерными/липидными слоями, предохраняющими от "взрывного" выделения иммобилизованного вещества. Для иммобилизации препаратов используются как физическая адсорбция лекарственного агента, так и его химическая коньюгация в полимерном слое (Bose, Tarafder, 2012). Так, Радин с соавторами (Radin et al., 1997) показали быстрое (в первые 24 ч) высвобождение ванкомицина, загруженного в КФ покрытие по механизму физической адсорбции иммерсионным методом. Тонкий слой фосфатидилхолина на КФ покрытии замедляет и продлевает выделение антибиотика до 72 ч в концентрациях, подавляющих рост золотистого стафилококка (Staphylococcus aureus) (табл. 2).

Биодеградируемые магниевые сплавы считаются перспективными материалами для биоинженерии костной ткани. В то же время, при их имплантации in vivo отмечается высокая частота ППИ (Хлусов и др., 2019). Недавно разработан скаффолд на основе магниевого сплава – Mg + микродуговое кремнийсодержащее покрытие + альгинатный гель + ванкомицин (0.5 мас. % методом погружения) (Minting et al., 2020). Модифицированный скаффолд улучшал коррозионное поведение и гемосовместимость (снижение гемолиза эритроцитов и адгезии тромбоцитов). В то же время, массивное логарифмическое выделение антибиотика (до 0.7 мг/см² скаффолда) в фосфатный буфер с достижением участка насыщения наблюдалось уже в первые 50 мин теста на растворение. Противомикробное действие (зона просветле-

Таблица 2. Примеры применения скаффолдов, преимущественно с кальцийфосфатным компонентом, в качестве н	0-
сителей лекарственных и биологических молекул для биоинженерии костной ткани и замещения ее дефектов (в хр	0-
нологическом порядке)	

Материал/ композит Объемной или подержиотной структуры Метод подучения Ваеденное леянество молекул Ффективность изслебождения Кастенные эффекты тканевые эффекты Ссылки ТАП/ТКОН покрытие гал Fr6AL-W дисска (цавметр ида сока (цавметр да сока) Толишина токрытия 5-80 мкк, да сока б сока покрытие 12.5 мм; тол- шина 3 мм) Элекстрофекты покрытия 5-80 мкк, да сока сока уссентияци да сока (цавметр да сока) Подавление роста залотисской изслека 5-24 мг Radin et al., 1997 ТАП/ТКОН илисса 8-24 мг Элекстрофекты покрытие да сока досорбния из дополнительна, покрытие (10–20 мг/мг) Олика (мкл сока досорбния из досорбния из досорбни из досорбни из досо		Свойства			Метод/кинетика/		
композит покручений структури вощучений структури вещество вощовождении маекор таневые эффекты Сселина имаекор ГАП/ТКФ покрытия инатьбА1-4V дисках (ливметр дисках (ливметр инатьба) Толицина покрытия засса 8–24 мг маеса 8–24 мг Электрофорез суспетия покрытия 1200 мкг/см ² , инатеба сорозацов дополнительно покрытия 1 сорозацов дополнительно покрытия первые 24 распора Подавление роста залотистото старила, кадансе слование покрытия первые 24 распора Подавление роста залотистото старила, кадансе слова покрытия первые 24 распора Подавление роста залотистото старила, кадансе слова покрытия первые 24 распора Подавление роста залотистото старила, кадансе слова покрытия первые 24 распора Подавление роста залотистото старила, покрытия первые 24 распора Подавление роста залотистото старила, покрытия первые 24 распора Подавление роста залотистото старила, (10–20 мг/мг) Подавление роста залотистото (ПО-20 мг/мг) Подавление роста залотистото (ПО-20 мг/мг) Подавление роста залотистото (ПО-20 мг/мг) Подавление роста залотистото пористо-стата отой пористо-ста- той помрито-сета- той помрито- сета. 87% Подружение тоб полуке пористо-ста- залоти Не описаны Не описаны Кіт et al., 204 Кіт et al., 204 Кіт et al., 204 204 Свободные свы- тоо скаурове общая пористо-ста- затие Подукета пористо-ста- затие Тетрациклина пористо-ста- затие Не описаны Не описаны Кіт et al., 204	Материал/	объемной или	Метод	Введенное	эффективность	Клеточные/	C
структуры молскул молскул ГАП/ТКФ покрытие на Гъ641-4% Электрофорез суссептнии Электрофорез суссептнии Улектрофорез суссептнии Ванкомпции выкомпции Имерезонный метор в апалоге изполотическая масов 8-24 мг Подавление роста залотическая масов 8-24 мг Ванкомпции изполотическая масов 6-24 мг Подавление роста залотическая масов 6-24 мг Подавление пакода митобактериальный офект ло 72 ч Подавление митобактериальный офект ло 72 ч Подавление митобактериальный офект ло 72 ч Подавление митобактериальный офект ло 72 ч Подавление митобактериальный офект ло 72 ч Подавление роста залотическая масов 6-24 мг Подавление масов 6-24 мг Подавление митобактериальный офект ло 72 ч Подавлеение митобактериальная митобактериальная митобактериальная метод в фесер линеб- обскале и масса к 7 лию. Не описали	композит	поверхностной	получения	вещество	высвобождения	тканевые эффекты	Ссылки
ГАП/ТКФ покрытия покрытия ила Ti-6A1-4V дисках (правот засса 8 – 24 мг Электрофорсь (срензии суспензии суспензии суспензии пасть 641-4V дисках (правот) засса 8 – 24 мг Винкломпции суспензии суспензии покрытия дасть образиол покрызвалась сагоем фосфати- циородития с 0 мг/хгл Подавление роста золотистою стафило- долотистою стафило- долотистою стафило- долотистою стафило- покрызвалась сагоем фосфати- покрызвалась сагоем фосфати- циородития первые 24 ч. Подавление роста золотистою стафило- покрызвалась сагоем фосфати- покрызвалась сагоем фосфати- покрызвалась сагоем фосфати- покрызвалась сагоем фосфати- покрызвалась сагоем фосфати- покрызвалась сагоем фосфати- покрызвалась сагоем фосфати- покрызвалась сагоем фосфати- покрызвалась сагоем фосфати- пол полурета- той полурета		структуры	-		молекул		
ГАП/ТКФ покрытие на Ti-6A1-4V Толшина покрытие в на Ti-6A1-4V Электрофорез суспенани ГАП Ванкомпини Кол- суспенани ГАП Иммерсионный колостическай Подавление роста мкла эктранство тафило- кокка эктранство тафило- иопонительно посреднае алсорбния та алсорбния та алсовбалсение та вановобалсение аленобалсовения алсов Алсованка алсов А				Исследования іп	vitro		
покрытие на Гь64-4V диска (имаетр 12.5 мм; тол- шина 3 мм) ина 4	ΓΑΠ/ΤΚΦ	Толщина	Электрофорез	Ванкомицин	Иммерсионный	Подавление роста	Radin et
на Ті-КАІ-4V дасках (диаметр шина 3 мм) Каса 8 – 24 мг маса 8 – 24 мг шина 3 мм) Каса 6 – 24 чг каса 8 – 24 мг каса 8 – 24 мг кака 8 – 24 мг каса 8 – 24 мг кака 8	покрытие	покрытия	суспензии	800-	метол в аналоге	золотистого стафило-	al., 1997
лисках (циаметр 12.5 мм; топ- щина 3 мм) масса 8–24 мг 12.5 мм; топ- щина 3 мм) масса 8–24 мг 100хрызвалась слоем фосфатн- диихолина (ФХ) курпного яйца (10–20 мг/мг) мг 10–20 мг/мг 10–20 мг/мг) мг 10–20 мг/мг 10–20 мг 10–20 мг	на Ti-6Al-4V	5—80 мкм;	ГАП + последу-	1200 мкт/см ² ·	физиологической	кокка экстрактами	
12.3 мм; топ- шина 3 мм) Часть образию локорблия из дособлия из покрытия (1) Оказани и дособлия из даствора Часть образию дособлия из даствора Часть образию даствора Часть образие даствора Часть образие даствора <td>дисках (диаметр</td> <td>масса 8-24 мг</td> <td>ющее спекание.</td> <td>физическая</td> <td>жилкости Экспо-</td> <td>покрытия в первые 24</td> <td></td>	дисках (диаметр	масса 8-24 мг	ющее спекание.	физическая	жилкости Экспо-	покрытия в первые 24	
нинна 3 мм) нинна 4 мм 4 мм 4 мм 4 мм) нинна 4 мм 4	12.5 мм; тол-		Часть образцов	алсорбния из	иенциали пое убы	Ч.	
ГАП/полика- продактон (PCL) губка 200 км/х) Свободные свя- покрывалась слоем фосфати- литихолина (ФХ), Куриного яйца (10–20 мг/мл) Готик выходития биотика сб 0 мк/умг покрытия (1 ч жс- тракции) до слование вых количество после 24 ч; ФХ слой продлевает высвобождение высвобождение занные поры (иаместр 150– 200 кк/ук) антибактернальный ффект до 72 ч антибактернальный ффект до 72 ч ГАП/полика- продактон (PCL) губка 200 км/х) Свободные свя- данные поры сцаяметр 150– 200 кк/х) Погружение подито-сегча- той полиурета- ол. 25 мас. % Тетрацикличи и покрытия и метод в фосфатном буфее. Линейная данные поры сул 20 х 6 мм² Не описаны Кіт et al., 200 км/хо бидая пори- стость 87% (масса 0.8–1 г) Свободние свя- допик покры- тия методом погруже- пиня РА имисси к 7 дню. Сулуу литивное высвобождение атиботик покры- тия методом погруже- пия устодом погруже- ния усторава тете кумулятивное высвобох мг/кар Не описаны Кіт et al., 200 км/м2 Биоактивная костная паста (ККП; СЕК, Алина 14 мм) Цилинары каз до затверде- ния Соободние свя- истость 87% Погурета- последующей сустной в махи- гатие методом погруже- ния истодом погруже- ния Полугетальная доза исстной и вожи- гатие болози услу) Полугетальная доза исстной и свя- листатино 2 и до сустной тементи 48 ч Полугетальная доза исстной и свя- каз до затверде- ния Полугетальная доза исстной и свя- листо стососодкомы када 2 и роста исстной пементи Талаача исстной и свя- листо стососодкомы када 2 и роста исстной и свя- исто ко стососодкомы када 2 и роста илитейно и 3 КЦ за	щина 3 мм)		дополнительно	раствора		ФХ слой продлевает	
ГАП/нолика- покрытия Свободные свя- поружение пористо-сетча- подужения (10–20 мг/мл) Погружение пористо-сетча- панкомпирия до 20 мг/мл) Тетрациклина метода фосфатном поружения (10–20 мг/мл) Не описаны Кіт сt al., 20 мг/мг ГАП/нолика- пролактон (PCL) губка 20 × 20 × 6 мл ³ (масса 0.8–1 г) Свободные свя- пори Погружение пористо-сетча- парохорид Тетрациклина пористо-сетча- пидохорид Имерсионный метода фосфатном метода фосфатном метода в фосфатном метода в фосфатном метода в фосфатном метода в фосфатном погружение панием ПУ мат- пири методом погружен панием ПУ мат- ики метода мо погружен панием ПУ мат- ики метода фосфатном кулулятивное высвобождение антибиотика в период от 2 ч до 6% (до 0.05 мг/мл) Полулетальная доза исслаятина 2.08 мМ суспезии в дата порошка на 2.17 порошка на 2.17 породе на 4.16, породе на 4.16,			покрывалась		Биотико с 60 мит/ит	антибактериальный	
Плихолнина (ФХ) курнитото яйна (10–20 мг/мп) Попурана (ФХ) курнитото яйна (10–20 мг/мп) Попурана (ФХ) курнитото яйна (10–20 мг/мп) Попурана изколичеств после 24 ч; ФХ слой продлевает виспобождение ванкомпцина до 72 чвконнентрации 5-20 мк/мг Но описаны Кіт et al., 2004 ГАП/полика- пролактон (PCL) губка 200 мкм); общая пори- стокть 87% Погружение пористо-сетча- той полиурета- цакамер 150– 200 мкм); общая пори- стокть 87% Погружение пористо-сетча- той полиурета- цакамер 150– 200 мкм); общая пори- стокть 87% Тетрациклина пористо-сетча- той полиурета- цакамер 40, 25- 0.75 мас. % Не описаны Не описаны Кіт et al., 2004 Кака са 0.8–1 г) Свободные свы- стокть 87% Погружение пористо-сетча- той полиурета- цака са 0.25- 0.75 мас. % Тетрациклина икто да фосфатном буфере. Линейная истрадания скаф- фолда спотерей 20- 45% исковной массы к 7 дню. Погарифаическое кумулятвное высевобождения антибиотика в период от 2 ч до погруже- ния /сине 48 ч Кіт et al., 2004 Биоактивная костная паста (ККП; СЕК, Алина 14 мм) лии костный цемент (КЦ: Stryker Co., Япония) Формование суссензии в ная Цис-диаминди- хлорпатина кака о затверде- ния Имерсионный метод в фосфатном буфере. Убщавне по экспонения Полузетальная доза цисплатины 2.08 мМ вси с1, 2011 в бКП (СЕК, клеток остеосаркомы крысы. Эксграсти (1– ния Кин с 14, сетензи и в кака о затверде- ния Цис-диаминди- кака о затверде- ния Имерсионный кеток остеосаркомы крысы. Эксграста (1– ния Талааме с et al., 2011 в бКП (СЕК, кеток остеосаркомы			слоем фосфати-			эффект до 72 ч	
курнного яйца (10-20 мг/мл) тракции) до Седо- вых количеств после 24 ч; ФХ слой продлевает высовожление ванкомицина до 72 чиконцентрации Не описаны Кіт et al., 2004 ГАП/лолика- продактом (PCL) губка 20 × 6 мл ³ (20 мкм); (масеа 0.8–1 г) Свободные свы- поры занные поры (лиметр 150- 20 × 10 м км); общая пори- стость 87% Погружение поружение породактом той полиурета- новой (ПУ) общая пори- стость 87% Тетрациклина последующей сущкой и выжи- ганием ПУ мат- рицы. Навсесние ГАП/РСL/цини- биотик покры- тия методо в сущкой и выжи- ганием ПУ мат- рицы. Тетрациклина 0.25- 30.75 мас. % Не описаны Кіт et al., 2004 Биоакстивная костная паста (диаметр 7 мл, длина 14 мм) Пис-риминира- ках до затверде- ния) или всостная паста (диаметр 7 мл, акриловых русте- ния) Цис-лиминиди- ках до затверде- ния Цис-лиминиди- ках до затверде- ния Имерсионный метод в фосфатном буфере. Линейная дерилова кустера изо ГАП с сость 87% Погружение ани пбиотик в порвае с 1 и 40- бубере. Убывание суспензии в акриловых кустера- порошка на 21 г порошка на 21 г иллиндра) Полууратальная доза иисплатины 2.08 мм] et al., 2011 Биоактивная костная паста (диаметр 7 мл, дилина 14 мм) Формование ках до затверде- ния Цис-лиминдра- порошка на 21 г порошка на 21 г порошка на 21 г порошка на 21 г порак понти по ука з 1 нед. для в отношении SOSN2 клеток остеосоряюны вали 2-кратное тормо- мение 24-и роста отухолевых клеток			дилхолина (ФХ)		покрытия (тч экс-		
Свободные сви- пролактон (PCL) губка 200 км); Свободные сви- поличества анные поры (шаметр 150- 200 км); Погружение пористо-сегча- пористо-сегча- гой полиурета- иовой (ПУ) Тетрациклина иметод в фосфатном буфере. Линейная истов в фосфатном буфере. Линейная исторадация скаф- фолда с потерей 20- 45% и исходной массы к 7 дню. Логарифиическое кумулятивное высвобождение антибиотика в первые 2 чи 40- 60% (до 0.05 мг/мл) Не описаны Кіт et al., 2004 Биоактивная (EKII; CER- APATE, Fino- ния) костная паста (KIL; Stryker Co, Япония) Цилиниры изина 14 мм) Цис-дианинии катодом потруже- ния Тетрациклина подок сегча- тание ПУ мат- рицы. Не описаны Не описаны Биоактивная (EKII; CER- APATE, Fino- ния) или костная паста (KIL; Stryker Co, Япония) Цилиниры изина 14 мм) Сороование кал, до затерде- ния Цис-лиминири- кал, до затерде- ния Имерсионный метода в фосфатном буфере. Убывание по экспонния Полулетальная доза исплатины 2.08 мМ et al., 2011 Биоактивная (KIL; Stryker Co, Япония) Цилиндры изина 14 мм) Фороование кал, до затерде- ния Цис-лиминди- линейно из KLI a исплатины 2.08 мМ et al., 2011 Талгача исплатины 2.08 мМ et al., 2011			куриного яйца		тракции) до следо-		
ГАП/полика- пролактон (PCL) губка 20 × 20 × 6 мм ³ (унаметр 150- 200 ккм); (масса 0.8–1 г) Свободные свя- занные поры занные поры (раметр 150- 200 ккм); общая пори- стость 87% Погружение пористо-сетча- той полиурета- той полиурета- тия методом Тетрациклина пористо-сетча- той полиурета- той полиурета- той полиурета- той полиурета- той полиурета- той полиурета- той полиурета- той полиурета- той полиурета- тия методом Не описаны Кіт et al., 2004 Кит et al., 200 × 20 × 6 мм ³ (масса 0.8–1 г.) Свободные свя- тототь 87% Погружение пористо-сетча- той полиурета- тия методом Тетрациклина порихето- сетчанией Не описаны Кіт et al., 2004 Кит et al., 2004 Срабой ЦТУ общая пори- стость 87% Тетрациклина порихето- сетчанией Не описаны Кіт et al., 2004 Кит et al., 2004 Срабой ЦТУ общая пори- стость 87% Тетрациклина порихетоние калура Не описаны Кіт et al., 2004 Кит еt al., 2014 Срабой ЦТУ сетех котех сетех пород калура Полуустальная доза цисплатины 2.08 мМ в отношения SOSNE калу о затверде- ния Кит сетех			(10-20 мг/мл)		вых количеств		
ГАП/полика- пролактон (ПСС) губка 20 × 20 × 6 мм ³ (диаметр 150- 20 мкм); Свободные свя- пористо-сегча- той полкурета- сионалеродици (диаметр 150- 200 мкм); Погружение пористо-сегча- той полкурета- 0.25- 0.05 мас. % Тетрациклина иметод в фосфатном бодере. Линейная касса 0.8-1 г) Не описаны Кіт et al., 2004 (диаметр 150- 20 мкм); (масса 0.8-1 г) 200 мкм); общая пори- стость 87% Погружение пористо-сегча- тооледующей сущкой и выжи- ганием ПУ мат- рицы. Нанесение ГАП/РСL/лити- биотик покры- тия методом погруже- нии/сушки в течение 48 ч Тетрациклина иметод в фосфатном дола с потерей 20- 45% исходной Не описаны Хіт et al., 2004 Кіт et al., 200 мкм); Общая пори- общая пори- стость 87% Погружение поледующей сущкой и выжи- ганием ПУ мат- рицы. Тетрациклина нанесение ГАП/РСL/анти- биотик покры- тия методом погруже- нии/сушки в течение 48 ч Нис-лионици- массы к 7 дню. Логарифмическое кумулятивное высвобождение антибиотика в первые 2 ч и 40- 60% (до 0.05 мг/мл) Полудетальная доза цисплатины 2.08 мМ ет al., 2011 Биоактивная (бКП; СЕР- АРАSTE. Япо- ния) или костный цемент (КЦ; Styker Co., Япония) Формование кумулатвано или затверде- ния Формование ака до затверде- поя спонение СКЦ а макет у 7 дней илизидра) Полудетальная доза иисплатины влазь- в тето, Всто. 3сто тоти со каки до стасьо МТ тесту Талгазма исплатиной вызы- вали 2-крате со кепток остосодокомы ККП; Styker Co., Япония) Ганей шилицара Таней шилицара Талгазма илисплатиной вызы- валии 2-кратосо мро- жение 24-ч роста илинейно из КЦ за у					после 24 ч;		
Высвоюзиние выскомицина, до 72 чвкниентрации 5–20 мкг/мг покрытия Не описаны Кіт еt al., 2004 ГАП/полика- пролактон (PCL) губка 20 × 20 × 6 мм ³ (масса 0.8–1 г) Свободные сви- занные поры (диаметр 150– той полиурета- повой (ПУ) Погружение пористо-сетча- той полиурета- вию ГАП с последующей сушкой и выхи- ганием ПУ мат- ришы. Тетрациклина гидрохлорид 0.25– последующей сушкой и выхи- ганием ПУ мат- ришы. Не описаны Кіт et al., 2004 Биоактивная костная паста (БКП; СЕК- АРАSTE, Япо- ния) ги костный цемент (KЦ; Stryker Co, Япония) Цилиндры дина 14 мм) Цилиндры ках до затверде- ния Цилиндры ках до затверде- ния Цис-диаминди- ках до затверде- ния Иместо в фосфатном будере. Линейная дося д и обрабование сушкой и выхи- ганием ПУ мат- ришы. Погружение высвобождение антибмотика в течение 48 ч Погруже- ния Не описаны Кіт et al., 2004 Биоактивная костная паста (БКП; СЕК- АРАSTE, Япо- иня) Цилиндры дина 14 мм) Цилиндры ках до затверде- ния Цис-диаминди- ках до затверде- ния Иместов фосфатном будере. Убывание порыкка на 21 г иллинара) Полулетальная доза иссплатины 2.08 мМ с et al., 2011 Талгача иссплатины 2.08 мМ с et al., 2011 БКП (14/кз за 1 нед., Дия в сто остеосаркомы каки 24- ч роста опухолевых креток осто сотас ND мРать кеток стеосаркомы кение 24- ч роста опухолевых креток осто сотас ND мРать кеток сотеосаркомы кение 24- ч роста опухолевых креток					ФХслой продлевает		
ГАП/полика- пролактон (PCL) губка 20 × 20 × 6 мм ³ (масса 0.8–1 г) Свободные свя- занные поры (ииаметр 150– 200 мк/); Погружение пористо-сегча- той полиурета- июой (ПУ) Тетрациклина гидрохлорид 0.25– окола с потерей 20– 45% исходной Не описаны Кіт еt al., 2004 (масса 0.8–1 г) обща пори- стость 87% Общая пори- стость 87% Осума с потерей 20– чормы в суспен- зию ГАП с последующей сушкой и выхи- гиние ПУ мат- рицы. Нанкомицина до 72 чиконцентрации 0.25– окода с потерей 20– 45% исходной массы к 7 лню. Логарифмическое кумулятивное выскобождение антибиотика в первае 2 чи и уло 600% (га 0.05 мг/мл) к 7 дню наблюдения Не описаны Кіт et al., 2004 Биоактивная костпая паста (ККП; СЕR- АРАSTE. Япо- ния) костный цемент (КЦ; StrykerCo, Япония) Цилиндры ках до затверде- ния Формоване суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния Цилиндры суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния Имерсионный илинидра Полулетальная доза инсплатины 2.08 мМ суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния Полулетальная доза инсплатины 2.08 мМ суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния Иммерсионный в отношении SOSN2 ках до затверде- ния Талаача инсплатиной выза- вали2-скратнос тормо- жение 24-ч роста опухолевых кеток состосеракомы кение 24-ч роста опухолевых кеток состосорак китеток остасно МТТ тести					высвоюождение		
ГАП/полика- пролактон (PCL) тубка 20 × 20 × 6 мм ² (лиаметр 150- стость 87% Погружение пористо-сетча- той полурета- новой (ПУ) Тетрациклина пористо-сетча- той полурета- новой (ПУ) Не описаны Кіт et al., 2004 0 × 20 × 6 мм ² (масса 0.8–1 г) 200 мкм); общая пори- стость 87% Погружение последующей сушкой и выхи- ганнем ПУ мат- рицы. Нанесение ГАП/РСL/знти- бнотик покры- тия методом погруже- ния / 200 Тетрациклина идохлорид 0.25- Имлерсионный форда с потерей 20- 45% исходной массы к 7 лню. Логарифмическое кумулятивное Не описаны 2004 Биоактивная костная паста (БКП; CER. 400 мки); Цилиндры (диаметр 7 мм, длина 14 мм) Формование суспензи в ках до затверде- ния Цис-лиаминди- ках до затверде- ния Имерсионный метод в фосфатном буфере. Линей наа период от 2 ч до 60% (до 0.05 мг/мл) Полулетальная доза цисплатины 2.08 мМ ветод в фосфатном ках до затверде- ния Тапгазwa et al., 2011 во торошка на 21г иллиний по кКЦ за каки оз затверде- ния Биоактивная костная паста (КЦ; Stryker Co., Япония) Цилиндры ках до затверде- ния Цис-лиаминди- или или ок КЦ за исплатины 3 КЦз илинидров с пуловых клеток Тапгазwa et al., 2011 во торошска на 21г илиела но кКЦ за исплатиной вызы- вали 2-кратнос тором- жение 24-ч роста опухолевых клеток согласное МТТ тесту					ванкомицина до		
ГАП/полика- продактон (PCL) губка Свободные свя- занные поры (диаметр 150- 00 км); Потружение пористо-сетча- той полиурета- новой (ПУ) формы в суспен- зию ГАП с Тетрациклина гидрохлорид Иммерсионный метод в фосфатном буфере. Линейная (дола с потерей 20- 45% исходной Не описаны Хіт et al., 2004 (масса 0.8-1 г) общая пори- стость 87% новой (ПУ) формы в суспен- зию ГАП с 0.75 мас. % деградация скаф- массы 7 дню. Логарифмическое Не описаны 2004 Кіт et al., 2004 сонкму; облия пори- стость 87% новой (ПУ) формы в суспен- зию ГАП с 0.75 мас. % деградация скаф- фолда с потерей 20- 45% исходной Нерадиция скаф- фолда с потерей 20- 45% исходной 45% исходной Массы К 7 дню. Погарифомическое Погуметание ГАП/РСL/анти- бнотик покры- тия методом погруже- ния / изичение 48 ч Цис-диаминди- хорпатина костная паста (БКП; СЕR- длина 14 мм) Формование суспензи в акка до затверде- ния Цис-диаминди- ках до затверде- ния Иммерсионный колонение со по экспонение со пулолевых клеток остео остеосаркомы крысы. Экстракты (1- нуляз аl нел. для БКП (14% за пулией вызы- вали 2-кратное торумо- жение 24-ч роста опухолевых клеток оствале мити. Тапгачма кение 24-ч роста опухолевых клеток острасно мТТ тесту					72 чеконцентрации 5 20 мат/ат		
ГАП/полика- пролактон (PCL) губка 20 × 20 × 6 мм ³ Свободные свя- ланые поры (диаметр 150- 200 мкм); Погружение пористо-сетча- той полиурета- новой (ПУ) Тетрациклина идохлорид Иммерсионный метод в фосфатном Не описаны Кim et al., 200 мкм; (масса 0.8-1 г) 200 мкм); новой (ПУ) 0.75 мас. % деградиия скаф- фолда с потерей 20- 45% исходной Не описаны 200 4 (масса 0.8-1 г) общая пори- стость 87% формы в суспен- зию ГАП с последующей Логарифлическое ганием ПУ мат- рицы. Логарифлическое бойотик покры- тия методом погруже- ния (2004 Не описаны Кim et al., 2004 Биоактивная костная паста (БКП; CER- APASTE Япо- ния) или костный цемент (KЦ; Stryker Co., Япония) Цилиндры пия Формование суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния) Цис-диаминди- или метод в фосфатном ках до затверде- ния) Полудетальная доза цисплатины 2.08 мМ етод в фосфатном кариловых труб- ках до затверде- ния) Полудетальная доза цисплатины 2.08 мм суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния) Тапгаwa еt al., 2011 Биоактивная костная паста (KLI; Stryker Co., Япония) Формование суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния Цис-диаминди- ния Имерсионный метод в фосфатном крыссы. Экстракты (1- 7, лей) шилиндов с цисплатиной вызы- вали 2-кратное тормо- жение 24-ч роста отухолевых клеток Тапгаwа етос сосгосаркомы жение 24-ч роста					J-20 MKI/MI		
ГАП, Полика- пролактона (PCL) губка 20 × 20 × 6 мм ³ (масса 0.8–1 г) общая пори- стость 87% общая пори- стание И1У мат- рицы. Нанессине гание ПГ/PCL/анти- биотик покры- тия метод обож (са 0.05 мг/мл) к 7 дню 10 бол/ма 10 обудер 20 бывание порошка на 21 г по экспоненте со во тосление 10 катеток остеосаркомы вали 2-кратное тормо- жение 24-ч роста опухолевых креток опухолевых креток опухолевых креток		Casharuu va ang	Портина	Тотронниканию	Покрытия Имарановний	Ца описали г	Vim at al
 Пролагон поры зание поры поредатие поры пой полнурата пой пой полнурата пой пой полнурата пой пой поредатие поры 200 мкм); (масса 0.8–1 г) (масса 0.8–1 г) (масса 0.8–1 г) (масса 0.8–1 г) (масса 1.8–1 г) (масса 0.8–1 г) (масса 0.8–	ПАП/ПОЛИКа-	Своюдные свя-	пористо сетиз	гипроудорил	иммерсионный	пеописаны	XIII et al.,
 (п сс.) тубаа 20 × 20 × 6 мм³ (масса 0.8–1 г) (масса 0.8–1 г) <li< td=""><td>пролактон (PCL) губиа</td><td>запные поры (пизметр 150—</td><td>той полиурета-</td><td>1 идрохлорид 0 25_</td><td>буфере Линейная</td><td></td><td>2004</td></li<>	пролактон (PCL) губиа	запные поры (пизметр 150—	той полиурета-	1 идрохлорид 0 25_	буфере Линейная		2004
20 × 20 × 0 мм 20 ммм), нооб (19) 60 ммм), нооб (19) 60 ммм), 60 ммм), формы в суспен- зию ГАП с 0 масса 0.8–1 г) общая пори- стость 87% формы в суспен- зию ГАП с массы к 7 дню. Логарифмическое кумулятивное высвобождение Абу исходной имасса 0.8–1 г) массы к 7 дню. Логарифмическое Абу исходной массы к 7 дню. ушо ГАП с последующей Сушкой и выжи- ганием ПУ мат- рицы. Логарифмическое Кумулятивное Высвобождение антибиотика в период от 2 ч до период от 2 ч до 7 дней: 20–30% в 1 Костная паста (БКП; СЕR- Иия или Цилиндры длина 14 мм) Формование суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния) или Цис-диаминди- костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Имм Имастр 7 мм, суспензии в акриловых хруб- ках до затверде- ния Ими На 4 мм) Полулетальная доза исплатины 2.08 мМ акриловых круб- порошка на 21 г цилиндра) Полулетальная доза исплатины 2.08 мМ в отношении SOSN2 клеток остеосаркомы вокг/м сток остеосаркомы вали 2-кратное тормо- жение 24-ч роста опухолевых клеток	(1 CL) 1 yoka 20 × 20 × 6 x x^3	200 MKM).	новой (ПV)	0.25— 0.75 мас. %	легралация скаф-		
 болавтири стость 87% зию ГАП с последующей сушкой и выжи- ганием ПУ мат- рицы. Нанесение ГАП/РСL/анти- биотик покры- тия методом погруже- ния/сушки в течение 48 ч Биоактивная костная паста (БКП; СЕR- Илина 14 мм) Цилиндры (диаметр 7 мм, длина 14 мм) Цилиндры (БКП; СЕR- ния) Цилиндры (диаметр 7 мм, длина 14 мм) Цилиндры (диаметр 7 мм, длина 14 мм) Цилиндры (Каз до затверде- ния) Цилиндра (КЦ; Stryker Co., Япония) Цилиндра (К	$20 \times 20 \times 0$ MM	общая пори-	формы в суспен-	0.75 Mae. 70	фолла с потерей 20—		
Билания последующей сушкой и выжи- ганием ПУ мат- рицы. массы к 7 дню. Логарифмическое кумулятивное высвобождение антибиотика в период от 2 ч до массы к 7 дню. Логарифмическое Коларистивная костная паста (БКП; CER- Иия) лина 14 мм) Цилиндры костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Формование ках до затверде- ния Цис-диаминди- костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Милиндры костная паста (КЦ; Stryker Co., Япония) Формование костная паста (КЦ; Stryker Co., Япония) Формование как до затверде- ния Цис-диаминди- костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Полулетальная доза как до затверде- ния Тапгажа (100 мг Тапгажа буфере. Убывание порошка на 21г илина 14 мм) Тапгажа (100 мг Тапгажа (100 мг	(Macca 0.0–11)	стость 87%	зию ГАП с		45% исхолной		
Сушкой и выжи- ганием ПУ мат- рицы. Нанесение ГАП/РСL/анти- биотик покры- тия методом погруже- ния/сушки в течение 48 ч Биоактивная (диаметр 7 мм, (БКП; CER- APASTE. Япо- ния) или костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония)			последующей		массы к 7 дню.		
Биоактивная костная паста (БКП; CER- Иия) или костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Цилиндры или Цилиндры ках до затверде- ния Цис-диаминди- котная паста (КЦ; Stryker Co., Япония) Цилиндры или Цилиндры суспензии в котная паста (диаметр 7 мм, суспензии в ках до затверде- ния Цис-диаминди- ках до затверде- ния Имерсионный ках до затверде- ния Полулетальная доза инсплатина в отношении SOSN2 ках до затверде- ния Тапгазиа суспензии в котный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Полулетальная доза инсплатины 2.08 мМ в отношении SOSN2 ках до затверде- ния Тапгазиа користрание или порошка на 21 г илина 14 мм) Тапгазиа суспензии в ках до затверде- ния Полулетальная доза инсплатины 2.08 мМ в отношении SOSN2 ках до затверде- ния Тапгазиа суспензии в ках до затверде- ния Полулетальная доза инсплатина в отношении SOSN2 ках до затверде- ния Тапгазиа суспензи в ках до затверде- ния Полулетальная доза инсплатина ках до затверде- ния Тапгазиа суспензи в ках до затверде- ния Тапгазиа суспензи в ках до затверде- ния Тапгазиа суспензи в ках до затверде- ния Тапгазиа суспензи в ках до затверде- ния Тапгазиа суспензи в кали 2-кратное ках до затверде- ния Тапгазиа суспензи в кали 2-кратное сострасимы крисстатиной вызы- вали 2-кратное тормо- жение 24-ч роста опухолевых клеток сострасно МТТ тесту			сушкой и выжи-		Логарифмическое		
Биоактивная костная паста (БКП; CER- Ия) Цилиндры (диаметр 7 мм, ллина 14 мм) цис-диаминди- костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Имлина 14 мм) Полулетальная доза цисплатины 2.08 мМ в отношении SOSN2 ках до затверде- ния Тапгажа суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния Цис-диаминди- ках до затверде- ния Имлерсионный метод в фосфатном порошка на 21 г цилиндра) Полулетальная доза цисплатины 2.08 мМ буфере. Убывание по экспоненте со в отношении SOSN2 клеток остеосаркомы в тец.). Всего 0.3% вали 2-кратное тормо- жение 24-ч роста опухолевых клеток Тапгажа еt al., 2011			ганием ПУ мат-		кумулятивное		
Нанесение ГАП/РСL/анти- биотик покры- тия методом погруже- ния/сушки в течение 48 чантибиотика в период от 2 ч до 7 дней: 20–30% в первые 2 ч и 40- 60% (до 0.05 мг/мл) к 7 дню наблюденияАнтибиотика в период от 2 ч до 7 дней: 20–30% в первые 2 ч и 40- 60% (до 0.05 мг/мл) к 7 дню наблюденияПолулетальная доза t аl. 2011Тапzаwa et al., 2011Биоактивная костная паста (БКП; CER- АРАSTE. Япо- ния) или костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония)Формование суспензии в акриловых труб- ках до затверде- нияЦис-диаминди- хлорплатина (100 мг порошка на 21 г цилиндра)Иммерсионный буфере. Убывание по экспоненте со 180 мкт/мл почти до нуя за 1 нед. для БКП (14% за 8 нед.). Всего 0.3% вали 2-кратное тормо- жение 24-ч роста опухолевых клеток согласно МТТ тестуТапzаwa et al., 2011			рицы.		высвобождение		
Биоактивная костная паста (БКП; CER- АРАSTE. Япо- ния) или костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Цилиндры или Формование суспензии в акриловых труб- ния Цис-диаминди- ках до затверде- ния Иммерсионный метод в фосфатном буфере. Убывание порошка на 21 г илина 14 мм) Полулетальная доза исплатины 2.08 мМ в отношении SOSN2 ках до затверде- ния Тапгаwа еt al., 2011 КЦ; Stryker Co., Япония) Каки со стаки стаки стаки сусперативности со ния Полулетальная доза исплатины 2.08 мМ в отношении SOSN2 ках до затверде- ния Тапгаwа еt al., 2011 Костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Каки со каки со каки каки каки каки каки каки каки как			Нанесение		антибиотика в		
Биоактивная костная паста (БКП; СЕR- АРАSTE. Япо- ния) Цилиндры (диаметр 7 мм, суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния) Формование суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния) Цис-диаминди- хлорплатина акриловых труб- ках до затверде- ния) Имерсионный метод в фосфатном буфере. Убывание по экспоненте со 180 мкг/мл почти до нуля за 1 нед, для БКП (14% за Япония) Полулетальная доза цисплатины 2.08 мМ в отношении SOSN2 клеток остеосаркомы крысы. Экстракты (1- чуля за 1 нед, для БКП (14% за 8 нед.). Всего 0.3% препарата выходит линейно из КЦ за Тапгааwа еt al., 2011			ГАП/PCL/анти-		период от 2 ч до		
Биоактивная костная паста (БКП; СЕR- АРАSTE. Япо- ния) или костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Цилиндры оформование суспензии в акриловых труб- ния Формование суспензии в акриловых труб- ния Цис-диаминди- исслиаминди- хлорплатина ицистратина (100 мг Иммерсионный метод в фосфатном буфере. Убывание по экспоненте со илина 14 мм) Полулетальная доза цисплатины 2.08 мМ в отношении SOSN2 ках до затверде- ния Тапгааwа еt al., 2011 КИЦ; Stryker Co., Япония) Мамерсионный сказ со затверде- ния Полулетальная доза цисплатины 2.08 мМ суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния Пооршка на 21 г цилиндра) По экспоненте со в бКП (14% за вали 2-кратное тормо- препарата выходит линейно из КЦ за Тапгааwа стал. состасно МТТ тесту			биотик покры-		7 дней: 20—30% в		
Биоактивная костная паста (БКП; CER- Иия) или костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Цилиндры (диаметр 7 мм, ялона 14 мм) Формование суспензии в акриловых труб- ния Цис-диаминди- хлорплатина (100 мг Иммерсионный метод в фосфатном буфере. Убывание по экспоненте со 180 мкг/мл почти до в отношении SOSN2 Талгаwа еt al., 2011 КЦ; Stryker Co., Япония) КЦ; Stryker Co., Япония) Ния Полулетальная доза порошка на 21 г цилиндра) Полулетальная доза иисплатины 2.08 мМ суспензии в акриловых труб- цилиндра) Талгаwа еt al., 2011 КЦ; Stryker Co., Япония) КП; СЕР, состласно МТТ тесту Полулетальная доза иисплатины 2.08 мМ суспензии в акриловых труб- препарата выходит линейно из КЦ за опухолевых клеток Талгаwа еt al., 2011			тия методом		первые 2 ч и 40-		
ния/сушки в течение 48 чк 7 дню наблюденияБиоактивная костная паста (БКП; CER- АРАSTE. Япо- ния) или костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония)Цилиндры Формование суспензии в акриловых труб- ках до затверде- нияЦис-диаминди- хлорплатина (100 мгИммерсионный метод в фосфатном буфере. Убывание по экспоненте со 180 мкг/мл почти до БКП (14% за 8 нед.). Всего 0.3%Полулетальная доза цисплатины 2.08 мМ в отношении SOSN2 клеток остеосаркомы крысы. Экстракты (1- нуля за 1 нед. для 8 нед.). Всего 0.3% вали 2-кратное тормо- препарата выходит линейно из КЦ за опухолевых клеток согласно МТТ тестуТапзаwа еt al., 2011			погруже-		60% (до 0.05 мг/мл)		
налатечение 48 чметод в фосфатномПолулетальная дозаТаплажаБиоактивнаяЦилиндрыФормованиеЦис-диаминди-ИммерсионныйПолулетальная дозаТаплажакостная паста(диаметр 7 мм, длина 14 мм)суспензии в акриловых труб-хлорплатинаметод в фосфатномцисплатины 2.08 мМet al., 2011АРАSTE. Япо- ния) иликах до затверде- нияпорошка на 21 г цилиндра)по экспоненте со 180 мкг/мл почти доклеток остеосаркомыклеток остеосаркомыКостный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония)нияцилиндра)180 мкг/мл почти до БКП (14% закрысы. Экстракты (1- нуля за 1 нед. для7 дней) цилиндров с вали 2-кратное тормо- жение 24-ч ростаЯпония)ниянияниявали 2-кратное тормо- линейно из КЦ заопухолевых клеток опухолевых клеток			ния/сушки в		к 7 дню наблюдения		
БиоактивнаяЦилиндрыФормованиеЦис-диаминди-ИммерсионныйПолулетальная дозаТапzаwaкостная паста(диаметр 7 мм, длина 14 мм)суспензии в акриловых труб-хлорплатинаметод в фосфатномцисплатины 2.08 мМet al., 2011(БКП; CER- АРАSTE. Япо- ния) иликах до затверде- нияпорошка на 21 г цилиндра)по экспоненте со 180 мкг/мл почти до БКП (14% заклеток остеосаркомыклеток остеосаркомыКостный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония)гиленания180 мкг/мл почти до БКП (14% загиленай вызы- вали 2-кратное тормо- жение 24-ч роставали 2-кратное тормо- жение 24-ч ростаЯпония)гиленагиленагиленаинел.опухолевых клеток			течение 48 ч				
костная паста (диаметр 7 мм, суспензии в хлорплатина (БКП; СЕR- длина 14 мм) акриловых труб- ния) или костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Япония (СПС) (СС) (С) (С) (С) (С) (С) (С) (С) (С)	Биоактивная	Цилиндры	Формование	Цис-диаминди-	Иммерсионный	Полулетальная доза	Tanzawa
(bK11; CER- APASTE. Япо- ния) или длина 14 мм) акриловых труб- ках до затверде- ния (100 мг буфере. Убывание по экспоненте со цилиндра) в отношении SOSN2 Ках до затверде- ния) или порошка на 21 г цилиндра) по экспоненте со 180 мкг/мл почти до БКП (14% за вали 2-кратное тормо- препарата выходит клеток остеосаркомы крысы. Экстракты (1– чуля за 1 нед. для Япония) Ки; Stryker Co., Япония) Кистракты со клеток Кистракты со клеток остеосаркомы ках до затверде- цилиндра) Кистракты со клеток остеосаркомы ках до затверде- цилиндра)	костная паста	(диаметр 7 мм,	суспензии в	хлорплатина	метод в фосфатном	цисплатины 2.08 мМ	et al., 2011
АРАЗТЕ. Япо- ния) или костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Ках до затверде- иия илиндра) 180 мкг/мл почти до БКП (14% за 8 нед.). Всего 0.3% вали 2-кратное тормо- препарата выходит линейно из КЦ за опухолевых клеток согласно МТТ тесту	(BKII; CER-	длина 14 мм)	акриловых труо-	(100 мг	буфере. Убывание	в отношении SOSN2	
ния) или костный цемент (КЦ; Stryker Co., Япония) Ния цилиндра) 180 МКГ/МЛ почти до крысы. ЭКстракты (1– нуля за 1 нед. для 7 дней) цилиндров с БКП (14% за цисплатиной вызы- 8 нед.). Всего 0.3% вали 2-кратное тормо- препарата выходит жение 24-ч роста линейно из КЦ за опухолевых клеток 4 нел. согласно МТТ тесту	APASIE. XIIO-		ках до затверде-	порошка на 21 г		клеток остеосаркомы	
костный цемент (KЦ; Stryker Co., Япония) БКП (14% за цисплатиной вызы- вали 2-кратное тормо- препарата выходит жение 24-ч роста линейно из КЦ за опухолевых клеток 4 нел. согласно МТТ тесту	ния) или		ния	цилиндра)	180 МКГ/МЛ ПОЧТИ ДО	крысы. Экстракты (1-	
Япония) Япония) ВКП (14% за цисплатиной вызы- вали 2-кратное тормо- препарата выходит жение 24-ч роста линейно из КЦ за опухолевых клеток 4 нел. согласно МТТ тесту	костный цемент				нуля за 1 нед. для БИП (14% го	/ днеи) цилиндров с	
лиейно из КЦ за опухолевых клеток 4 нел. согласно МТТ тесту	(AL, SUYKET CO.,				DKII (14% 3d) 8 HeII (14\% 3d) 8 HeII (14\% 3d)	цисплатиной вызы-	
линейно из КЦ за опухолевых клеток 4 нел. согласно МТТ тесту	лиония)					вали 2-кратностормо- жение 24-и роста	
4 нел. согласно МТТ тесту					препарата выходит	лопис 24-ч роста опухолевых илетои	
					4 нед.	согласно МТТ тесту	

						r
Материал/ композит	Свойства объемной или поверхностной структуры	Метод получения	Введенное вещество	Метод/кинетика/ эффективность высвобождения молекул	Клеточные/ тканевые эффекты	Ссылки
Частицы гид- роксиапатит (ГАП)/коллаген в гидрогеле на основе альги- ната/глюконо- лактона, формованном в цилиндры	Диаметр частиц ГАП/коллаген 50 ± 6.6 мкм; Размер цилин- дров 8 мм в диа- метре и 10 мм в длину	Метод формова- ния композита из гидрогеля описан	Рекомбинан- тый ВМР-2 человека (15 мкг/мл)	Линейное высво- бождение до 80% ВМР-2 в течение 21 дня с сохране- нием остеогенной активности белка	Усиление секреции шелочной фосфатазы (ALP) МСК костного мозга после 5 дней контакта с экстрак- том цилиндров, содержащих ВМР-2	Tan et al., 2012
КФ покрытие на чистом Ті (ВТ1-0) или Ті— 40Nb сплаве	Металлические пластины (10 × 10 мм), толщина 1 мм. Свойства ди- и моноКФ покрытия: индекс шерохо- ватости Ra = = 2.9–3.3 мкм; толщина 48– 60 мкм; масса 13.5–15 мг	Микродуговой способ форми- рования покры- тия из порошка ГАП-Zn или ГАП-Си в элек- тролите	Zn или медь (Cu) (0.3— 0.4 ат. % в покрытии)	Иммерсионный метод в среде RPMI-1640. Выход Си в 7-дневном экс- тракте составил 0.5% от количества в покрытии	Увеличение подвиж- ности МСК человека (КФ-Zn), секреции остеокальцина (КФ- Си). Бактериостати- ческий эффект в отношении роста колоний S. aureus (КФ-Zn и КФ-Си). Результатыварьируют на разных металличе- ских подложках	Литви- нова и др., 2017; Komarova et al., 2020
Наночастицы CaP/PEI/ siRNA/SiO ₂ , содержащие siRNA против гена фактора некроза опу- холи (TNF-α)	Диаметр частиц 40–90 нм; дзета-потен- циал 23 мВ	Наночастицы фосфата каль- ция (CaP) с полиэтилени- мином (PEI) смешивали с водным раство- ром TNF-α- siRNA, потом с тетраэтилорто- силикатом; CaP/PEI/siRNA частицы, покры- тые SiO2 слоем, выделяли уль- трацентри-фуги- рованием и разбивали уль- тразвуком	2000 молекул siRNA/частицу	Не описаны. Наночастицы поглощались клет- ками	Эффективность сни- жения экспрессии мРНК гена TNF-α в J774.2 моноцитах мышей, миелокарио- цитах и клетках десны крыс составила 12– 36% при клеточной жизнеспособности >65%; активность ALP повышалась в миелокариоцитах через 24 ч культивиро- вания с наночасти- цами	Tenkumo et al., 2020

192

Материал/ композит	Свойства объемной или поверхностной структуры	Метод получения	Введенное вещество	Метод/кинетика/ эффективность высвобождения молекул	Клеточные/ тканевые эффекты	Ссылки
Паста для 3D- печати: поро- шок силиката кальция, леги- рованного маг- нием (MgCS) + + PCL в соотно- шении 50 : 50	Скаффолды из пасты с внут- ренними бал- ками и порами 500 × 300 мкм. Размер скаф- фолдов не ука- зан. Химически Са ₂ Mg(SiO ₄) ₄	Послойная 3D- печать при 80°С. Покрытие из желатина в 0— 5%-ном рас- творе с последу- ющей сшивкой генипином	Физическая 2-ч адсорбция рекомбинант- ного FGF-2 из раствора 500 нг/мл в желати- новое покрытие	Иммерсионный метод до 3 мес., растворитель не указан. Желатино- вый слой логариф- мически замедляет потерю массы скаффолдов к 3 мес. с 45 до 30%; усили- вает кумулятивный логарифмический выход FGF-2 с 20 нг (скаффолд без покрытия) до 90 нг (покрытие из 5% раствора желатина) к 14 дню растворе- ния	В остеогенной среде МСК пупочного канатика на 3 и 7 сут лучше пролифери- руют и экспрессируют ALP на скаффолдах с желатиновым слоем, насыщенным FGF-2	Lai et al., 2021
Наночастицы ГАП/коллаген I типа + PLGA, формованные в полиметилси- локсане	Средний диа- метр ГАП частиц 98 нм; сетка попе- речно-сшитого коллагена крысы; микро- сферы (диаметр 30 мкм) PLGA (50 : 50)	Метод формова- ния дисков 8 × 2 мм	Рекомбинан- тый ВМР-2 человека (0.25 мкг/мл) и/или алендро- нат (АЛД) (80 мкг/мл)	Иммерсия в фос- фатный буфер при встряхивании до 8 нед. Логарифми- ческий кумулятив- ный выход веществ, физиче- ски адсорбирован- ных в скаффолде: ВМР-2 (30% в 1-й день; 90% в тече- ние 7 дней); АЛД (60% в 1-й день; 90% в течение 14 дней). PLGA капсулы замедляли, но про- длевали выход ВМР-2 (до 15 дней) и АЛД (до 8 нед.)	Синергетический эффект препаратов на жизнеспособность и ALP активность MC3T3-E1 преосте- областов в 7-дневной культуре.	Lee et al., 2021

Материал/ композит	Свойства объемной или поверхностной структуры	Метод получения	Введенное вещество	Метод/кинетика/ эффективность высвобождения молекул	Клеточные/ тканевые эффекты	Ссылки
КФ покрытие на Ті—6АІ—4V или Ті—6АІ— 7Nb сплавах	Металлические диски диамет- ром 11 мм и пластины (10 × 10 мм), толщина 1 мм; тонкое (тол- щина 1.2– 1.3 мкм) КФ покрытие (Ca/Pat = 2.2– 2.3)	Магнетронное напыление ГАП-Zn мишени на металлическую подложку	Цинк (Zn; 0.4— 0.8 мас. % в покрытии)	Иммерсионный метод в 0.9% рас- творе хлорида натрия. Линейное 5-нед нарастание выхода Zn из покрытия (до 0.05– 0.07 мг/л) в проти- вовес линейно убы- вающему высвобождению ионов кальция и фосфора	7-дневные экстракты КФ-Zn покрытия подавляют в 4—5 раз 24 ч рост колоний <i>S. aureus</i> на агаре. Кроме того, КФ-Zn покрытия контактно подавляют 48 ч жиз- неспособность лей- козных Т- лимфобластов линии Jurkat; не нарушают индуцированную КФ остеодифференци- ровку и минерализа- цию (при окраске ализириновым крас- ным) МСК человека	Prosolov et al., 2021

Исследования іп vivo

КФ покрытие на Ті—6АІ—4V дисках (диаметр 10 мм)	Толщина без- пористого октакальций- фосфатного покрытия 23— 25 мкм; крити- ческая нагрузка (до разрушения покрытия) в скретч-тесте 1.8—2.5 Н	Осаждение на подложку в тече- ние 48 ч при 37°С из перена- сыщенной сус- пензии КФ, содержащей 10 мг/л ВМР-2. Хранение образ- цов при —80°С	Рекомбинант- ный ВМР-2 (0.1—0.5 мкг/мг покрытия; 0.98— 1.7 мг/диск)	Линейная 5-недель- ная деградация КФ покрытия; 60% ВМР-2 выделялось в течение 5 нед. после подкожной имплантации кры- сам. Наличие ВМР-2 ускоряет деграда- цию покрытия через активацию остеокластов	Только в группе с ВМР-2 отмечено эктопическое костео- образование на имплантированных образцах: 6—10 мм ³ со 2-й нед. экспери- мента; до 65% всей поверхности имплан- тата к 5 нед.	Liu et al., 2005
--	--	--	--	--	---	---------------------

194

Материал/ композит	Свойства объемной или поверхностной структуры	Метод получения	Введенное вещество	Метод/кинетика/ эффективность высвобождения молекул	Клеточные/ тканевые эффекты	Ссылки
Гранулят ГАП/ТКФ (Zimmer Scandi- navia)	Не описаны	Олигонуклео- тидная транс- фекция (25 нМ) иммортализи- рованной линии МСК костного мозга человека <i>in vitro</i> ; их вве- дение в грану- лят (5 × 10 ⁵ клеток на 40 мг)	микроРНК-138 или ее антаго- нист	Подкожная имплантация системы доставки NOD/SCID мышам	МикроРНК-138 подавляет экспрес- сию остеогенных генов (<i>RUNX2</i> , <i>ALPL</i> и <i>OC</i>) через 1 нед. и уменьшает в 5 раз площадь роста экто- пической кости через 8 нед. после имплан- тации трансфициро- ванных МСК на грануляте. Анти- мик- роРНК-138, напро- тив, усиливает в 2 раза рост кости из транс- фицированных МСК, засеянных в гранулят, в эктопическом тесте	Eskildsen et al., 2011
Биоактивная костная паста (CERAPASTE, Япония) или костный цемент (Stryker Co., Япония)	Цилиндры (диаметр 7 мм, длина 14 мм)	Формование суспензии в акриловых труб- ках до затверде- ния	Цис-диаминди- хлорплатина (100 мг порошка на 21 г цилиндра)	Иммерсионный метод в фосфатном буфере. Убывание по экспоненте со 180 мкг/мл почти до нуля за 1 нед. для БКП (14% за 8 нед.). Всего 0.3% препарата выходит линейно из КЦ за 4 нед.	Торможение роста (пролиферации) SOSN2 остеосар- комы, перевитой в матригеле в костно- мозговой канал крыс. К 6-й нед. объем опу- холи вокруг цилин- дров с цитостатиком составил 20 см ³ при 40 см ³ в контроле; 2 из 7 крыс выжили в тече- ние 14 нед.	Tanzawa et al., 2011
Частицы гид- роксиапатит (ГАП)/коллаген в гидрогеле на основе альги- ната/глюконо- лактона	Диаметр частиц ГАП/коллаген 50 ± 6.6 мкм	Получение инъ- екционного гид- рогеля описано	Рекомбинан- тый ВМР-2 человека	Введение в дефект свода черепа (8 мм в диаметре) 1 мл геля, содержащего 15 мкг/мл ВМР-2	ВМР-2 улучшает гистологические и ренттеновские (объем новой кости; тол- щина костных трабе- кул) результаты ремодели- рования костной ткани через 4—8 нед. после введения в костный дефект	Tan et al., 2012

Материал/ композит	Свойства объемной или поверхностной структуры	Метод получения	Введенное вещество	Метод/кинетика/ эффективность высвобождения молекул	Клеточные/ тканевые эффекты	Ссылки
ΤΚΦ-α πορο- шок	Пластины 1.8 × 3 мм. Тол- щина каждого слоя 89 мкм	Послойная 3D- печать с приме- нением 8.75 мас. % фос- форной кис- лоты. Загрузка анти- биотиков в виде порошка при печати либо инфузией рас- творов антибио- тиков в скаффолд. PLGA (50 : 50) покрытие на скаффолды	Ванкомицин 5—10 мас. % (182.5— 365 мкг/скаф- фолд) и рифам- пин 0.05— 0.5 мас. % (3.5— 35 мкг/скаф- фолд)	Без PLGA слоя быстрый выход всего рифампина из скаффолда <i>in vivo</i> в течение 2 дней. PLGA (5–20%) обеспечивает высвобождение антибиотика по синусоиде с пиком (выше 10 мкг/мл) на 9-й день. В тече- ние 14 дней дозы (70–1.8 мкг/мл) рифампицина выше минималь- ной подавляющей концентрации (0.08 мкг/мл)	Подавление роста микробной пленки метициллин-чувстви- тельного <i>S. aureus</i> на скаффолдах + PLGA на модели остеомие- лита бедра мышей BALB/с. Снижение костной резорбции, обусловленной инфекцией. 50%-ное снижение случаев высевания микробов из кости после терапии	Inzana et al., 2015
КФ покрытие на чистом Ті (ВТ1-0) или Ті—40Nb сплаве	Металлические пластины (10×10 мм), толщина 1 мм. Свойства ди- и моноКФ покрытия: индекс шерохо- ватости Ra = = $2.9-3.3$ мкм; толщина 48– 60 мкм; масса 13.5–15 мг	Микродуговой способ форми- рования покры- тия из порошка ГАП в электро- лите	Zn или медь (Cu) (0.3– 0.4 ат. % в покрытии)	Эктопический подкожный тест костеообразования на мышах	Присутствие в КФ покрытии Zn или Cu несколькоснижает (со 100 до 67%; КФ покрытие на титане) либо не влияет (КФ покрытие на Ti—40Nb сплаве) на частоту остеогенеза из сингенного костного мозга	Komarova et al., 2020
Паста на основе наночастиц CaP/PEI/ siRNA/SiO ₂ , содержащая siRNA против гена фактора некроза опу- холи (TNF-α)	Диаметр частиц 40—90 нм; дзета-потен- циал 23 мВ. 2000 молекул siRNA/частицу	Смешивание компонентов в водных расторах	~5.4 µg siRNA- TNF-α в 1.6 мг пасты/дефект периодонта	Не описаны	Противовоспалитель- ный и костно-зажив- ляющий эффект, обусловленный сни- жением экспрессии мРНК гена TNF-а, увеличением мРНК ALP и активности фермента через 21 сут после имплантации пасты	Tenkumo et al., 2020

196

Таблица 2. Продолжение

Материал/ композит	Свойства объемной или поверхностной структуры	Метод получения	Введенное вещество	Метод/кинетика/ эффективность высвобождения молекул	Клеточные/ тканевые эффекты	Ссылки
Синтетический бифазный каль- цийфосфатный (КФ) материал (inRoad) в срав- нении с ком- мерческим ксенографтом кости (Bio-oss)	90 ± 5% ГАП и 10 ± 5% β-три- кальцийфосфат (β-ТКФ); кри- сталличность 90%; соотноше- ние Ca/P = 1.66	Пористые гранулы (0.3–1 мм) полученыразмалыванием цельного блока, спеченного (3 ч при 1230°С) из пасты на основе бифазной КФ наносупензии (частицы 200– 400 нм) в поливиниловом спирте, карбок- симетилцеллю- лозе и аммониевом полиакрилате	Алендронат (0; 1 или 5 мг) вве- ден иммерси- онным методом при 24-ч встря- хивании на шейкере с последующей вакуумной суш- кой. Степень загрузки в скаффолд 72– 83%	Эффективность <i>in</i> <i>vitro</i> логарифмиче- ского высвобожде- ния алендроната в фосфатный буфер составила (при встряхивании в течение 1—28 дней) 69% при дозе 1 мг и 27% при дозе 5 мг (из Bio-oss 83 и 29%, соответственно)	Дозозависимоеувели- чение, в большей сте- пени, минеральной плотности кости свода черепа, чем усиление остеогенеза, в течение 4, 8 и 12 недель после имплантации овариэктомирован- ным крысам в 5 мм дефект свода черепа	Bae et al., 2021
Паста для 3D- печати: поро- шок силиката кальция, леги- рованного маг- нием (MgCS) + + поликапролак тон (PCL) в соотношении 50 : 50	Скаффолды из пасты с внут- ренними бал- ками и порами 500 × 300 мкм. Размер скаф- фолдов не ука- зан. Химический состав Ca ₂ Mg(SiO ₄) ₄	Послойная 3D- печать при 80°С. Покрытие из желатина в 0— 5% растворе с последующей сшивкой гени- пином	Физическая 2 ч адсорбция рекомбинант- ного FGF-2 из раствора 500 нг/мл в желатиновое покрытие	Критический дефект (6 × 6 мм) в мыщелке бедрен- ной кости кроликов	Наличие FGF-2 в скаффолде улучшает в 1.5 раза рентгенов- ские (объем новой кости, толщина кост- ных трабекул) и гисто- логические (окраска по Массону и ван Коссу) результаты ремоделирования костной ткани через 4 и 8 нед. после введе- ния в область костного дефекта	Lai et al., 2021
Наночастицы ГАП/коллаген I типа + PLGA, формованные в полиметилси- локсане	Средний диа- метр ГАП частиц 98 нм; сетка попе- речно-сшитого коллагена крысы; микро- сферы (диаметр 30 мкм) PLGA (50 : 50)	Метод формова- ния дисков 8 × 2 мм	Рекомбинан- тый ВМР-2 человека (0.25 мкг/мл) и/или алендро- нат (80 мкг/мл)	Введение дисков в дефектсвода черепа крысы (8 мм в диа- метре)	Синергетический эффект препаратов на микрокомпьютерные и гистологические признаки усиления остеогенеза в течение 2—8 нед. после имплантации	Lee et al., 2021

	Свойства			Метол/кинетика/		
Материал/	объемной или	Метол	Вреленное	эффективность	K netoutlie /	
	пореруностной	популения	рещество	рисробоуления		Ссылки
KUMIIUSHI	поверхностной	получения	вещество	молеки	ткансыс эффекты	
	структуры			молекул		
	[Клинич	ческие испытания	/апробация		
TiCuN покры-	Гладкое покры-	Физическое оса-	Meдь (Cu)	Не представлено.	Отсутствие микро-	Ellenrieder
тие на времен-	тие на ножке и	ждение покры-		Предположи-	биологических и	et al., 2011
НОМ	головке спей-	тия из газовой		тельно, деграда-	гистологических (при	
металлическом	cepa	фазы (PVD		ция/резорбция	биопсии) признаков	
эндопротезе		метод) на ножку		покрытия	стафилококковой	
(спейсере) тазо-		эндопротеза			инфекции через 6 нед.	
бедренного					после имплантации	
сустава					спейсера. Концентра-	
					ция Си в крови в пре-	
					делах нормы (11-	
					23.5 мкМ). Через 1 год	
					после установки	
					постоянногоэндопро-	
					теза – оссификация	
					вокруг ножки эндо-	
					протезабезпризнаков	
					ее расшатывания	
Покрытие из	Не описаны	Аппликация 5-	Гентамицин	Не представлено.	Улучшение результа-	De Meo
геля, содержа-		10 мл гидрогеля	200 мг + ванко-	Предположи-	тов тотального эндо-	et al., 2020
щего антибио-		(состав не ука-	мицин 250 мг	тельно, деградация	протезирования	
тики		зан) на поверх-		гидрогеля	тазобедренного	
		ность ножки			сустава у 17 пациентов	
		эндопротеза			в течение 6 мес. после	
		сразу после уста-			операции: 3 осложне-	
		новки в канал			ния при 11 в контроле,	
		бедренной кости			из них 0 случаев ППИ	
					при 6 случаях в кон-	
					троле	

Таблица 2. Окончание

ния вокруг дисков с загруженным антибиотиком через 24 ч культивирования на агаре) отмечено авторами в отношении золотистого стафилококка (S. aureus), но не кишечной палочки (Esherichia coli). Во многом аналогичное ("взрывное") высвобождение тетрациклина в первые 2 ч с последующим выходом на плато к 7-м сут деградации пористого скаффолда "ГАП/поликапролактон" (табл. 2) выявлено другими авторами (Kim et al., 2004). По-видимому, системы доставки в обоих случаях были собраны в стерильных условиях из стерильных компонентов, поскольку методы обеззараживания матриц или готовых изделий перед исследованиями не представлены.

В свою очередь, микроэлементы цинк и медь, помимо антимикробных и остеогенных свойств в составе скаффолдов (Limongi et al., 2020), допускают возможность различных способов стерилизации перед использованием. В одной из работ показано антимикробное и противоопухолевое действие ионов цинка в составе термически стерилизованных (сухожаровый шкаф) КФ магнетронных покрытий на титановых сплавах при сохранении способности МСК жировой ткани человека к дифференцировке в остеобласты и формированию межклеточного минерализованного матрикса (Prosolov et al., 2021). Введение Zn в состав КФ покрытия существенно не влияло на его растворимость (табл. 2).

Во многом схожие результаты *in vitro* (подвижность и дифференцировка МСК человека в остеобласты; бастериостатический эффект) и *in vivo* (эктопический остеогенез) (табл. 2) получены для малых концентраций Zn или Cu в составе КФ покрытий, сформированных на титановых сплавах методом микродугового оксдирования и стерилизованных сухим жаром (Komarova et al., 2020).

При реконструктивных операциях на костях после удаления злокачественных новообразований и метастазов КФ цемент с химиотерапевтическими препаратами (6-меркаптопурин, цисплатин, доксо-

рубицин, метотрексат) является одним из решений для снижения риска опухолевых рецидивов и расшатывания имплантатов и эндопротезов. При этом эффективность in vitro высвобождения цитостатиков из КФ цемента (14-64%) выше таковой для цементов на основе полиметилакрилата (5-20%) (Phull et al., 2020). Многочисленные исследования КФ цементов, несущих противоопухолевые препараты, начались с 1994 г. (Otsuka et al., 1994). Например, в одном из исследований формировали цилиндры (диаметр 7 мм, длина 14 мм) из костного цемента или биоактивной костной пасты, насыщенных противоопухолевым цитостатиком (цисплатиной) (Tanzawa et al., 2011). Была установлена эффективность композиции в отношении торможении роста клеток остеосаркомы крыс линии SOSN2 in vitro и in vivo (табл. 2). К сожалению, методы стерилизации скаффолдов и/или конечной системы доставки цитостатика не описаны.

Несмотря на продолжающиеся исследования (Pountos et al., 2018; Dewhurst et al., 2020) гиперкальциемия вследствие остеолитического эффекта опухолевого роста и биодеградации самого КФ цемента вызывают настороженность при внедрении разработок в клиническую практику (Phull et al., 2020).

Примеры применения скаффолдов в исследованиях in vivo

Опубликованы результаты изучения эффекта системы доставки БФ (алендронат) на основе гранул синтетического бифазного КФ материала в сравнении с коммерческим ксенографтом кости (Bio-oss) (Bae et al., 2021). Установлены 28-дневное логарифмическое высвобождение Б Φ *in vitro* и улучшенная эффективность синтетической системы доставки (в сравнении с Bio-oss) в отношении минерализации дефекта свода черепа у крыс с остеопорозом после удаления яичников (табл. 2). На основании гистологического исследования (без использования морфометрического анализа) авторы делают заключение о постимплантационном усилении остеогенеза (в сравнении с Bio-oss), которое, однако, не подтвердилось методом микрокомпьютерной морфометрии. Кроме того, отсутствует информация о стерилизации изделий, способной оказывать модулирующее действие на свойства скаффолда и/или эффективность введенных в него лекарств и биомолекул (см. выше). По-видимому, изготовление систем доставки проводилось в стерильных условиях, что затруднительно воспроизвести в условиях неспециализированных лечебных учреждений.

Ранее другие авторы (Peter et al., 2005; Garbuz et al., 2008) сообщили об усилении периимплантационного роста кости, повышенной костной плотности и механической фиксации металлических имплантатов с КФ покрытиями, насыщенными золедронатом $(0.2-16 \text{ мкг/титановый цилиндр } 3 \times 5 \text{ мм})$ или алендронатом (1.37 мкг на пластины $8 \times 3 \text{ мм}$ из пористого тантала), на модели костной полости в бедре крыс или кроликов. Напротив, неубедительные (в сравнении с композитом "титан/ГАП" без препарата) данные получены для пористых цилиндров из титана, напечатанных на 3D-принтере, несущих ГАП покрытие с алендронатом (20–180 мкг/см²), имплантированных в костномозговой канал бедренной кости собак (Pura et al., 2016).

Представляет интерес сложное исследование, выполненное относительно недавно (Inzana et al., 2015). Методом 3D-печати получены многокомпонентные антибиотикосодержащие скаффолды из порошка ТКФ. Показана их эффективность на модели дефекта бедренной кости у мышей, осложненного остеомиелитом, вызванным золотистым стафилококком (*S. aureus*) (табл. 2). К сожалению, в работе отсутствуют четкие описания условий стерилизационной подготовки скаффолдов перед имплантацией зараженным животным. Кроме того, многокомпонентные имплантаты, как правило, редко находят широкое клиническое применение.

В литературе имеются данные о том, что линия MCK, выделенная из костного мозга человека и трансфицированная микроPHK-138, после заселения на гранулят ГАП/ТКФ слабее дифференцируется в остеобласты при подкожной имплантации мышам (Eskildsen et al., 2011) (табл. 2). Напротив, *in vitro* трансфекция MCK антагонистом микроPHK-138 способствует экспрессии в них генов остеогенной дифференцировки (*RUNX2*, *ALP* и *OC*) *in vivo* и усилению подкожного эктопического костеобразования на грануляте ГАП/ТКФ.

Остеогенные эффекты относительно низких (единицы/десятки мкг) и высоких (до 12 мг) доз BMPs, иммобилизованных на различных носителях, включая КФ материалы (керамика, цемент) и биостекло, в разновидностях эктопического теста и при моделировании дефектов кости у мелких и крупных лабораторных животных подробно представлены в литературе (например, Stokovic et al., 2021). Общей тенденцией является снижение применяемой концентрации ВМР белков и разработка носителей с максимальным высвобождением белка. Отмечаются удовлетворительные либо очень хорошие результаты, свидетельствующие об усилении регенерации и минерализации кости в зоне дефекта, подтвержденные данными рентгенографии, компьютерной томографии и гистологии (Paulini et al., 2022). Исследования, в центре которых находятся вопросы снижения концентрации молекул ВМР и улучшения их фармакокинетики (Liu et al., 2005; Eskildsen et al., 2011; Lee et al., 2021), кратко описанные в табл. 2, находятся в современном тренде.

Удивительно, что способы стерилизации систем доставки описываются только в 35% проанализированных публикаций (в частности, Swanson et al., 2020) и упоминаются, чаще всего, обтекаемо. Из них в 60% случаев представлены методы, не разрешенные к клиническому использованию для имплантируемых изделий, например, ультрафиолетовое облучение (Hickey et al., 2015; Abdollahi Boraei et al., 2020) в комбинации с этиловым спиртом (Shie et al., 2013). В то же время, существующие химические (растворы и газы) и физические (температура, лучевая энергия) методы, разрешенные к использованию для стерилизации медицинских изделий, могут в значительной степени влиять на физико-химические и биомедицинские свойства как скаффолда-носителя (Хлусов и др., 2011; Bykova et al., 2014; Lenfeld et al., 2020), так и лекарственного наполнителя. В свою очередь, смешивание в асептических условиях препаратов с несущим материалом непосредственно перед применением, как делается во многих случаях (табл. 2), снижает равномерность распределения лекарственных и биологических молекул, предъявляет серьезные (био)технологические требования к помещениям и персоналу, которые трудно и затратно создавать и контролировать в лечебных учреждениях.

Примеры клинических исследований и применения скаффолдов

Часть разработок с иммобилизацией ВМР белков на различных носителях дошла до клинических испытаний, как например, исследования рекомбинантного ВМР-6 в сгустке аутологичной крови при остеотомии большеберцовой кости (Chiari et al., 2020), а также при дистальном радиальном переломе (Durdevic et al., 2020).

Огромное количество синтетических КФ материалов в различных сочетаниях и приложениях применяется в клинике ортопедии и травматологии, прежде всего, в форме костных цементов. Кроме того, в США и Европе проводятся свыше 300 клинических испытаний, из которых 118 уже завершились (Thrivikraman et al., 2017). Клинически доказана необходимость добавления антибиотиков в костный цемент (Parvizi et al., 2008) и в состав покрытий (De Meo et al., 2020) (табл. 2) при операциях эндопротезирования крупных суставов для снижения риска ППИ.

Тем не менее, короткий период высвобождения антибиотиков из костного цемента (иногда всего несколько дней) (Anagnostakos et al., 2009) вызывает существенную проблему при операциях, осложненных ППИ и формированием микробных биопленок. Одним из современных решений является модификация поверхности имплантатов с помощью покрытий, содержащих на поверхности или в объеме антимикробные металлы. Так, показана 6-недельная клиническая эффективность TiCuN покрытия. нанесенного на поверхность временного имплантата (спейсера), при двухэтапном эндопротезировании тазобедренного сустава, осложненного стафилококковой ППИ (Ellenrieder et al., 2011). Выбор меди обусловлен ее эффективностью при подавлении роста микробных биопленок и относительно низкой токсичностью в сравнении с другими антибактериальными металлами (серебро, цинк, кобальт и другие) (Nie et al., 2010).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системы доставки лекарств и биологических молекул являются современным, междисциплинарным направлением на стыке фармакологии и фармации, биотехнологий, медицинского материаловедения и биомедицины с 10-кратным приростом числа публикаций за последние 30 лет (к 2020 г. до 22618 статей/год по запросу "drug delivery" в Pubmed, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). Преимуществами систем доставки, по сравнению с традиционным назначением лекарств, считаются стабильное, пролонгированное, контролируемое высвобождение препаратов с сохранением их активности, достижением локальных терапевтических концентраций, уменьшением системных и побочных проявлений и стоимости лечения хронических и опухолевых заболеваний. Помимо этого структура и материал скаффолдов-носителей влияют на пролиферацию, дифференцировку и созревание стволовых и прогениторных клеток, эндотелиальных и иммунокомпетентных клеток, способствуют врастанию тканей и кровеносных сосудов организма-хозяина (Sundelacruz, Kaplan, 2009; Khlusov et al., 2020), что может усиливать терапевическое/регенеративное действие лекарственных средств и биологических молекул при бионженерии костной и других тканей. Бурно развивающиеся методы 3D-биопечати (Shafiee et al., 2019; Matai et al., 2020; Zhang et al., 2020; Wang et al., 2021) дают новые возможности в этом направлении.

Несомненным достоинством проанализированных работ является, во многих случаях, апробация разрабатываемых систем доставки как in vitro, так и *in vivo*. Однако во многих публикациях недостаточно представлены физико-химические свойства материалов-носителей препаратов, особенности их биодеградации и клеточных/тканевых реакций, которые могут влиять на высвобождение молекул из матрицы и их фармакологическую активность. Следует отметить, что многочисленные разработки с трудом доходят до практического использования; в литературе встречаются единичные клинические публикации (табл. 2). Одним из ограничений является, без сомнения, сложная и длительная система обращения (регистрации, производства, хранения, контроля качества и реализации) лекарственных препаратов. На основе проведенного анализа, общей проблемой доклинического изучения и применения всех лекарств и биологических молекул (за исключением. пожалуй, антимикробных металлов) в составе систем доставки являются вопросы их стерилизационной подготовки, условий хранения (прежде всего, скаффолдов и наполнителей, разработанных на основе биотехнологий) и увеличения стоимости разработок, обусловленного наметившейся тенденцией к усложнению состава таких конструкций.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 21-73-10265).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Сибирскому государственному медицинскому университету за частичную поддержку в рамках Программы стратегического академического лидерства "Приоритет – 2030".

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Экспериментов с участием животных или людей авторы не проводили.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Литвинова Л.С., В.В. Шуплецова, Дунец Н.А., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Хлусова М.Ю., Слепченко Г.Б., Черемпей Е.Г., Шаркеев Ю.П., Комарова Е.Г., Седельникова М.Б., Хлусов И.А. 2017. Дисбаланс морфофункциональных реакций Т-лимфобластов линии Jurkat при краткосрочном культивировании с рельефным цинкили медьсодержащим кальцийфосфатным покрытием на титане. Доклады академии наук. Т 472. № 3. C. 354 (Litvinova L.S., Shupletsova V.V., Dunets N.A., Khaziakhmatova O.G., Yurova K.A., Khlusova M.Yu., Slepchenko G.B., Cherempey E.G., Sharkeev Yu.P., Komarova E.G., Sedelnikova M.B., Khlusov I.A. 2017. Imbalance of morphofunctional responses of Jurkat T lymphoblastsat shortterm culturing with relief zinc- or copper-containing calcium phosphate coating on titanium. Doklady Biochemistry and Biophysics. V. 472. P. 35.

https://doi.org/10.1134/S1607672917010094) https://doi.org/10.7868/S0869565217030252

Литвинова Л.С., Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Хлусова М.Ю., Малащенко В.В., Шунькин Е.О., Тодосенко Н.М., Норкин И.К., Иванов И.А., Хлусов И.А. 2020. Остеогенные и ангиогенные свойства гепарина как системы доставки биомолекул при биоинженерии кости: краткий критический обзор. Биомедицинская химия. Т. 66. № 6. С. 431 (Litvinova L.S., Yurova K.A., Khaziakhmatova O.G., Khlusova M.Yu., Malashchenko V.V., Shunkin E.O., Todosenko N.M., Norkin I.K., Ivanov I.A., Khlusov I.A. 2021. Osteogenic and angiogenic properties of heparin as a system for delivery of biomolecules for bone bioengineering: a brief critical review. Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry. V. 15. № 2. P. 147.

https://doi.org/10.1134/S1990750821020050) https://doi.org/10.18097/PBMC20206606431

Митриченко Д.В., Просолов А.Б., Хлусов И.А., Комков А.Р. Интрамедуллярный антимикробный фиксатор: Патент РФ на полезную модель № 202062 от 28.01.2021 (*Mitrichenko D.V., Prosolov A.B., Khlusov I.A., Komkov A.R.* Intramedullar antimicrobic implant: RU patent 202062 from 28.01.2021.)

- Норкин И.К., Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Мелащенко Е.С., Малащенко В.В., Шунькин Е.О., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. 2021. Стимулирующее влияние высоких доз гепарина на миграционную активность и сохранение стволовости МСК в присутствии остеозамещающих материалов. Медицинская иммунология. Т. 23. № 4. С. 831 (Norkin I.K., Yurova K.A., Khaziakhmatova O.G., Melashchenko E.S., Malashchenko V.V., Shunkin E.O., Khlusov I.A., Litvinova L.S. 2021. Stimulating effect of high dose heparin on migration activity and MSC stemness preservation in the presence of bone-substituting materials. Medical Immunology (Russia). V. 23. № 4. P. 831.) https://doi.org/10.15789/1563-0625-SEO-2283
- Программа фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.), утвержденная Распоряжением Правительства РФ от 31.12.2020. № 3684-р (Long-term program of fundamental scientific research in the Russian Federation (2021–2030) approved by the Decree of the Government of the Russian Federation of December 31. 2020. № 3684-r.)
- Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Тотоев З.А., Бо Л., Билык С.С. 2014. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава. Травматология и ортопедия России. № 2. С. 5. (*Tikhilov R.M.*, *Shubnyakov I.I., Kovalenko A.N., Totoyev Z.A., Bo L., Bilyk S.S.* 2014. The structure of early revisions after HIP replacement. Traumatology and Orthopedics of Russia. № 2. P. 5.)
- Хлусов И.А., Пичугин В.Ф., Гостищев Э.А., Шаркеев Ю.П., Сурменев Р. А., Сурменева М. А., Легостаева Е.В., Чайкина М.В., Дворниченко М.В., Морозова Н.С. 2011. Влияние физических, химических и биологических манипуляций на поверхностный потенциал кальцийфосфатных покрытий на металлических подложках. Бюллетень сибирской медицины. № 3. С. 72. (Khlusov I.A., Pichugin V.F., Gostischev E.A., Sharkeyev Yu.P., Surmenev R.A., Surmeneva M.A., Legostayeva Ye.V., Chaikina M.V., Dvornichenko M.V., Morozova N.S. 2011. The influence of physical, chemical and biological manipulations on surface potential of calcium phosphate coatings on metal substrates. Bulletin of Siberian Medicine. V. 10. № 3. Р. 72.)
- Хлусов И.А., Венгеровский А.И., Нечаев К.А., Дворниченко М.В., Саприна Т.В. 2013. Применение бисфосфонатов при несовершенном остеогенезе у детей. Клиническая фармакология и терапия. Т. 22. № 2. С. 78. (Khlusov I.A., Vengerovskii A.I., Nechaev K.A., Dvornichenko M.V., Saprina T.V. 2013. The use of bisphosphonates in osteogenesis imperfecta in children. Clinical Pharmacology and Therapy. V. 22. № 2. Р. 78.)
- Н.В., Хлусов И.А., Рязанцева Венгеровский А.И., Нечаев К.А., Якушина В.Д., Дворниченко M.B., Шаркеев Ю.П., Легостаева Е.В., Новицкий В.В. 2014. Модулирующее влияние матриц с кальцийфосфатным покрытием на цитотоксичность стронция ранелата и ибандроновой кислоты in vitro. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Т. 157. № 2. C. 177. (Khlusov I.A., Ryazantseva N.V., Vengerovskii A.I., Nechaev K.A., Yakushina V.D., Dvornichenko M.V., Sharkeev Yu.P., Legostayeva E.V., Novitskii V.V. 2014. Modulating effect of matrices with calcium phosphate coating on cytotoxicity of strontium ranelate and ibandronic acid in vitro. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. V. 157. № 2. P. 215.)

Хлусов И.А., Митриченко Д.В., Просолов А.Б., Николаева О.О., Слепченко Г.Б., Шаркеев Ю.П. 2019. Краткий обзор биомедицинских свойств и применения магниевых сплавов для биоинженерии костной ткани. Бюллетень сибирской медицины. Т. 18. № 2. С. 274 (Khlusov I.A., Mitrichenko D.V., Prosolov A.B., Nikolaeva O.O., Slepchenko G.B., Sharkeev Yu.P. 2019. Short review of the biomedical properties and application of magnesium alloys for bone tissue bioengineering. Bulletin of Siberian Medicine. V. 18. № 2. Р. 274).

https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-274-286.

- Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Шунькин Е.О., Мелащенко Е.С., Норкин И.К., Иванов П.А., Кривошеев В.В., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. 2021. Роль компонентов искусственных матриксов, применяемых для регенеративной медицины, в борьбе с перипротезной инфекцией. Гены & Клетки. Т. XVI. № 2. С. 6. https://doi.org/ (Yurova K.A., Khaziakhmatova O.G., Malashchenko V.V., Shunkin E.O., Melashchenko E.S., Norkin I.K., Ivanov P.A., Krivosheev V.V., Khlusov I.A., Litvinova L.S. 2021. The role of artificial matrix components used for regenerative medicine in combating periprothetic infection. Genes and Cells. V. 16. № 2. Р. 10.) https://doi.org/10.23868/202107018
- Abdel-Fattah W.I., Atwa N., Ali G.W. 2015. Influence of the protocol of fibroin extraction on the antibiotic activities of the constructed composites. Progress in Biomaterials. V. 4. № 2-4. P. 77.

https://doi.org/10.1007/s40204-015-0039-x

- Abdollahi Boraei S.B., Nourmohammadi J., Sadat Mahdavi F., Yus J., Ferrandez-Montero A., Sanchez-Herencia A.J., Gonzalez Z., Ferrari B. 2020. Effect of SrR delivery in the biomarkers of bone regeneration during the in vitro degradation of HNT/GN coatings prepared by EPD. Colloids Surf. B Biointerfaces. V. 190. P. 110944. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110944
- Anagnostakos K., Wilmes P., Schmitt E., Kelm J. 2009. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo. Acta Orthop. V. 80. P. 193. https://doi.org/10.3109/17453670902884700
- Arruebo M. 2012. Drug delivery from structured porous inorganic materials. Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed Nanobiotechnol. V. 4. P. 16. https://doi.org/10.1002/wnan.132
- Asafo-Adjei T.A., Chen A.J., Najarzadeh A., Puleo D.A. 2016. Advances in controlled drug delivery for treatment of osteoporosis. Curr. Osteoporos Rep. V. 14. P. 226. https://doi.org/10.1007/s11914-016-0321-4
- Avdeeva E., Shults E., Rybalova T., Reshetov Y., Porokhova E., Sukhodolo I., Litvinova L., Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Khlusov I., Guryev A., Belousov M. 2019. Chelidonic acid and its derivatives from saussurea controversa: isolation, structural elucidation and influence on the osteogenic differentiation of multipotent mesenchymal stromal cells in vitro. Biomolecules. V. 9. P. 189. https://doi.org/10.3390/biom9050189
- Bae C.S., Kim S.H., Ahn T., Kim Y., Kim S.E., Kang S.S., Kwon J.S., Kim K.M., Kim S.G., Oh D. 2021. Multiple porous synthetic bone graft comprising engineered micro-channel for drug carrier and bone regeneration. Materials (Basel). V. 14. P. 5320.

https://doi.org/10.3390/ma14185320

- Bhattacharjee P., Kundu B., Naskar D., Kim H.W., Maiti T.K., Bhattacharya D., Kundu S.C. 2017. Silk scaffolds in bone tissue engineering: An overview. Acta Biomater. V. 63. P. 1. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.09.027
- Boontheekul T., Mooney D.J. 2003. Protein-based signaling systems in tissue engineering. Curr. Opin. Biotechnol. V. 14. P. 559.

https://doi.org/10.1016/j.copbio.2003.08.004

- *Bose S., Tarafder S.* 2012. Calcium phosphate ceramic systems in growth factor and drug delivery for bone tissue engineering: a review. Acta Biomater. V. 8. P. 1401. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.11.017
- Bykova Iu., Weinhardt V., Kashkarova A., Lebedev S., Baumbach T., Pichugin V., Zaitsev K., Khlusov I. 2014. Physical properties and biocompatibility of UHMWPE-derived materials modified by synchrotron radiation. J. Mater. Sci: Mater. Med. V. 25. P. 1843. https://doi.org/10.1007/s10856-014-5222-4
- *Chen R., Wang G., Zheng Y., Hua Y., Cai Z.* 2019. Drug resistance-related microRNAs in osteosarcoma: Translating basic evidence into therapeutic strategies. J. Cell Mol. Med. V. 23. P. 2280. https://doi.org/10.1111/jcmm.14064
- Chiari C., Grgurevic L., Bordukalo-Niksic T., Oppermann H., Valentinitsch A., Nemecek E., Staats K., Schreiner M., Trost C., Kolb A., Kainberger F., Pehar S., Milosevic M., Martinovic S., Peric M., Sampath T.K., Vukicevic S., Windhager R. 2020. Recombinant human BMP6 applied within autologous blood coagulum accelerates bone healing: randomized controlled trial in high tibial osteotomy patients. J. Bone Miner. Res. V. 35. P. 1893. https://doi.org/10.1002/jbmr.4107
- Czekanska E.M., Geng J., Glinka M., White K., Kanczler J., Evans N.D., Oreffo R.O.C., Bradley M. 2018. Combinatorial delivery of bioactive molecules by a nanoparticle-decorated and functionalized biodegradable scaffold. J. Mater. Chem. B. V. 6. P. 4437. https://doi.org/10.1039/c8tb00474a
- De Meo D., Calogero V., Are L., Cavallo A.U., Persiani P., Villani C. 2020. Antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce early postsurgical infections in aseptic hip revision surgery: a retrospective, matched case-control study. Microorganisms. V. 8(4). P. 571.

https://doi.org/10.3390/microorganisms8040571

- Dewhurst R.M., Scalzone A., Buckley J., Mattu C., Rankin K.S., Gentile P., Ferreira A.M. 2020. Development of naturalbased bone cement for a controlled doxorubicin-drug release. Front Bioeng Biotechnol. V. 8. P. 754. https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00754
- Durdevic D., Vlahovic T., Pehar S., Miklic D., Oppermann H., Bordukalo-Niksic T., Gavrankapetanovic I., Jamakosmanovic M., Milosevic M., Martinovic S., Sampath T.K., Peric M., Grgurevic L., Vukicevic S. 2020. A novel autologous bone graft substitute comprised of rhBMP6 blood coagulum as carrier tested in a randomized and controlled Phase I trial in patients with distal radial fractures. Bone. V. 140. P. 115551.
 - https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115551
- *Ebrahimi M.* 2021. Porosity parameters in biomaterial science: Definition, impact, and challenges in tissue engineering. Front. Mater. Sci. V. 15. P. 352. https://doi.org/10.1007/s11706-021-0558-4

- Elazar V., Adwan H., Bäuerle T., Rohekar K., Golomb G., Berger M.R. 2010. Sustained delivery and efficacy of polymeric nanoparticles containing osteopontin and bone sialoprotein antisenses in rats with breast cancer bone metastasis. Int. J. Cancer. V. 126. P. 1749. PMID: https://doi.org/10.1002/ijc.2489019739076
- Ellenrieder M., Haenle M., Lenz R., Bader R., Mittelmeier W. 2011. Titanium-copper-nitride coated spacers for twostage revision of infected total hip endoprostheses. GMS Krankenhhvg Interdiszip, V. 6, P. 16. https://doi.org/10.3205/dgkh000173
- Emara K.M., Diab R.A., Emara A.K. 2015. Recent biological trends in management of fracture non-union. World J. Orthop. V. 6. P. 623. https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i8.623
- Eskildsen T., Taipaleenmäki H., Stenvang J., Abdallah B.M., Ditzel N., Nossent A.Y., Bak M., Kauppinen S., Kassem M. 2011. MicroRNA-138 regulates osteogenic differentiation of human stromal (mesenchymal) stem cells in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 108. P. 6139. https://doi.org/10.1073/pnas.1016758108
- Farrar D.F., Macauley N.J., Rose J. 2013. Bone putty: WO/2013/165333 from 07.11.2013
- Ferracini R., Martínez, Herreros I., Russo A., Casalini T., Rossi F., Perale G. 2018. Scaffolds as structural tools for bone-targeted drug delivery. pharmaceutics. V. 10. P. 122. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030122
- Garbuz, D.S., Hu Y., Kim W.Y., Duan K., Masri B.A., Oxland T.R., Burt H., Wang R., Duncan C.P. 2008. Enhanced gap filling and osteoconduction associated with alendronate-calcium phosphate-coated porous tantalum. J. Bone Joint Surg. Am. V. 90. P. 1090. PMID:

https://doi.org/10.2106/JBJS.G.0041518451402

- Garg T., Singh O., Arora S., Murthy R. 2012. Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. V. 29. P. 1. https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v29.i1.10
- Ge Y.W., Lu J.W., Sun Z.Y., Liu Z.Q., Zhou J., Ke Q.F., Mao Y.O., Guo Y.P., Zhu Z.A. 2019. Ursolic acid loadedmesoporous bioglass/chitosan porous scaffolds as drug delivery system for bone regeneration. Nanomedicine. V. 18. P. 336.

https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.10.010

- Girod Fullana S., Ternet H., Freche M., Lacout J.L., Rodriguez F. 2010. Controlled release properties and final macroporosity of a pectin microspheres-calcium phosphate composite bone cement. Acta Biomater. V. 6. P. 2294. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.11.019
- Hickey D.J., Ercan B., Sun L., Webster T.J. 2015. Adding MgO nanoparticles to hydroxyapatite-PLLA nanocomposites for improved bone tissue engineering applications. Acta Biomater. V. 14. P. 175. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.12.004
- Huang P., Wang X., Liang X., Yang J., Zhang C., Kong D., Wang W. 2019. Nano-, micro-, and macroscale drug delivery systems for cancer immunotherapy. Acta Biomater. V. 85. P. 1. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.12.028
- Huang S., Huang G. 2019. The dextrans as vehicles for gene and drug delivery. Future Med. Chem. V. 11. P. 1659. https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0586

цитология Nº 3 2022 том 64

Inzana J.A., Trombetta R.P., Schwarz E.M., Kates S.L., Awad H.A. 2015. 3D printed bioceramics for dual antibiotic delivery to treat implant-associated bone infection. Eur. Cell Mater. V. 30. P. 232.

https://doi.org/10.22203/ecm.v030a16

- James A.W., LaChaud G., Shen J., Asatrian G., Nguyen V., Zhang X., Ting K., Soo C. 2016. A review of the clinical side effects of bone morphogenetic protein-2. Tissue Eng. Part B Rev. V. 22. P. 284. https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2015.0357
- Ju X.J., Xie R., Yang L., Chu L.Y. 2009. Biodegradable 'intelligent' materials in response to physical stimuli for biomedical applications. Expert Opin. Ther. Pat. V.19. P.493. https://doi.org/10.1517/13543770902771282
- Jung R.E., Cochran D.L., Domken O., Seibl R., Jones A.A., Buser D., Hammerle C.H. 2007. The effect of matrix bound parathyroid hormone on bone regeneration. Clin. Oral Implants Res. V. 18. P. 319.

https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01342.x

- Kabu S., Gao Y., Kwon B.K., Labhasetwar V. 2015. Drug delivery, cell-based therapies, and tissue engineering approaches for spinal cord injury. J. Control Release. V. 219. P. 141. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.060
- Kapadia B.H., Berg R.A., Daley J.A., Fritz J., Bhave A., Mont M.A. 2016. Periprosthetic joint infection. Lancet. V. 387. P. 386. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61798-0
- Kempen D.H., Creemers L.B., Alblas J., Lu L., Verbout A.J., Yaszemski M.J., Dhert W.J. 2010. Growth factor interactions in bone regeneration. Tissue Eng. Part B Rev. V. 16. P. 551.

https://doi.org/10.1089/ten.teb.2010.0176

Khlusov I.A., Litvinova L.S., Shupletsova V.V., Khaziakhmatova O.G., Malashchenko V.V., Yurova K.A., Shunkin E.O., Krivosheev V.V., Porokhova E.D., Sizikova A.E., Safiullina L.A., Legostaeva E.V., Komarova E.G., Sharkeev Y.P. 2020. Costimulatory effect of rough calcium phosphate coating and blood mononuclear cells on adipose-derived mesenchymal stem cells in vitro as a model of in vivo tissue repair. materials. V. 13. P. 4398.

https://doi.org/10.3390/ma13194398

Kim H.W., Knowles J.C., Kim H.E. 2004. Hydroxyapatite/poly(epsilon-caprolactone) composite coatings on hydroxyapatite porous bone scaffold for drug delivery. Biomaterials. V. 25. P. 1279.

https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.07.003

- Kofron M.D., Laurencin C.T. 2006. Bone tissue engineering by gene delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. V. 58. P. 555. https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.03.008
- Komarova E.G., Sharkeev Y.P., Sedelnikova M.B., Prymak O., Epple M., Litvinova L.S., Shupletsova V.V., Malashchenko V.V., Yurova K.A., Dzyuman A.N., Kulagina I.V., Mushtovatova L.S., Bochkareva O.P., Karpova M.R., Khlusov I.A. 2020. Zn- or Cu-containing CaP-based coatings formed by micro-arc oxidation on titanium and Ti-40Nb alloy: part II-wettability and biological performance. Materials. V. 13. P. 4366. https://doi.org/10.3390/ma13194366
- Kothari R., Kumar V., Jena R., Tunga R., Tunga B.S. 2011. Modes of degradation and impurity characterization in rhPTH (1-34) during stability studies. PDA J. Pharm. Sci. Technol. V. 65. P. 348. PMID: https://doi.org/10.5731/pdajpst.2011.007452229352

Lai W.Y., Chen Y.J., Lee A.K., Lin Y.H., Liu Y.W., Shie M.Y. 2021. Therapeutic effects of the addition of fibroblast growth factor-2 to biodegradable gelatin/magnesiumdoped calcium silicate hybrid 3D-printed scaffold with enhanced osteogenic capabilities for critical bone defect restoration. Biomedicines, V. 9. P. 712.

https://doi.org/10.3390/biomedicines9070712

- Lee D., Wufuer M., Kim I., Choi T.H., Kim B.J., Jung H.G., Jeon B., Lee G., Jeon O.H., Chang H., Yoon D.S. 2021. Sequential dual-drug delivery of BMP-2 and alendronate from hydroxyapatite-collagen scaffolds for enhanced bone regeneration. Sci. Rep. V. 11. P. 746. https://doi.org/10.1038/s41598-020-80608-3
- Lenfeld P., Brdlík P., Borůvka M., Běhálek L., Habr J. 2020. Effect of radiation crosslinking and surface modification of cellulose fibers on properties and characterization of biopolymer composites. Polymers (Basel). Vol.12. P.3006. https://doi.org/10.3390/polym12123006
- Li C., Yang L., Ren X., Lin M., Jiang X., Shen D., Xu T., Ren J., Huang L., Qing W., Zheng J., Mu Y. 2019. Groove structure of porous hydroxyapatite scaffolds (HAS) modulates immune environment via regulating macrophages and subsequently enhances osteogenesis. J. Biol. Inorg. Chem. V. 24. P. 733.

https://doi.org/10.1007/s00775-019-01687-w

Liang Y., Luan X., Liu X. 2020. Recent advances in periodontal regeneration: A biomaterial perspective. Bioact. Mater. V. 5. P. 297.

https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.02.012

- Liao Y.H., Chang Y.H., Sung L.Y., Li K.C., Yeh C.L., Yen T.C., Hwang S.M., Lin K.J., Hu Y.C. 2014. Osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells and calvarial defect repair using baculovirus-mediated co-expression of BMP-2 and miR-148b. Biomaterials. V. 35. P. 4901. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.02.055
- Limongi T., Susa F., Allione M., di Fabrizio E. 2020. Drug delivery applications of three-dimensional printed (3DP) mesoporous scaffolds. Pharmaceutics. V. 12. P. 851. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090851
- Lin T., Jin Q., Mo X., Zhao Z., Xie X., Zou C., Huang G., Yin J., Shen J. 2021. Experience with periprosthetic infection after limb salvage surgery for patients with osteosarcoma. J. Orthop. Surg. Res. V. 16. P. 93. https://doi.org/10.1186/s13018-021-02243-6
- *Liu Y., de Groot K., Hunziker E.B.* 2005. BMP-2 liberated from biomimetic implant coatings induces and sustains direct ossification in an ectopic rat model. Bone. V. 36. P. 745. https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.02.005
- *Lyons K.M., Pelton R.W., Hogan B.L.* 1990. Organogenesis and pattern formation in the mouse: RNA distribution patterns suggest a role for bone morphogenetic protein-2A (BMP-2A). Development. V. 109. P. 833
- Malek-Khatabi A., Javar H.A., Dashtimoghadam E., Ansari S., Hasani-Sadrabadi M.M., Moshaverinia A. 2020. In situ bone tissue engineering using gene delivery nanocomplexes. Acta Biomater. V. 108. P. 326. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.03.008

https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.03.008

Matai I., Kaur G., Seyedsalehi A., McClinton A., Laurencin C.T.
2020. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. Biomaterials. V. 226.
P. 119536.

https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119536

Minting D., Linlin H., Mengke P., Fenyan H., Qiang G., Yasha C., Peng L. 2020. Preparation of vancomycin-loaded alginate hydrogel coating on magnesium alloy with enhanced anticorrosion and antibacterial properties. Thin Solid Films. V. 693. P. 137679.

https://doi.org/10.1016/j.tsf.2019.137679

Montoya C., Du Y., Gianforcaro A.L., Orrego S., Yang M., Lelkes P.I. 2021. On the road to smart biomaterials for bone research: definitions, concepts, advances, and outlook. Bone Res. V. 9. P. 12. https://doi.org/10.1038/s41413-020-00131-z

Morrow J.J., Khanna C. 2015. Osteosarcoma genetics and epigenetics: Emerging biology and candidate therapies. Crit. Rev. Oncog. V. 20. P. 173. https://doi.org/10.1615/critrevoncog.2015013713

Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J., Henneman Z., Gulde S., Wu W., Mangood A., Russell R.G., Ebetino F.H. 2006. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. Bone. V. 38. P. 617.

https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.05.003

- Nie Y., Kalapos C., Nie X., Murphy M., Hussein R., Zhang J. 2010. Superhydrophilicity and antibacterial property of a Cu-dotted oxide coating surface. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. V. 9. P. 25. https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-25
- Otsuka M., Matsuda Y., Suwa Y., Fox J.L., Higuchi W.I. 1994. A novel skeletal drug delivery system using a self-setting calcium phosphate cement. 5. Drug release behavior from a heterogeneous drug-loaded cement containing an anticancer drug. J Pharm Sci. V. 83. P. 1565. https://doi.org/10.1002/jps.2600831109
- Pan T., Song W., Xin H., Yu H., Wang H., Ma D., Cao X., Wang Y. 2021. MicroRNA-activated hydrogel scaffold generated by 3D printing accelerates bone regeneration. Bioact. Mater. V. 10. P. 1. PMCID: PMC8637000 https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.08.03434901525
- Parent M., Baradari H., Champion E., Damia C., Viana-Trecant M. 2017. Design of calcium phosphate ceramics for drug delivery applications in bone diseases: A review of the parameters affecting the loading and release of the therapeutic substance. J. Control Release. V. 252. P. 1. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.012
- Parvizi J., Saleh K.J., Ragland P.S., Pour A.E., Mont M.A. 2008. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. Acta Orthop. V. 79. P. 335. https://doi.org/10.1080/17453670710015229
- Parvizi J., Gehrke T., Chen A.F. 2013. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. bone Joint J. V.95. P. 1450. https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B11.33135
- Paulini M., Camal Ruggieri I.N., Ramallo M., Alonso M., Rodriguez-Cabello J.C., Esbrit P., Mardegan Issa J.P., Feldman S. 2022. Recombinant proteins-based strategies in bone tissue engineering. Biomolecules. V. 12. P. 3. https://doi.org/10.3390/biom12010003
- Peng B., Chen Y., Leong K.W. 2015. MicroRNA delivery for regenerative medicine. Adv. Drug Deliv. Rev. V. 88. P. 108. https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.05.014
- Peter B., Pioletti D.P., Laïb S., Bujoli B., Pilet P., Janvier P., Guicheux J., Zambelli P.Y., Bouler J.M., Gauthier O. 2005. Calcium phosphate drug delivery system: influence of local

zoledronate release on bone implant osteointegration. Bone. V. 36. P. 52.

https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.10.004

Phillips J.E., Gersbach C.A., García A.J. 2007. Virus-based gene therapy strategies for bone regeneration. Biomaterials. V. 28. P. 211.

https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.07.032

- Phull S.S., Yazdi A.R., Ghert M., Towler M.R. 2020. Bone cement as a local chemotherapeutic drug delivery carrier in orthopedic oncology: A review. J. Bone Oncol. V. 26. P. 100345. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2020.100345
- Porter J.R., Ruckh T.T., Popat K.C. 2009. Bone tissue engineering: a review in bone biomimetics and drug delivery strategies. Biotechnol. Prog. V. 25. P. 1539. https://doi.org/10.1002/btpr.246
- Pountos I., Giannoudis P.V. 2018. Drug-eluting implants for the suppression of metastatic bone disease: current insights. Expert Rev. Med. Devices. V. 15. P. 301. https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1456336
- Prosolov K.A., Mitrichenko D.V., Prosolov A.B., Nikolaeva O.O., Lastovka V.V., Belyavskaya O.A., Chebodaeva V.A., Glukhov I.A., Litvinova L.S., Shupletsova V.V., Khaziakhmatova O.G., Malashchenko V.V., Yurova K.A., Shunkin E.O., Fedorov M.A., Komkov A.R., Pavlenko V.V., Anisenya I.I., Sharkeev Yu.P., Vladescu A., Khlusov I.A. 2021. Zn-Doped CaP-based coatings on Ti–6Al–4V and Ti–6Al–7Nb alloys prepared by magnetron sputtering: controllable biodegradation, bacteriostatic, and osteogenic activities. Coatings. V. 11. P. 809. ISSN: 2079-6412 https://doi.org/10.3390/coatings11070809
- Puljula E., Turhanen P., Vepsäläinen J., Monteil M., Lecouvey M., Weisell J. 2015. Structural requirements for bisphosphonate binding on hydroxyapatite: NMR study of bisphosphonate partial esters. ACS Med. Chem. Lett. V. 6. P. 397. https://doi.org/10.1021/ml5004603
- Pura J.A., Bobyn J.D., Tanzer M. 2016. Implant-delivered alendronate causes a dose-dependent response on net bone formation around porous titanium implants in canines. Clin. Orthop. Relat. Res. V. 474. P. 1224. https://doi.org/10.1007/s11999-016-4714-6
- Radin S., Campbell J.T., Ducheyne P., Cuckler J.M. 1997. Calcium phosphate ceramic coatings as carriers of vancomycin. Biomaterials. V. 18. P. 777. https://doi.org/10.1016/s0142-9612(96)00190-1
- Raeisdasteh Hokmabad V., Davaran S., Ramazani A., Salehi R.
 2017. Design and fabrication of porous biodegradable scaffolds: a strategy for tissue engineering. J. Biomater. Sci.
 Polym. Ed. V. 28. P. 1797.

https://doi.org/10.1080/09205063.2017.1354674

- Ratko T.A., Belinson S.E., Samson D.J., Bonnell C., Ziegler K.M., Aronson N. 2010. Bone morphogenetic protein: the state of the evidence of on-label and off-Label Use. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Ratner B.D., Hoffman A.S., Schoen F.J., Lemons J.E. 2004. Biomaterials science: An introduction to materials in medicine, 2nd ed. San Diego: Elsevier Science Publishing Co. 864 p.
- Orthopedic biomaterials global market outlook (2015– 2022). электронный доступ: https://www.mynewsdesk.com/us/stratistics-market-research-consulting/pressreleases/orthopedic-biomaterials-global-market-

outlook-2015-2022-1598444

Reufsteck C., Lifshitz-Shovali R., Zepp M., Bäuerle T., Kübler D., Golomb G., Berger M.R. 2012. Silencing of skeletal metastasis-associated genes impairs migration of breast cancer cells and reduces osteolytic bone lesions. Clin. Exp. Metastasis. V. 29. P. 441.

https://doi.org/10.1007/s10585-012-9462-8

- Rizwan M., Alias R., Zaidi U.Z., Mahmoodian R., Hamdi M. 2018. Surface modification of valve metals using plasma electrolytic oxidation for antibacterial applications: A review. J. Biomed. Mater. Res. A. V. 106. P. 590. https://doi.org/10.1002/jbm.a.36259
- Santoro M., Tatara A.M., Mikos A.G. 2014. Gelatin carriers for drug and cell delivery in tissue engineering. J. Control Release. V. 190. P. 210. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.014
- Sayed E., Haj-Ahmad R., Ruparelia K., Arshad M.S., Chang M.W., Ahmad Z. 2017. Porous inorganic drug delivery systems-a review. AAPS PharmSciTech. V. 18. P. 1507. https://doi.org/10.1208/s12249-017-0740-2
- Sedelnikova M.B., Komarova E.G., Sharkeev Y.P., Ugodchikova A.V., Mushtovatova L.S., Karpova M.R., Sheikin V.V., Litvinova L.S., Khlusov I.A. 2019. Zn-, Cu- or Ag-incorporated micro-arc coatings on titanium alloys: Properties and behavior in synthetic biological media. Surface and Coatings Technology. V. 369. P. 52.

https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2019.04.021

Shafabakhsh R., Yousefi B., Asemi Z., Nikfar B., Mansournia M.A., Hallajzadeh J. 2020. Chitosan: A compound for drug delivery system in gastric cancer-a review. Carbohydr. Polym. V. 242. P. 116403.

https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116403

- Shafiee A., Atala A. 2017. Tissue engineering: toward a new era of Medicine. Ann. Rev. Med. V. 68. P. 29. https://doi.org/10.1146/annurev-med-102715-092331
- *Shie M.Y., Ding S.J.* 2013. Integrin binding and MAPK signal pathways in primary cell responses to surface chemistry of calcium silicate cements. Biomaterials. V. 34. P. 6589. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.05.075
- Stokovic N., Ivanjko N., Maticic D., Luyten F.P., Vukicevic S. 2021. Bone morphogenetic proteins, carriers, and animal models in the development of novel bone regenerative therapies. Materials (Basel). V. 14. P. 3513. https://doi.org/10.3390/ma14133513
- Sundelacruz S., Kaplan D.L. 2009. Stem cell- and scaffoldbased tissue engineering approaches to osteochondral regenerative medicine. Semin. Cell Dev. Biol. V. 20. P. 646. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.03.017
- Swanson W.B., Zhang Z., Xiu K., Gong T., Eberle M., Wang Z., Ma P.X. 2020. Scaffolds with controlled release of promineralization exosomes to promote craniofacial bone healing without cell transplantation. Acta Biomater. V. 118. P. 215.

https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.09.052

- Tan R., She Z., Wang M., Yu X., Jin H., Feng Q. 2012. Repair of rat calvarial bone defects by controlled release of rhBMP-2 from an injectable bone regeneration composite. J. Tissue Eng. Regen. Med. V. 6. P. 614. https://doi.org/10.1002/term.463
- Tanzawa Y., Tsuchiya H., Shirai T., Nishida H., Hayashi K., Takeuchi A., Kawahara M., Tomita K. 2011. Potentiation of the antitumor effect of calcium phosphate cement containing anticancer drug and caffeine on rat osteosarcoma. J.

Orthop. Sci. V. 16. P. 77.

https://doi.org/10.1007/s00776-011-0045-3

- *Tenkumo T., Rojas-Sánchez L., Vanegas Sáenz J.R., Ogawa T., Miyashita M., Yoda N., Prymak O., Sokolova V., Sasaki K., Epple M.* 2020. Reduction of inflammation in a chronic periodontitis model in rats by TNF-α gene silencing with a topically applied siRNA-loaded calcium phosphate paste. Acta Biomater. P. 105. V. 263. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.01.031
- Thrivikraman G., Athirasala A., Twohig C., Boda S.K., Bertassoni L.E. 2017. Biomaterials for craniofacial bone regeneration. Dent. Clin. North. Am. V. 61. P. 835. https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.06.003
- Urist M.R., Strates B.S. 1971. Bone morphogenetic protein. J. Dent. Res. V. 50. P. 1392
- US Market Overview for Orthopedic Biomaterials 2017 Med-View. электронный доступ: https://www.reportbuyer.com/product/4759849/us-market-overview-for-orthopedic-biomaterials-2017-medview.html
- Van de Putte K.A., Urist M.R. 1965. Osteogenesis in the interior of intramuscular implants of decalcified bone matrix. Clin. Orthop. V. 40. P. 48.
- Wang Y., Newman M.R., Benoit D.S.W. 2018. Development of controlled drug delivery systems for bone fracture-targeted therapeutic delivery: A review. Eur. J. Pharm. Biopharm. V. 127. P. 223.
 - https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.02.023
- Wang X., Xu S., Zhou S., Xu W., Leary M., Choong P., Qian M., Brandt M., Xie Y.M. 2016. Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review. Biomaterials. V. 83. P. 127. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.01.012
- *Wang W., Yeung K.W.K.* 2017. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. Bioact. Mater. V. 2. P. 224.

https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007

Wang Z., Wang Y., Yan J., Zhang K., Lin F., Xiang L., Deng L., Guan Z., Cui W., Zhang H. 2021. Pharmaceutical electrospinning and 3D printing scaffold design for bone regeneration. Adv. Drug. Deliv. Rev. V. 174. P. 504. https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.007 Whitmire R.E., Wilson D.S., Singh A., Levenston M.E., Murthy N., García A.J. 2012. Self-assembling nanoparticles for intra-articular delivery of anti-inflammatory proteins. Biomaterials. V. 33. P. 7665.

https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.06.101

- Xie L., Xu J., Sun X., Li X., Liu K., Liang X., Zhou Z., Zhuang H., Sun K., Wu Y., Gu J., Guo W. 2021. Apatinib plus ifosfamide and etoposide for relapsed or refractory osteosarcoma: A retrospective study in two centres. Oncol. Lett. V. 22. P. 552. https://doi.org/10.3892/ol.2021.12813
- Yadavalli T., Ames J., Agelidis A., Suryawanshi R., Jaishankar D., Hopkins J., Thakkar N., Koujah L., Shukla D. 2019. Drugencapsulated carbon (DECON): A novel platform for enhanced drug delivery. Sci. Adv. V. 5. P. 0780. https://doi.org/10.1126/sciadv.aax0780
- Yan Y., Chen H., Zhang H., Guo C., Yang K., Chen K., Cheng R., Qian N., Sandler N., Zhang Y.S., Shen H., Qi J., Cui W., Deng L. 2019. Vascularized 3D printed scaffolds for promoting bone regeneration. Biomaterials. V. 190. P. 97. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.10.033
- Yang Z., Han J., Li J., Li X., Li Z., Li S. 2009. Incorporation of methotrexate in calcium phosphate cement: behavior and release in vitro and in vivo. Orthopedics. V. 32. P. 27. https://doi.org/10.3928/01477447-20090101-28
- Zeng Y., Hoque J., Varghese S. 2019. Biomaterial-assisted local and systemic delivery of bioactive agents for bone repair. Acta Biomater. V. 93. P. 152. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.01.060
- Zhang W., Shi W., Wu S., Kuss M., Jiang X., Untrauer J.B., Reid S.P., Duan B. 2020. 3D printed composite scaffolds with dual small molecule delivery for mandibular bone regeneration. Biofabrication. V. 12. P. 035020. https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab906e
- Zhang Y., Sun T., Jiang C. 2018. Biomacromolecules as carriers in drug delivery and tissue engineering. Acta Pharm. Sin. B. V. 8. P. 34. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.11.005
- Zhou W., Hao M., Du X., Chen K., Wang G., Yang J. 2014. Advances in targeted therapy for osteosarcoma. Discov. Med.

Scaffolds as Carriers of Drugs and Biomolecules for Bone Tissue Bioengineering

V. 17. P. 301

I. A. Khlusov^{*a*, *b*}, E. D. Porokhova^{*a*, *b*}, E. G. Komarova^{*a*}, E. A. Kazantseva^{*a*, *c*}, Yu. P. Sharkeev^{*a*}, K. A. Yurova^{*d*}, and L. S. Litvinova^{*d*}, *

^aLaboratory of Physics of Nanostructured Biocomposites, Institute of Strength Physics and Materials Science of SB RAS, Tomsk, 634055 Russia

^bMorphology and General Pathology Department, Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia ^cDepartment of Strength and Design, Tomsk State University, Tomsk, 634050 Russia

^dCenter of Immunology and Cell Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, 236041 Russia

*e-mail: larisalitvinova@yandex.ru

The topic of delivery systems for various drugs and biological molecules, including scaffold technologies, is relevant, complex and multifaceted, but is covered fragmentarily in the scientific literature. Many publications did not present the physicochemical properties of carrier materials, the features of their biodegradation, which can affect the release of molecules from the matrix and their pharmacological activity. In other references, the pharmacokinetics of drugs and/or cellular/tissue reactions are poorly described. As a result, disparate information makes it difficult to purpose-fully search for material and does not allow drawing unambiguous conclusions on topical issue. In this regard, on the basis of reviews and original articles, information on the development and functioning of scaffolds as carriers of me-

dicinal and biological molecules was collected and critically comprehended; materials and substances used in delivery systems, as well as cellular and tissue reactions during their employment, are classified. Especial attention in our review is paid to composite scaffolds with a calcium phosphate component being the carriers of various pharmacological agents for effective delivery systems in applications to bone tissue bioengineering.

Keywords: stem and bone cells *in vitro*, *in vivo* bone defects, clinical trials, composite materials, calcium phosphates, medicines, biomolecules, drug delivery