

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353>

Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы

У.Ф. Мухаметов¹, С.В. Люлин³, Д.Ю. Борзунов⁴, И.Ф. Гареев^{2*}, О.А. Бейлерли², Guang Yang⁵

¹ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Медицинский центр «Кармель», Россия, Челябинск

⁴ Уральский государственный медицинский университет, Россия, Екатеринбург

⁵ Первый аффилированный госпиталь Харбинского медицинского университета, Китай, провинция Хэйлунцзян, Харбин

* **Контакты:** Гареев Ильгиз Фанилевич, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Аннотация

Восстановление костных дефектов, вызванных травмой, инфекциями, опухолями или врожденными генетическими нарушениями, является важной проблемой в современной медицине, которая обычно требует использования материалов для костной пластики. При этом аутологичная кость, или аутотрансплантат, по-прежнему считается «золотым стандартом» и наиболее эффективным методом для восстановления костных дефектов и регенерации костной ткани. Однако при всех преимуществах костной аутотрансплантации имеется ряд проблем, связанных с ограниченным объемом донорского материала, болями в зоне забора имплантатов и опасностью возникновения возможных осложнений (несращений, отторжений трансплантатов, инфекции, ятрогенных переломов, тромбозов артериовенозных шунтов при применении микрохирургической техники и т. д.). Поэтому имеется необходимость в разработке улучшенных биоматериалов, которые бы максимально соответствовали характеристикам аутотрансплантатов. В связи с этим наряду с рациональным выбором новых хирургических методик актуальным становится выбор оптимальных имплантационных материалов. Оценка остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств современных остеопластических материалов является одним из направлений исследований по поиску оптимальных имплантов для лечения пациентов с костными дефектами в челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии и травматологии и ортопедии. При этом данные биоматериалы можно комбинировать с аллопластическим материалом, в результате чего может быть разработан имплант, который удовлетворяет требованиям по остеокондукции, остеоиндукции и остеогенезу. Аналитический обзор доступной литературы посвящен современному состоянию проблемы применения аллопластических имплантационных материалов, что, по нашему мнению, может послужить основой для разработки инновационных заменителей костных ауто- и аллотрансплантатов.

Ключевые слова: костная пластика, имплантационные материалы, дефект, остеокондукция, остеоиндукция, остеогенез, биосовместимые материалы

Для цитирования: Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю., Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Yang Guang. Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):343–353. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353>

Мухаметов Урал Фаритович — к.м.н., отделение травматологии и ортопедии

Люлин Сергей Владимирович — д.м.н., отделение хирургии позвоночника и нейрохирургии, orcid.org/0000-0002-2549-1059

Борзунов Дмитрий Юрьевич — д.м.н., профессор, кафедра травматологии и ортопедии, orcid.org/0000-0003-3720-5467

Гареев Ильгиз Фанилевич — Ph.D, Центральная научно-исследовательская лаборатория, orcid.org/0000-0002-4965-0835

Бейлерли Озал Арзуман оглы — Ph.D, Центральная научно-исследовательская лаборатория, orcid.org/0000-0002-6149-5460

Guang Yang — Ph.D, профессор, кафедра нейрохирургии, orcid.org/0000-0002-7173-1914

Alloplastic and Implant Materials for Bone Grafting: a Literature Review

Ural F. Mukhametov — *Cand. Sci. (Med.), Trauma and Orthopaedic Unit*

Sergey V. Lyulin — *Dr. Sci. (Med.), Department of Spine Surgery and Neurosurgery, orcid.org/0000-0002-2549-1059*

Dmitry Y. Borzunov — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Traumatology and Orthopaedics, orcid.org/0000-0003-3720-5467*

Ilgiz F. Gareev — *MD Ph.D., Central Research Laboratory, orcid.org/0000-0002-4965-0835*

Ozal A. Beylerli — *MD Ph.D., Central Research Laboratory, orcid.org/0000-0002-6149-5460*

Guang Yang — *MD Ph.D., Prof., Department of Neurosurgery, orcid.org/0000-0002-7173-1914*

Ural F. Mukhametov¹, Sergey V. Lyulin³, Dmitry Y. Borzunov⁴, Ilgiz F. Gareev^{2}, Ozal A. Beylerli², Guang Yang⁵*

¹ G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Medical Centre “Carmel”, Chelyabinsk, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁵ First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, China

* **Correspondence to:** Ilgiz F. Gareev, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Abstract

Bone reconstruction after trauma, infection, tumour or congenital genetic disorder is an important subject of modern medicine usually relying on bone grafting materials. Autologous bone or autograft is still considered the “gold standard” most effective in bone defect reconstruction and osseous regeneration. Having the advantages of autografting, a series of issues remain related to a limited donor material, painful graft taking and the risk of putative complications (nonunions, graft rejection, infection, iatrogenic fractures, post-microsurgery arteriovenous shunt thrombosis, etc.). Therefore, improved biomaterials are demanded to adequately meet the autograft criteria. Choosing optimal graft materials becomes relevant, aside to the rationale of selecting new surgical techniques. The osteoconductive and osteoinductive property evaluation in modern osteoplastic materials comprises a research avenue into optimal graft development for osseous correction in maxillofacial surgery, neurosurgery, traumatology and orthopaedics. Such biomaterials can be combined with alloplastic grafts to attain the required properties of osteoconduction, osteoinduction and osteogenesis. This analytic literature review focuses on current state-of-the-art in alloplastic grafting that, in our opinion, grounds the progress of auto- and allograft innovative development.

Keywords: bone grafting, implant materials, defect, osteoconduction, osteoinduction, osteogenesis, biocompatible materials

For citation: Mukhametov U.F., Lyulin S.V., Borzunov D.Y., Gareev I.F., Beylerli O.A., Yang G. Alloplastic and implant materials for bone grafting: a literature review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):343–353. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353>

Введение

Восполнение костных дефектов, вызванных травмой, инфекцией, опухолями и врожденными нарушениями, ведущими к аномальному развитию костной ткани, является важной задачей современной челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии, травматологии и ортопедии. Регенерация костной ткани также требуется при восстановлении целостности позвоночника и дефектах, вызванных остеолитом, резорбцией костной ткани по периферии имплантатов [1, 2]. Для ликвидации таких костных дефектов требуется костно-пластический материал.

Применение аутологичной кости, или аутотрансплантата (т.е. получение кости от самих пациентов), до сих пор считается «золотым стандартом» в костно-пластической хирургии и наиболее эффективным методом регенерации кости, поскольку способствует формированию костной ткани на месте дефекта за счет создания матрицы (остеоиндукция) и способности к дифференцировке локальных стволовых клеток в клетки костной ткани (остеоиндукция) без какого-либо связанного иммунного ответа [3, 4]. При аутологичной костной пластике свежая кортикальная или трабекулярная кость или их комбинация пересаживаются из одного участка тела пациента, например гребня подвздошной кости [5]. В то же время аутотрансплантация имеет значительные недостатки, как, например, ограничение запаса костной ткани или болезненность донорского участка в послеоперационном периоде [5]. Эти недостатки можно преодолеть, используя аллотрансплантат, трансплантированную кортикальную/трабекулярную кость или деминерализованный костный матрикс из донорской ткани. Аллогенный костный трансплантат, обычно извлекаемый из отделов таза трупов или из удаленных головок бедренной кости при первичной тотальной замене тазобедренного сустава, обладает остеоиндуктивностью, а при использовании в свежемороженом или деминерализованном виде

имеет ограниченную остеоиндуктивность [5–7]. Один из недостатков, связанных с аллотрансплантацией, — это риск передачи инфекции [7]. Различия в методах подготовки трансплантата приводят к несогласованности, иммунному ответу, переломам и несращению из-за различий в качестве кости у донора и пациента.

Использование аллопластических материалов или синтетических трансплантатов направлено на преодоление недостатков использования аутологичных и аллогенных костных трансплантатов. Натуральная кость служит моделью для разработки аллопластических материалов, которые пытаются имитировать минеральный состав костной ткани или структуру взаимосвязанных стоек губчатой кости. Способность к быстрой васкуляризации (ангиогенез) со стороны костных трансплантатов является важной для быстрого и долгосрочного успешного остеогенеза [8]. Ангиогенез регулируется множеством факторов роста, в частности фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), которые продуцируются воспалительными и мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) [9]. Аллопластические материалы не содержат клеток в трансплантате и обычно нуждаются в большем времени на васкуляризацию и создание матрикса по сравнению с аутогенными трансплантатами губчатой кости [10]. Также существуют различные стратегии добавления остеоиндуктивных свойств к костным заменителям, например путем добавления костных морфогенетических белков (BMPs) или стволовых клеток [11]. Остеоиндукция, по-видимому, оптимизирована в аллопластических материалах, имитирующих не только структуру кости, но и химический состав костной ткани. Аллопластические материалы сочетают в себе остеоиндуктивные и остеоиндуктивные свойства, и есть ряд исследований, показывающих обнадеживающие результаты для их применения в клинической практике [12, 13]. Тем не менее есть другие исследования, клинические и экспериментальные, с противоречивыми результатами. В таблице 1 приведены

| Свойства | Описание |
|----------------|---|
| Остеоиндукция | Это процесс, при котором плюрипотентные мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и остеопрогениторные клетки активируются после воздействия различных молекул с целью дифференцировки в остеообласты. Этот каскад клеточных событий опосредуется рядом факторов роста и дифференцировки, наиболее важные из которых относятся к суперсемейству трансформирующих факторов роста- β (TGF- β), включая костные морфогенетические белки (BMPs) |
| Остеокондукция | Это способность трансплантата благодаря его микроскопическому и/или макроскопическому каркасу (матриксу) способствовать процессу регенерации, усиливая внутреннюю миграцию и сосудистую инфильтрацию клеточных элементов, участвующих в формировании костной ткани (МСК, остеообласты, остеоциты и т. д.), и позволяя индуцировать ангиогенез. Однако остеоиндукция эффективна только в том случае, если и остеоиндуктивные вещества, и остеогенные элементы присутствуют в одной и той же области |
| Остеогенез | Процесс представляет собой фактическое образование новой костной ткани из МСК или остеопрогениторных клеток, происходящих из живых клеток трансплантата (аутотрансплантата) или клеток хозяина. МСК явно играют косвенную роль, поскольку они действуют как источник предшественников остеообластов, которые отвечают за анаболическую часть гомеостатического баланса, а также регулируют остеокластогенез посредством экспрессии рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и системы остеопротегерина (OPG). Различные «наборы» молекулярных медиаторов взаимодействуют с локальными и циркулирующими клетками для координации каскада заживления: эффекторы воспаления (интерлейкин 1 (IL-1) и интерлейкин 6 (IL-6)), митогены (TGF- β , инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), BMP) и ангиогенные факторы (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)) |

Таблица 1. Характеристика свойств костных трансплантатов и их заменителей
Table 1. Bone graft and their substitute properties

характеристики костных трансплантатов и их заменителей [14–17]. Целью данной статьи является обзор различных групп аллопластических материалов с точки зрения их остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств, о которых сообщалось в последнее время.

Свойства идеального материала для костной пластики

Как уже было сказано, текущим «золотым стандартом» восстановления костных дефектов по-прежнему является применение аутологичной кости. Эти трансплантаты, само собой разумеется, гистосовместимы и неиммуногенны и обладают всеми свойствами, необходимыми для восстановления костных дефектов. В частности, аутогенные трансплантаты обладают необходимыми компонентами для достижения остеиндукции, остеогенеза и остеокондукции [3, 4]. Однако аутогенные трансплантаты требуют вторичной хирургической процедуры на месте сбора ткани, что может привести к таким осложнениям, как травма донорского участка, болезненность, деформация и рубцевание [18]. Кроме того, сбор и имплантация аутогенных трансплантатов — дорогостоящая процедура, которая также связана с высокими хирургическими рисками, такими как кровотечение, инфекционные осложнения, тромбоз артериовенозных шунтов. При этом аутогенные трансплантаты могут не подходить для замещения, когда на место дефекта требуется большое количество кости [18]. В лечении пациентов с дефектами черепно-лицевой области аутогенные трансплантаты играют второстепенную роль, поскольку их широко заменяют аллотрансплантаты (например, в США) и ксенотрансплантаты крупного рогатого скота (например, в Европе) [19].

Для выполнения такого рода хирургического вмешательства, как восстановление костных дефектов, необходима пористая структура материала, способная поддерживать образование новых и здоровых трехмерных тканей. Попытки определить идеальный остеозамещающий материал предпринимались уже 30 лет назад [20]. Остеозамещающие материалы должны соответствовать определенным требованиям для достижения своей цели. Во-первых, взаимосвязанная пористость с адекватным размером пор должна обеспечивать диффузию веществ и продуктов жизнедеятельности клеток (продукты обмена) по всему материалу. Обычно минимальный размер пор составляет около 100 мкм. Однако рекомендуется размер пор >300 мкм для обеспечения ангиогенеза и образования новой костной ткани. Второе требование — это поверхность, которая обеспечивает прорастание сосудов, активизацию прикрепления, миграции и пролиферации остеогенных клеток. Третье — это адекватная механическая прочность на сжатие и эластичность, позволяющая поглощать нагрузку от окружающих твердых и мягких тканей в открытых дефектах. Четвертое — это контролируемая биоразлагаемость, которая обеспечивает резорбцию во время процесса ремоделирования тканей, сохраняя при этом объем дефекта для прорастания костной ткани. И последнее требование — достаточная

стабильность размеров, позволяющая адаптировать материал к месту дефекта [21, 22].

Аллопластические материалы для костной пластики

Несмотря на обширные исследования, проведенные за последние десятилетия, в использовании остеозамещающих материалов при восстановлении дефектов костной ткани, ни один из доступных в настоящее время биоматериалов не обладает всеми желательными характеристиками, которые должен иметь идеальный трансплантат: высоким остеиндуктивным и ангиогенным потенциалами, биологической безопасностью, низким уровнем заболеваемости (осложнений) пациентов, высокой стабильностью объема, легкой доступностью на рынке, длительным сроком хранения и разумными производственными затратами. Данные проблемы, связанные с трансплантацией, вызвали интерес к синтетически улучшенным остеозамещающим материалам или аллопластическим материалам. Об этом также свидетельствует рост публикационной активности по данной проблеме [23, 24]. Несовпадение между большим количеством лабораторных исследований новых материалов и небольшим количеством клинических исследований очевидно. В таблице 2 приведены различные группы аллопластических и имплантационных материалов: природные и синтетические биоразлагаемые полимеры, керамика (включая биостекла), металлы и композиты. У всех этих материалов есть как достоинства, так и недостатки [25–30]. Например, кальций-фосфатная керамика, самый популярный имплантационный материал, из-за ее химического сходства с минералами костей обычно имеет хорошую биосовместимость, остеокондуктивность, низкую стоимость и доступность. Однако данный тип биоматериала хрупкий по сравнению с костью, обладает непредсказуемой скоростью биоразлагаемости *in vivo* и имеет ограниченную остеиндуктивность [27].

Имплантационные материалы на основе полимеров

Полимеры представляют собой довольно обширную категорию с уникальными характеристиками (физическими, механическими и химическими), которые отличаются от характеристик других аллопластических материалов. Полимеры, используемые сегодня, можно разделить на природные и синтетические, и они также могут быть разлагаемыми (например, полимер на основе молочной кислоты или сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA)) или неразлагаемыми [25]. К коммерческим аллопластическим материалам на основе полимеров относятся Healos (DePuy Orthopaedics, Inc, Варшава, Индиана, США) — натуральный полимерно-керамический композит, состоящий из коллагеновых волокон, покрытых гидроксипатитом, который показан для спондилодеза; и Cortoss, представляющий собой инъекционный полимерный продукт, предназначенный для участков, несущих нагрузку [31].

| Тип биоматериала | Пример | Преимущества | Недостатки |
|------------------|---|---|---|
| Полимеры | Натуральные Белки: коллаген, фибрин, желатин и фиброин. Полисахариды: гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, целлюлоза, крахмал, альгинат, агароза, хитозан, пуллулан и декстран | Биоразлагаемость, биосовместимость, биоактивность и неограниченный источник (некоторые из их) | Низкая механическая прочность, высокая скорость деградации и большое количество вариаций от партии к партии |
| | Синтетические Полигликолевая кислота (PGA), полимолочная кислота (PLA), поликапролактон (PCL), поли-D, L-лактид-ко-гликолид (PLGA) и поли-(2-гидроксиэтилметакрилат) (pHEMA) | Биоразлагаемость, биосовместимость и универсальность | Низкая механическая прочность, высокая локальная концентрация кислотных продуктов разложения |
| Керамика | Биостекла и стеклокерамика Силикатные биоактивные стекла (45 C5, 13-93) и боратные/боросиликатные биоактивные стекла (13-93B2, 13-93B3, Pyrex®) | Остеоиндуктивность (в зависимости от структурных и химических свойств) | Низкая прочность на излом, ломкость и скорость деградации трудно предсказать |
| | Оксидная керамика Керамический оксид алюминия (Al ₂ O ₃) | Остеоиндуктивность (в зависимости от структурных и химических свойств) | Низкая прочность на излом, ломкость и скорость деградации трудно предсказать |
| | Фосфат кальция (CaP) Кораллин или синтетический гидроксиапатит (HA), силикатзамещенный кораллин, β-трикальций фосфат (β-TCP), дигидрат дикальцийфосфата (DCPD) | Биосовместимость, биоразлагаемость, биоактивность и остеокондуктивность | Низкая прочность на излом, ломкость и скорость деградации трудно предсказать |
| Металлы | Титан и его сплавы, тантал, нержавеющая сталь, магний и его сплавы | Хорошая биосовместимость и отличные механические свойства (высокая прочность и износостойкость, пластичность) | Отсутствие прилегания тканей, коррозия и риск токсичности из-за выделения ионов металлов |
| Композиты | Кальций-фосфатные покрытия на металлах, кораллин/поли- (D, L-лактид) и кораллин/хитозан-желатин | Хорошая биосовместимость и отличные механические свойства (высокая прочность и износостойкость, пластичность) | Отсутствие прилегания тканей, коррозия и риск токсичности из-за выделения ионов металлов |

Таблица 2. Преимущества и недостатки аллопластических и имплантационных материалов для костной пластики, используемых для восстановления и регенерации костной ткани
Table 2. Pros and cons of alloplastic and implantable bone grafts for osseous reconstruction and regeneration

Природные полимеры

Природные полимеры (коллаген, фибрин, желатин, крахмал, гиалуроновая кислота или хитозан) обладают хорошей биосовместимостью и высокой биоразлагаемостью, поскольку они составляют структурный нативный внеклеточный матрикс (ВКМ) тканей. Природные полимеры биоактивны, поскольку они могут взаимодействовать с тканями хозяина [32]. Электроспиннинг природных полимеров для создания аналогов ВКМ является перспективным направлением исследований в области разработки биомиметиков [33].

Коллаген — один из самых перспективных биоматериалов с множеством вариаций биомедицинского применения, такими как системы доставки лекарств (например, наночастицы для доставки генов) и создания биосовместимых матриц для систем культивирования клеток [25]. Доказана остеокондуктивность коллагеновых каркасов: анионные коллагеновые матрицы способны восстанавливать костную ткань в месте дефекта *in vivo*, таким образом демонстрируя формирование новой костной ткани [34]. Однако об остеиндуктивности коллагена или других природных полимеров еще не сообщалось. Большим недостатком природных полимеров является недостаточная механическая прочность и высокие показатели деградации. Таким образом, они часто используются в композитах

или химически модифицированы для улучшения механических свойств и скорости деградации [25, 32].

Синтетические полимеры

Синтетические полимеры обладают большой универсальностью, поскольку могут иметь пористость, размер пор >300 мкм, биоразлагаемость, и т.д. [32]. Чаще всего используются α-гидроксикислоты, такие как полигликолевая кислота (PGA) и полимолочная кислота (PLA), и поликапролактон (PCL) [32, 33]. Продуктами распада этих полимеров являются гликолевая кислота и молочная кислота, которые естественным образом содержатся в организме человека и поэтому удаляются естественными путями метаболизма. Использование PLGA, который представляет собой сополимер, образованный PLA и PGA, для регенерации костной ткани широко изучено и одобрено для клинического использования Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [35]. Основным недостатком синтетических полимеров являются их плохие механические свойства, даже когда они имеют форму стержней или сплошных винтов. Другой потенциальный недостаток — высокие локальные концентрации кислотных продуктов деградации, которые могут влиять на дифференцировку клеток на каркасах *in vitro* и могут вызвать воспалительную реакцию *in vivo* [36].

На сегодняшний день существует единственный синтетический полимер, показавший хорошие результаты в плане остеоиндуктивности, — это поли-гидроксиэтилметакрилат, или поли-НЭМА [37]. Об образовании подкожной кости при имплантации поли-НЭМА свиньям сообщили Винтер и Симпсон еще в 1969 году. Годом позже Винтер описал такой же остеоиндуктивный эффект поли-НЭМА, подкожно имплантированной крысам [37, 38]. Интересно, что в обоих случаях поли-НЭМА кальцинировалась после имплантации, но до того, как можно было бы идентифицировать какую-либо дифференцировку клеток.

Имплантационные материалы на основе керамики

Аллопластические материалы на основе керамики в основном синтезируются с помощью процесса с контролируемой температурой, известного как «спекание», которое дает возможность изменять структуру, пористость и способность к биологической деградации [33]. Кроме того, керамика может минимизировать риск заражения и передачи инфекций, а также увеличить срок хранения и доступность имплантируемых биоматериалов. Однако по сравнению с тем же аллотрансплантатом гребня подвздошной кости керамика более хрупкая, существует возможность возникновения нестабильности кортикальных имплантатов, а также имеет низкую прочность на сжатие [39]. Материалы на основе кальция, такие как фосфат кальция (СаР), трикальцийфосфат, сульфат кальция, кораллин или синтетический гидроксипатит (НА), кремнийзамещенный фосфат кальция и биостекла, в основном используются в качестве остеозамещающих материалов с остеокондуктивными свойствами [29]. Хотя пористость керамики может способствовать адгезии, пролиферации и дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в остеобласты, однако высокая степень пористости керамики ограничивает механическую прочность и скорость резорбции. В последнее время применение керамики и связанных с ней каркасов увеличилось при хирургических вмешательствах на позвоночнике, и, в частности, они используются в качестве удлинителя костного трансплантата при артродезе поясничного отдела позвоночника, что приводит к увеличению скорости спондилодеза на 86,4 % [40]. Кроме того, НА является наиболее распространенным аллопластическим материалом на основе керамики, которая может служить отличным переносчиком остеогенных клеток и факторов роста и способствовать восстановлению и регенерации костной ткани [41]. Таким образом, в присутствии подходящего фактора роста НА также может играть как остеокондуктивную, так и остеиндуктивную роль во время восстановления дефектов костной ткани.

Фосфат кальция (СаР)

Кальций-фосфатная керамика напоминает биоминералы, где СаР естественным образом находится в организме в составе костей или зубов. Основными свойствами,

которыми обладает СаР, являются превосходная биосовместимость, биоразлагаемость и остеокондуктивность [42]. Было показано, что материалы СаР способны образовывать биоактивный слой апатита на своих поверхностях, тем самым улучшая остеointegrацию [43]. Другой причиной хорошей остеointegrации, продемонстрированной этими материалами *in vivo*, является то, что природные цитокины и адгезивные белки, такие как фибронектин, способны связываться с материалами СаР [43]. Белки и цитокины адсорбируются на поверхности каркаса и обеспечивают матрицу для прикрепления клеток. Как правило, материалы СаР не обладают свойством остеиндуктивности, поскольку они не могут образовывать кость *de novo*. Однако Zhang и др. в своем исследовании продемонстрировали, что процесс формирования новой костной ткани был активирован за счет совместного использования НА с размером пор 75–550 мкм и пористостью 60 % [44]. Химический состав также влияет на остеиндуктивность кальций-фосфатной керамики. Coathup и др. показали, что замещение силиката может увеличивать остеиндукцию, в то время как Wang и др. совсем недавно сообщили, что фазовый состав кальций-фосфатной керамики может регулировать количество остеиндуктивных факторов в локальном микроокружении имплантата [45, 46]. Стронций — микроэлемент в организме человека, представляющий особый интерес при лечении остеопороза, демонстрирует роль как в стимуляции остеогенеза, так и в снижении резорбции кости, что привлекло большое внимание исследователей к созданию стронцийзамещенной кальций-фосфатной керамики [47, 48]. В исследованиях *in vivo* стронцийзамещенная кальций-фосфатная керамика показала хороший результат в плане формирования новой костной ткани на участках костных дефектов, по сравнению с не замещенными стронцием контрольными образцами из кальций-фосфатной керамики [47, 48]. Однако влияет ли замещение стронция на остеиндуктивность или нет, до сих пор не сообщалось.

Биостекла и стеклокерамика

Несмотря на свою хрупкость, биостекла и стеклокерамика обладают уникальными свойствами. Они поддаются биологической деградации, и скорость их деградации можно контролировать. По мере деградации они высвобождают ионы, которые могут способствовать остеогенезу и ангиогенезу. Что еще более важно, они превращаются в биологически активный НА, который прочно связывается как с твердыми, так и с мягкими тканями [29, 32]. Биостекла имеют аморфную структуру, а стеклокерамика — кристаллизованную. Существует соотношение между механической прочностью и биоактивностью. Хотя стеклокерамика механически прочнее, но она обладает значительно меньшей биологической активностью по сравнению с аморфными биостеклами. Таким образом, аморфные биостекла еще называют биоактивными стеклами [49]. Наиболее часто используемым является «Биостекло» 45S5 с составом 24,5 % СаО, 45 % SiO₂, 6 % P₂O₅ и 24,5 %

Na_2O [50]. Биостекло 45S5 обеспечивает прочную связь с окружающими тканями и продемонстрировало остеогенные свойства, что делает его биоматериалом класса А (см. главу «Керамический оксид алюминия (Al_2O_3)») [50]. Однако биостекла, производные 45S5, обладают плохими механическими свойствами при использовании в качестве трехмерных остеозамещающих материалов: биостекло 45S5 имеет тенденцию кристаллизоваться во время процедур нагрева при изготовлении трехмерных каркасов. Как следствие, стабильность снижается, что делает трехмерные каркасы хрупкими [51–53]. Другое ограничение биостекла 45S5, особенно при использовании в экспериментальных условиях *in vitro*, вызвано высоким содержанием Na_2O в его составе [54]. При контакте с (телесными) жидкостями Na_2O растворяется, вызывая высвобождение ионов натрия (Na^+) с последующим сильным повышением pH, которое может быть вредным для клеток [54]. Хотя функция остеобластов стимулируется слабощелочной средой, функция остеокластов уменьшается в щелочной среде [55]. Поскольку остеокласты имеют определенное значение на ранних этапах регенерации кости, повышение pH, вызванное биостеклом 45S5, может ограничивать начальные этапы регенерации костной ткани, особенно при использовании «чистых» каркасов 45S5 [56]. Таким образом, перед использованием биостекла, особенно 45S5, необходимы периоды предварительной обработки, чтобы уменьшить первоначальное «взрывное» высвобождение Na^+ , приводящее к резкому увеличению pH [54, 56]. Единственное биостекло, которое на сегодняшний день демонстрирует остеоиндуктивность, — это Ругех®, который еще в 1960 году, как было показано, формирует костную ткань через 60 дней после подкожной ее имплантации у крыс. Гистологический анализ также показал наличие хряща и кроветворной ткани вместе с костной тканью внутри стеклянных пробирок Ругех® [57].

Керамический оксид алюминия (Al_2O_3)

Оксид алюминия (Al_2O_3) обладает такими преимуществами, как высокая температура плавления, твердость и прочность, износостойкость и химическая стабильность. Поликристаллический Al_2O_3 относительно недорог и является одним из наиболее распространенных видов керамики, используемых в качестве огнеупорного материала, электрических изоляторов, износостойких механических элементов и т. д. [58, 59]. Кроме того, Al_2O_3 демонстрирует биосовместимость и используется в медицине для имплантатов, в том числе в восстановлении костной ткани [60]. При этом износостойкость и физико-механические параметры аллопластических материалов на основе керамики в некоторых случаях не соответствуют нормативным требованиям. Следовательно, керамику нельзя использовать в имплантатах, выдерживающих высокие механические нагрузки. В таких случаях успешно применяется керамика на основе Al_2O_3 [60].

Одной из важнейших проблем в технологии медицинского применения Al_2O_3 является чистота исходного

| Технические характеристики | ISO 6474–1 (2016) |
|---|---------------------------|
| Содержание оксида алюминия (Al_2O_3) (мас. %) | ≥99,7 % |
| Плотность | ≥3,94 г/см ³ |
| Прочность на изгиб | ≥500 МПа |
| Модуль Юнга | ≥380 ГПа |
| Вязкость разрушения (KIC) | ≥2,5 МПа×м ^{1/2} |
| Средний размер зерна | ≥2,5 мкм ± 25 % |
| Меры микротвердости Виккерса (по шкале HV1) | ≥18 ГПа |

Таблица 3. Сравнение технических характеристик по стандарту ISO 6474–1 керамики на основе оксида алюминия (Al_2O_3)
Table 3. ISO 6474–1 comparative specification of aluminium oxide (Al_2O_3) ceramics

материала. Кроме того, для получения изделий, выдерживающих высокие нагрузки, необходимо соблюдать ряд параметров, таких как способность спекаться до нулевой открытой пористости без существенной рекристаллизации. Свойства биоактивных и биоинертных материалов на основе Al_2O_3 особой чистоты, используемых в качестве остеозамещающих материалов, должны соответствовать требованиям международного стандарта ISO 6474 (табл. 3) [58, 59]. Этот стандарт делит все материалы на основе Al_2O_3 на два класса: А и В. Материалы класса А используются для имплантатов, выдерживающих значительные нагрузки (например, несущая поверхность сустава) [60]. Материалы класса В предназначены для имплантатов, не подвергающихся большим нагрузкам (например, в стоматологии) [61]. Установлено, что оксидные керамические материалы, не содержащие модифицирующих добавок, обладают низкоуровневыми свойствами, трудно контролируемой микроструктурой и низкой плотностью. Известно множество добавок, положительно влияющих на спекание [58]. Однако указанный стандарт ISO 6474 предъявляет дополнительные требования к добавкам, используемым при производстве имплантационных материалов на основе керамики, в том числе Al_2O_3 .

Металлы

Титан и его сплавы, пористый тантал или трабекулярный металл, магний и его сплавы, обладают превосходными механическими свойствами, что делает их идеальными кандидатами в применении в качестве остеозамещающих материалов в травматологии и ортопедии. Исследования пористых металлов ведутся очень активно, поскольку они обеспечивают возможность прорастания костной ткани, что приводит к ранней интеграции имплантата [32, 33]. Эти металлы морфологически и механически похожи на губчатую кость, а их недостатки включают отсутствие сцепления с окружающей тканью, что может привести к расшатыванию имплантата с последующим повторением хирургического вмешательства по его удалению, а также риск токсичности из-за накопления ионов металлов в результате

коррозии, которая увеличивается из-за большой площади поверхности, связанной с пористостью [62].

Титан и его сплавы

Из-за их биосовместимости, прочности, легкости и высокой устойчивости к коррозии, титан и его сплавы являются имплантационными материалами, которые чаще всего используются в биомедицине [63]. Биосовместимость титановых материалов основана на тонком слое диоксида титана (TiO_2), сформированном на поверхности объемного материала. Титан — очень реактивный элемент даже при комнатной температуре. Поэтому на недавно отполированной титановой поверхности будет тонкий слой TiO_2 . Покрытие титановых имплантатов TiO_2 улучшает адгезию и остеоинтеграцию клеток [63, 64]. Остеоиндуктивность титана была продемонстрирована во множестве исследовательских работ *in vivo*, одной из них является работа Fujibayashi и др., когда авторы имплантировали четыре различных типа титановых имплантатов в мышцы спины взрослых собак породы гончая [65]. Данная работа включала пористые блоки и цилиндры из волоконной сетки, которые подвергались химической обработке (погружение в водный 5-М раствор NaOH при 60 °C до 24 ч) с последующей термической обработкой (нагрев до 600 °C со скоростью 5 °C/мин, выдержка при 600 °C в течение 1 ч, а затем охлаждение до естественной скорости печи) для создания биоактивной поверхности, состоящей из микропор. При этом необработанные имплантаты имели гладкую поверхность. Формирование кости было продемонстрировано только на обработанных пористых блоках после 12 месяцев имплантации, и было замечено, что оно появляется внутри пор и распространяется по всей пористой сети. К тому же только обработанные имплантаты показали формирование слоя апатита *in vitro*. Авторы пришли к выводу, что сложная взаимосвязанная макропористая структура пористых блоков, трехмерная микропористая структура поверхности и концентрация ионов кальция (Ca^{2+}) и фосфора (P^+) сыграли важную роль в проявленной остеоиндуктивности титановых имплантов.

Пористый тантал, или трабекулярный металл

Трабекулярный металл — высокопористый (пористость 80 %) биоматериал из пористого тантала со структурным и механическим сходством с трабекулярной костью, который был одобрен FDA в использовании подготовки вертлужных чашек с 1997 года [33]. Потенциал врастания этого материала был продемонстрирован и был использован в первичных и ревизионных компонентах имплантатов для тотальной артропластики тазобедренного сустава с отличными ранними клиническими результатами [66]. Хотя об остеоиндуктивности танталовых материалов еще не сообщалось, Wang и др. показали, что путем модификации поверхности тантала пленкой нанотрубок из оксида тантала (Ta_2O_5) происходит улучшение антикоррозионных свойств, биосовместимости и остеоиндуктивного потенциала чистого тантала *in vitro* и *in vivo* [67].

Магний и его сплавы

В последнее время большой интерес вызвало использование магния и его сплавов для создания имплантационных материалов [68]. Характерными свойствами данных биоматериалов является то, что они обладают модулем продольной упругости (модуль Юнга) (41–45 ГПа), приближенным к модулю упругости и твердости кортикальной костной ткани (12–18 ГПа), с хорошей биосовместимостью и биоразлагаемостью [68]. Поскольку магний является одним из известных замещающих ионов (Mg^{2+}) в костных минералах, высвобождение Mg^{2+} из этих материалов может способствовать прикреплению, пролиферации и миграции клеток костной ткани. Несколько исследований *in vivo* показали, что материалы на основе магния способствуют остеоиндукции, остеокондукции и остеогенезу при имплантации в участки дефекта костей [69, 70]. Однако использование материалов на основе магния и его сплавов для образования костной ткани предстоит еще изучить.

Композиты

Каждый отдельный имплантационный материал, обсуждаемый в данной статье, имеет свои преимущества и недостатки при стимуляции регенерации и восстановления костной ткани, которые возможно преодолеть путем комбинирования различных материалов. Например, Kasuga и др. изготовили композит, состоящий из синтетического полимера PLA и карбоната кальция [71]. Полученный композит имел довольно хорошую прочность и показал улучшенный модуль продольной упругости по сравнению с применением только PLA. Более того, композит был способен образовывать на своей поверхности костеподобный слой апатита при замачивании в модельной биологической жидкости человека, тем самым проявляя биоактивный и остеоиндуктивный потенциал. Было показано, что композиты PLGA/HA являются остеоиндуктивными каркасами на основе фибрина со встроенными нанокристаллическими HA (нано-HA), поддерживающими формирование кости при использовании в модели дефекта свода черепа у мышей [72]. Также соединение трех природных полимеров (желатина, гиалуроновой кислоты и альгината) в трехмерный пористый композитный матрикс, синтезированный сублимационной сушкой с последующим ионным сшиванием с CaCl_2 , показало высокую несущую способность без деформации материала [73].

Известно, что некоторые аллопластические материалы демонстрируют остеоиндуктивность и остеоиндуктивность на основе керамики, когда они имеют определенный химический состав, микроструктуру и характеристики поверхности. Было разработано несколько стратегий для создания композитных материалов с потенциальной остеоиндуктивностью [32, 33]. Биостекла обладают остеоиндуктивным действием и демонстрируют образование карбонат-замещенного гидроксипатитоподобного (HCA) слоя на своей поверхности как *in vitro*, так и *in vivo*, обеспечивая прочную связь

между костью и окружающими тканями [74]. Кроме того, доказано, что биостекла стимулируют ангиогенную и остеогенную дифференцировку стволовых клеток путем высвобождения биоактивных ионов [53]. Следовательно, можно адаптировать свойства биостекол в композициях к конкретным нуждам: например, бор может быть добавлен в биостекла для улучшения ангиогенных свойств [75]. Также создание композитов на основе биостекол и кальций-фосфатной керамики может продемонстрировать улучшенные остеогенные свойства и позволить устранить недостатки в использовании их по отдельности [76].

Заключение

В мире существует множество коммерчески доступных продуктов для костной пластики. Однако нет четкого консенсуса относительно подходящих продуктов, включая аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики в различных клинических случаях. Одними из преимуществ имплантационных материалов являются стандартизованное качество продукции и отсутствие риска инфекционных осложнений по сравнению с теми же ауто- и аллогенными костными трансплантатами. Поскольку аллопластические имплантационные материалы обладают слабыми способностями к регенерации, они часто применяются в комбинации с факторами роста и/или трансплантациями клеток. Основные преимущества аллопластических материалов заключаются в их биологической стабильности и поддержании объема, что делает возможной инфильтрацию клетками и ремоделирование (перестройку) костной ткани. Аллопластические материалы имеют возможность видоизменять свои остеоиндуктивные и остеокондуктивные возможности, которые зависят от их состава и методов производства, а также от их механических свойств, кристаллических структур, размеров пор, пористости и скорости резорбции.

Однако возникает вопрос, следует ли вообще называть образование ectopic костной пластики аллопластическими материалами остеиндукцией, или нужно предложить новый термин для названия этого явления. Поскольку конечный результат одинаков для обоих процессов, ectopic образования кости, мы полагаем, что при описании остеиндукции биоматериалами следует использовать более описательные выражения, такие как «ограниченная остеиндукция». К тому же имеется ограниченная информация об эффективности и безопасности аллопластических материалов, разрешенных для использования в клинической практике. Необходимы дальнейшие исследования (например, хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования) для оценки клинической эффективности данных биоматериалов для костной пластики. В конце концов, в ближайшем будущем аллопластические материалы в качестве остеозамещения с высокой безопасностью и стандартизованным качеством могут быть лучшим выбором вместо ауто- и аллотрансплантатов, демонстрируя надежную остеокондуктивную и остеиндуктивную способность.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Busch A., Wegner A., Haversath M., Jäger M. Bone substitutes in orthopaedic surgery: current status and future perspectives. *Z Orthop Unfall.* 2021;159(3):304–13. DOI: 10.1055/a-1073-8473
- 2 Kofina V., Demirel M., Erdal B.S., Eubank T.D., Tatakis D.N., et al. Bone grafting history affects soft tissue healing following implant placement. *J Periodontol.* 2021;92(2):234–43. DOI: 10.1002/JPER.19-0709
- 3 Villatte G., Martins A., Erivan R., Pereira B., Descamps S., Boisgard S. Use of allograft to reconstruct anterior bony glenoid defect in chronic glenohumeral instability: a systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2020;140(10):1475–85. DOI: 10.1007/s00402-020-03511-6
- 4 Burnier M., Nguyen N.T.V., Morrey M.E., O'Driscoll S.W., Sanchez-Sotelo J. Revision elbow arthroplasty using a proximal ulnar allograft with allograft triceps for combined ulnar bone loss and triceps insufficiency. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(22):2001–7. DOI: 10.2106/JBJS.20.00414
- 5 Schmidt A.H. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury.* 2021;52(Suppl. 2):S18–22. DOI: 10.1016/j.injury.2021.01.043
- 6 Coyac B.R., Sun Q., Leahy B., Salvi G., Yuan X., Brunski J.B., et al. Optimizing autologous bone contribution to implant osseointegration. *J Periodontol.* 2020;91(12):1632–44. DOI: 10.1002/JPER.19-0524
- 7 Ek E.T., Johnson P.R., Bohan C.M., Padmasekara G. Autologous bone grafting and double screw fixation for unstable scaphoid nonunions with cavitory bone loss. *J Hand Surg Eur Vol.* 2021;46(2):205–6. DOI: 10.1177/1753193420946656
- 8 Filipowska J., Tomaszewski K.A., Niedźwiedzki Ł., Walocha J.A., Niedźwiedzki T. The role of vasculature in bone development, regeneration and proper systemic functioning. *Angiogenesis.* 2017;20(3):291–302. DOI: 10.1007/s10456-017-9541-1
- 9 Diomedea F., Marconi G.D., Fonticoli L., Pizzicanella J., Merciaro I., Bramanti P., et al. Functional relationship between osteogenesis and angiogenesis in tissue regeneration. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3242. DOI: 10.3390/ijms21093242
- 10 Haugen H.J., Lyngstadaas S.P., Rossi F., Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol.* 2019;46(Suppl. 21):92–102. DOI: 10.1111/jcpe.13058
- 11 Misch C.M. Bone augmentation using allogeneic bone blocks with recombinant bone morphogenetic protein-2. *Implant Dent.* 2017;26(6):826–31. DOI: 10.1097/ID.0000000000000693
- 12 Canullo L., Genova T., Rakic M., Sculean A., Miron R., Muzzi M., et al. Effects of argon plasma treatment on the osteoconductivity of bone grafting materials. *Clin Oral Investig.* 2020;24(8):2611–23. DOI: 10.1007/s00784-019-03119-0
- 13 Baldwin P., Li D.J., Auston D.A., Mir H.S., Yoon R.S., Koval K.J. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery. *J Orthop Trauma.* 2019;33(4):203–13. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001420
- 14 Lobb D.C., DeGeorge B.R. Jr, Chhabra A.B. Bone graft substitutes: current concepts and future expectations. *J Hand Surg Am.* 2019;44(6):497–505.e2. DOI: 10.1016/j.jhssa.2018.10.032
- 15 Sohn H.S., Oh J.K. Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries. *Biomater Res.* 2019;23:9. DOI: 10.1186/s40824-019-0157-y
- 16 Epple C., Haumer A., Ismail T., Lunger A., Scherberich A., Schaefer D.J., et al. Prefabrication of a large pedicled bone graft by engineering the germ for de novo vascularization and osteoinduction. *Biomaterials.* 2019;192:118–27. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.11.008
- 17 Calcei J.G., Rodeo S.A. Orthobiologics for bone healing. *Clin Sports Med.* 2019;38(1):79–95. DOI: 10.1016/j.csm.2018.08.005
- 18 Niederauer G.G., Lee D.R., Sankaran S. Bone grafting in arthroscopy and sports medicine. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2006;14(3):163–8. DOI: 10.1097/00132585-200609000-00008
- 19 Grambart S.T., Anderson D.S., Anderson T.D. Bone grafting options. *Clin Podiatr Med Surg.* 2020;37(3):593–600. DOI: 10.1016/j.cpm.2020.03.012
- 20 Golubovskiy J.L., Ejikeme T., Winkelman R., Steinmetz M.P. Osteobiologics. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2021;21(Suppl 1):S2–9. DOI: 10.1093/ons/opaa383

- 21 Zhao H., Liang G., Liang W., Li Q., Huang B., Li A., et al. In vitro and in vivo evaluation of the pH-neutral bioactive glass as high performance bone grafts. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;116:111249. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111249
- 22 Hosseini F.S., Nair L.S., Laurencin C.T. Inductive materials for regenerative engineering. *J Dent Res.* 2021;100(10):1011–9. DOI: 10.1177/00220345211010436
- 23 Nunziato C., Williams J., Williams R. Synthetic bone graft substitute for treatment of unicameral bone cysts. *J Pediatr Orthop.* 2021;41(1):e60–6. DOI: 10.1097/BPO.0000000000001680
- 24 Cakir T., Yolac S. Synthetic bone graft versus autograft obtained from the spinous process in posterior lumbar interbody fusion. *Turk Neurosurg.* 2021;31(2):199–205. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.29765-20.2
- 25 Arif U., Haider S., Haider A., Khan N., Alghyamah A.A., Jamila N., et al. Biocompatible polymers and their potential biomedical applications: a review. *Curr Pharm Des.* 2019;25(34):3608–19. DOI: 10.2174/1381612825999191011105148
- 26 Li H., Ma T., Zhang M., Zhu J., Liu J., Tan F. Fabrication of sulfonated poly(ethylene glycol)-diacrylate hydrogel as a bone grafting scaffold. *J Mater Sci Mater Med.* 2018;29(12):187. DOI: 10.1007/s10856-018-6199-1
- 27 Boulter J.M., Pilet P., Gauthier O., Verron E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: A review of biological response. *Acta Biomater.* 2017;53:1–12. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.01.076
- 28 Trombetta R., Inzana J.A., Schwarz E.M., Kates S.L., Awad H.A. 3D Printing of calcium phosphate ceramics for bone tissue engineering and drug delivery. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(1):23–44. DOI: 10.1007/s10439-016-1678-3
- 29 Blank A., Riesgo A., Gitelis S., Rapp T. Bone grafts, substitutes, and augments in benign orthopaedic conditions current concepts. *Bull Hosp Jt Dis (2013).* 2017;75(2):119–27. PMID: 28583058
- 30 Brett E., Flacco J., Blackshear C., Longaker M.T., Wan D.C. Biomimetics of bone implants: the regenerative road. *Biores Open Access.* 2017;6(1):1–6. DOI: 10.1089/biores.2016.0044
- 31 Fukuba S., Okada M., Nohara K., Iwata T. Alloplastic bone substitutes for periodontal and bone regeneration in dentistry: current status and prospects. *Materials (Basel).* 2021;14(5):1096. DOI: 10.3390/ma14051096
- 32 Battafarano G., Rossi M., De Martino V., Marampon F., Borro L., Secinaro A., et al. Strategies for bone regeneration: from graft to tissue engineering. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1128. DOI: 10.3390/ijms22031128
- 33 Zhao R., Yang R., Cooper P.R., Khurshid Z., Shavandi A., Ratnayake J. Bone grafts and substitutes in dentistry: a review of current trends and developments. *Molecules.* 2021;26(10):3007. DOI: 10.3390/molecules26103007
- 34 Gao C., Qiu Z.Y., Hou J.W., Tian W., Kou J.M., Wang X. Clinical observation of mineralized collagen bone grafting after curettage of benign bone tumors. *Regen Biomater.* 2020;7(6):567–75. DOI: 10.1093/rb/rbaa031
- 35 Jang H.Y., Shin J.Y., Oh S.H., Byun J.H., Lee J.H. PCL/HA hybrid microspheres for effective osteogenic differentiation and bone regeneration. *ACS Biomater Sci Eng.* 2020;6(9):5172–80. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00550
- 36 Li G., Zhao M., Xu F., Yang B., Li X., Meng X., et al. Synthesis and biological application of polylactic acid. *Molecules.* 2020;25(21):5023. DOI: 10.3390/molecules25215023
- 37 Winter G.D., Simpson B.J. Heterotopic bone formed in a synthetic sponge in the skin of young pigs. *Nature.* 1969;223(5201):88–90. DOI: 10.1038/223088a0
- 38 Winter G.D. Heterotopic bone formation in a synthetic sponge. *Proc R Soc Med.* 1970;63(11 Part 1):1111–5. PMID: 5484927
- 39 Guzzo C.M., Nychka J.A. Bone “spackling” paste: Mechanical properties and in vitro response of a porous ceramic composite bone tissue scaffold. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020;112:103958. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2020.103958
- 40 Panseri S., Montesi M., Hautcoeur D., Dozio S.M., Chamary S., De Barra E., et al. Bone-like ceramic scaffolds designed with bioinspired porosity induce a different stem cell response. *J Mater Sci Mater Med.* 2021;32(1):3. DOI: 10.1007/s10856-020-06486-3
- 41 Wu K., Chen Y.C., Lin S.M., Chang C.H. In vitro and in vivo effectiveness of a novel injectable calcitonin-loaded collagen/ceramic bone substitute. *J Biomater Appl.* 2021;35(10):1355–65. DOI: 10.1177/0885328221989984
- 42 Kargoza S., Singh R.K., Kim H.W., Baino F. “Hard” ceramics for “Soft” tissue engineering: Paradox or opportunity? *Acta Biomater.* 2020;115:1–28. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.08.014
- 43 Dee P., You H.Y., Teoh S.H., Le Ferrand H. Bioinspired approaches to toughen calcium phosphate-based ceramics for bone repair. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020;112:104078. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2020.104078
- 44 Zhang X., Zhou P., Chen W., Wu C. A study of hydroxyapatite ceramics and its osteogenesis. In: Ravaglioli Krajewski A., editors. *Bioceramics and the human body.* London: Elsevier Applied Science;1991. P. 408–16.
- 45 Coathup M.J., Hing K.A., Samizadeh S., Chan O., Fang Y.S., Campion C., et al. Effect of increased strut porosity of calcium phosphate bone graft substitute biomaterials on osteoinduction. *J Biomed Mater Res A.* 2012;100(6):1550–5. DOI: 10.1002/jbm.a.34094
- 46 Wang J., Chen Y., Zhu X., Yuan T., Tan Y., Fan Y., et al. Effect of phase composition on protein adsorption and osteoinduction of porous calcium phosphate ceramics in mice. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(12):4234–43. DOI: 10.1002/jbm.a.35102
- 47 Wan B., Wang R., Sun Y., Cao J., Wang H., Guo J., et al. Building osteogenic microenvironments with strontium-substituted calcium phosphate ceramics. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:591467. DOI: 10.3389/fbioe.2020.591467
- 48 Tovani C.B., Oliveira T.M., Soares M.P.R., Nassif N., Fukada S.Y., Ciancaglini P., et al. Strontium calcium phosphate nanotubes as bioinspired building blocks for bone regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020;12(39):43422–34. DOI: 10.1021/acscami.0c12434
- 49 Wang W., Yeung K.W.K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater.* 2017;2(4):224–47. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007
- 50 Rizwan M., Hamdi M., Basirun W.J. Bioglass 45S5-based composites for bone tissue engineering and functional applications. *J Biomed Mater Res A.* 2017;105(11):3197–223. DOI: 10.1002/jbm.a.36156
- 51 Kang J.H., Jang K.J., Sakthiabirami K., Oh G.J., Jang J.G., Park C., et al. Fabrication and characterization of 45S5 bioactive glass/thermoplastic composite scaffold by ceramic injection printer. *J Nanosci Nanotechnol.* 2020;20(9):5520–4. DOI: 10.1166/jnn.2020.17670
- 52 Golovchak R., Brennan C., Fletcher J., Ignatova T., Jain H. Dynamics of structural relaxation in bioactive 45S5 glass. *J Phys Condens Matter.* 2020;32(29):295401. DOI: 10.1088/1361-648X/ab80f3
- 53 Baino F., Fiume E. Elastic mechanical properties of 45s5-based bioactive glass-ceramic scaffolds. *Materials (Basel).* 2019;12(19):3244. DOI: 10.3390/ma12193244
- 54 Begum S., Johnson W.E., Worthington T., Martin R.A. The influence of pH and fluid dynamics on the antibacterial efficacy of 45S5 Bioglass. *Biomed Mater.* 2016;11(1):015006. DOI: 10.1088/1748-6041/11/1/015006
- 55 Bauer J., Silva E Silva A., Carvalho E.M., Ferreira P.V.C., Carvalho C.N., Manso A.P., et al. Dentin pretreatment with 45S5 and niobophosphate bioactive glass: Effects on pH, antibacterial, mechanical properties of the interface and microtensile bond strength. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2019;90:374–80. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2018.10.029
- 56 Zhao H., Liang G., Liang W., Li Q., Huang B., Li A., et al. In vitro and in vivo evaluation of the pH-neutral bioactive glass as high performance bone grafts. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;116:111249. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111249
- 57 Selye H., Lemire Y., Bajusz E. Induction of bone, cartilage and hemopoietic tissue by subcutaneously implanted tissue diaphragms. *Wilhelm Roux Arch Entwickl Mech Org.* 1960;151(5):572–85. DOI: 10.1007/BF00577813
- 58 Liu D., Zhu H., Zhao J., Pan L., Dai P., Gu X., et al. Synthesis of mesoporous gamma-Al₂O₃ with spongy structure: in-situ conversion of metal-organic frameworks and improved performance as catalyst support in hydrodesulfurization. *Materials (Basel).* 2018;11(7):1067. DOI: 10.3390/ma11071067
- 59 Denes E., Barrière G., Poli E., Lévêque G. Alumina biocompatibility. *J Long Term Eff Med Implants.* 2018;28(1):9–13. DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2018025635
- 60 Naga S.M., El-Kady A.M., El-Maghraby H.F., Awaad M., Detsch R., Boccaccini A.R. Novel porous Al₂O₃-SiO₂-TiO₂ bone grafting materials: formation and characterization. *J Biomater Appl.* 2014;28(6):813–24. DOI: 10.1177/0885328213483634
- 61 Byeon S.M., Lee M.H., Bae T.S. Shear bond strength of Al₂O₃ sand-blasted Y-TZP ceramic to the orthodontic metal bracket. *Materials (Basel).* 2017;10(2):148. DOI: 10.3390/ma10020148
- 62 Shah A.M., Jung H., Skirboll S. Materials used in cranioplasty: a history and analysis. *Neurosurg Focus.* 2014;36(4):E19. DOI: 10.3171/2014.2.FOCUS13561
- 63 Xie Y., Li S., Zhang T., Wang C., Cai X. Titanium mesh for bone augmentation in oral implantology: current application and progress. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):37. DOI: 10.1038/s41368-020-00107-z

- 64 Herford A.S., Lowe I., Jung P. Titanium mesh grafting combined with recombinant human bone morphogenetic protein 2 for alveolar reconstruction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31(2):309–15. DOI: 10.1016/j.coms.2018.12.007
- 65 Fujibayashi S., Neo M., Kim H.M., Kokubo T., Nakamura T. Osteoinduction of porous bioactive titanium metal. *Biomaterials.* 2004;25(3):443–50. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00551-9
- 66 Han Q., Wang C., Chen H., Zhao X., Wang J. Porous tantalum and titanium in orthopedics: a review. *ACS Biomater Sci Eng.* 2019;5(11):5798–824. DOI: 10.1021/acsbomaterials.9b00493
- 67 Wang N., Li H., Wang J., Chen S., Ma Y., Zhang Z. Study on the anti-corrosion, biocompatibility, and osteoinductivity of tantalum decorated with tantalum oxide nanotubes array films. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2012;4(9):4516–23. DOI: 10.1021/am300727v
- 68 Ballouze R., Marahat M.H., Mohamad S., Saidin N.A., Kasim S.R., Ooi J.P. Biocompatible magnesium-doped biphasic calcium phosphate for bone regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2021;109(10):1426–35. DOI: 10.1002/jbm.b.34802
- 69 Coelho C.C., Padrão T., Costa L., Pinto M.T., Costa P.C., Domingues V.F., et al. The antibacterial and angiogenic effect of magnesium oxide in a hydroxyapatite bone substitute. *Sci Rep.* 2020;10(1):19098. DOI: 10.1038/s41598-020-76063-9
- 70 He F., Zhang J., Tian X., Wu S., Chen X. A facile magnesium-containing calcium carbonate biomaterial as potential bone graft. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015;136:845–52. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.10.027
- 71 Kasuga T., Maeda H., Kato K., Nogami M., Hata K., Ueda M. Preparation of poly(lactic acid) composites containing calcium carbonate (vaterite). *Biomaterials.* 2003;24(19):3247–53. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00190-x
- 72 Naik A., Shepherd D.V., Shepherd J.H., Best S.M., Cameron R.E. The effect of the type of HA on the degradation of PLGA/HA composites. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;70(Pt 1):824–31. DOI: 10.1016/j.msec.2016.09.048
- 73 Singh D., Tripathi A., Zo S., Singh D., Han S.S. Synthesis of composite gelatinhyaluronic acid-alginate porous scaffold and evaluation for in vitro stem cell growth and in vivo tissue integration. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014;116:502–9. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.01.049
- 74 Dziadek M., Stodolak-Zych E., Cholewa-Kowalska K. Biodegradable ceramic-polymer composites for biomedical applications: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;71:1175–91. DOI: 10.1016/j.msec.2016.10.014
- 75 Bellucci D., Sola A., Anesi A., Salvatori R., Chiarini L., Cannillo V. Bioactive glass/hydroxyapatite composites: mechanical properties and biological evaluation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015;51:196–205. DOI: 10.1016/j.msec.2015.02.041
- 76 Dawson D.R. 3rd, El-Ghannam A., Van Sickels J.E., Naung N.Y. Tissue engineering: What is new? *Dent Clin North Am.* 2019;63(3):433–45. DOI: 10.1016/j.cden.2019.02.009