

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМОЙ МАТРИЦЫ ИЗ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Попков А.В.¹,
Горбач Е.Н.¹,
Кононович Н.А.¹,
Твердохлебов С.И.²,
Большасов Е.Н.²,
Попков Д.А.¹,
Горбач Е.С.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6, Россия)

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (634050, г. Томск, просп. Ленина, 30, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Елена Николаевна Горбач,
e-mail: gorbach.e@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. При замещении дефектов костной ткани остаются нерешёнными вопросы, связанные с осложнениями, травматичностью и длительностью лечения. Применение эластичных имплантатов из биоактивных биоразлагаемых материалов, принимающих любую форму дефекта, могли бы закрыть многие из них.

Цель исследования. Изучить особенности репаративной регенерации при заполнении костных дефектов эластичным деградируемым имплантатом из поликапролактона (PCL) без и с добавлением в его состав гидроксиапатита (НА).

Материалы и методы. Взрослым беспородным собакам ($n = 10$) в верхней трети диафиза большеберцовой кости моделировали несквозное цилиндрическое отверстие диаметром 4 мм и глубиной 10 мм. В двух экспериментальных группах дефект заполняли эластичным деградируемым имплантатом из поликапролактона: в группе 1 ($n = 5$) – без добавления в его состав НА, в группе 2 – с добавлением НА ($n = 5$). Исследования выполняли с использованием рентгенологического и гистологического методов.

Результаты. Через 28 суток во всех экспериментальных наблюдениях имплантат биодеградировал и замещался костной тканью. Доля костного компонента в области дефекта в проекции компактной пластинки и в проекции костномозгового канала в группе 2 была статистически значимо больше, чем в группе 1. Содержание Са в костной ткани в периостальной, эндостальной, интермедиарной областях регенерата и в компактной пластинке костных отломков было статистически значимо выше в группе 2. Численная плотность микрососудов в регенерате в проекции компактной пластинки в группе 2 была на 13,25 % больше, чем в группе 1.

Заключение. Эластичные имплантаты, изготовленные из поликапролактона методом электроспиннинга, обладают биологической совместимостью, биодеградируемы и могут быть использованы для замещения дефектов костной ткани. Гидроксиапатитовое наполнение стимулирует активность остеогенеза.

Ключевые слова: дефекты кости, поликапролактон, гидроксиапатит, регенеративная медицина, остеоиндукция, остеокондукция, биодеградация, репаративный остеогенез

Для цитирования: Попков А.В., Горбач Е.Н., Кононович Н.А., Твердохлебов С.И., Большасов Е.Н., Попков Д.А., Горбач Е.С. Использование биодеградируемой матрицы из поликапролактона для заживления костных дефектов (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 201-211. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.23

Статья получена: 15.03.2022

Статья принята: 09.06.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

USE OF BIODEGRADABLE POLYCAPROLACTONE MATRIX FOR FILLING BONE DEFECTS (EXPERIMENTAL STUDY)

Popkov A.V.¹,
Gorbach E.N.¹,
Kononovich N.A.¹,
Tverdokhlebov S.I.²,
Bolbasov E.N.²,
Popkov D.A.¹,
Gorbach E.S.¹

¹ National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics (M. Ulyanovoy str. 6, Kurgan 640014, Russian Federation)

² National Research Tomsk Polytechnic University (Lenina ave. 30, Tomsk 634050, Russian Federation)

Corresponding author:
Elena N. Gorbach,
e-mail: gorbach.e@mail.ru

ABSTRACT

Background. There are unresolved issues in bone defect management associated with complications, invasiveness and long duration of treatment. The use of elastic implants made of bioactive biodegradable materials that take any form of defect could close many of them.

The aim. To investigate features of reparative regeneration in filling bone defects with an elastic degradable implant made of polycaprolactone (PCL) with and without hydroxyapatite (HA).

Materials and methods. The study was carried out on 10 adult mongrel dogs. A non-through cylindrical hole, 4 mm in diameter and 10 mm deep, was modeled in the upper third of the diaphysis of the tibia. The defects thus formed were filled with an elastic degradable implant made of polycaprolactone. In Group 1, HA was not added to polycaprolactone, while HA was added in dogs of Group 2. Radiographic and histological methods were used to study the results.

Results. It was found that the tested materials did not cause toxic and allergic reactions, both local and general, during intravital observations and in post-mortem anatomical preparations. After 28 days in both series, the implant biodegraded and was replaced by bone tissue. The proportion of the bone component and the numerical density of microvessels in the defect zone in Group 2 were significantly higher than in Group 1.

Conclusion. Elastic implants produced of polycaprolactone by electrospinning are biologically compatible, biodegradable and can be used to heal bone defects. Hydroxyapatite that was added stimulates the activity of osteogenesis.

Key words: bone defect, polycaprolactone, hydroxyapatite, regenerative medicine, osteoinduction, osteoconduction, biodegradation, reparative osteogenesis

Received: 15.03.2022
Accepted: 09.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Popkov A.V., Gorbach E.N., Kononovich N.A., Tverdokhlebov S.I., Bolbasov E.N., Popkov D.A., Gorbach E.S. Use of biodegradable polycaprolactone matrix for filling bone defects (experimental study). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 201-211. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.23

ально оценивали состояние мягких тканей в проекции имплантации тестируемых материалов.

Рентгенографию опытного сегмента выполняли перед началом эксперимента, еженедельно в течение 4 недель. Оценивали структуру теней в зоне имплантации. Использовали рентгеновский аппарат «VER X Technology Premium VET» (Испания).

По окончании опыта (через 28 суток) животных эвтаназируют, осуществляя внутривенное введение тиопентала натрия в дозе 45 мг/кг живого веса с предварительной премедикацией. Полученные анатомические препараты области имплантации тестируемых материалов подвергали гистологическому исследованию.

Выполняли световую микроскопию целлоидиновых препаратов декальцинированной костной ткани, окрашенной гематоксилином и эозином, по Массону и по Ван Гизону, и оцифровку изображений. Для этого использовали микроскоп «AXIO LAB1», видеокамеру «AXIOCAM 105 Color», а также программное обеспечение Zen Blue (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). Долевое соотношение тканевых компонентов и подсчёт численной плотности сосудов в области дефекта в проекции компактной пластинки и костномозговой полости осуществляли в программе анализаторе изображений «ВидеоТест-Мастер-Морфология» (Санкт-Петербург, Россия). Содержание Са в различных участках дефекта с интегрированным в него имплантатом определяли при помощи сканирующего электронного микроскопа «JSM-840» и смонтированного на его базе рентгеновского электронно-зондового микроанализатора «INCA-200» (Англия).

Полученные количественные данные подвергали статистическому анализу в программе «AtteStat» версия 9.3.1. Гипотезу о различиях долей тканевых компонентов в области дефекта и о различиях численной плотности сосудов проверяли с использованием U-критерия Манна – Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Гипотезу о различиях содержания Са в костной ткани экспериментальных групп проверяли с использованием критерия Стьюдента. Для проверки однородности выборок использовали критерий Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе выполнения исследований установлено, что все тестируемые материалы обладали биосовместимостью с окружающими тканями, не вызывали токсических и аллергических реакций как местного, так и общего действия. При клиническом осмотре общее состояние собак было удовлетворительное. Не отмечали случаев гибели животных. Не было инфекционных и неврологических осложнений. Поведенческие реакции, интенсивность приёма воды и корма соответствовали физиологической норме. Локально визуально не выявляли па-

тологии при заживлении кожных швов в области оперативного вмешательства.

В ранний послеоперационный период (через 1–3 суток) локально в области швов во всех случаях наблюдали умеренный отёк и гиперемию краёв операционной раны. Купирование отёка, как правило, происходило к 5–7-м суткам эксперимента. Заживление раневых поверхностей кожи области шва происходило первичным натяжением. Снятие швов выполняли через 7–10 суток после операции. На месте операционной раны формировался тонкий рубец бледно розового цвета.

Результаты рентгенографического исследования. В группах 1 и 2 на рентгенограммах, выполненных непосредственно после оперативного вмешательства, определяли дефект костной ткани правильной округлой формы с чёткими ровными контурами (рис. 1а). Тени в полости дефекта имели низкую интенсивность и рентгенологически между собой не отличались. На последующих этапах контуры краёв дефекта становились нечёткими, а интенсивность теней, заполняющих полость дефекта, постепенно увеличивалась. При этом тени приобретали глыбчатую структуру, что было сильнее выражено у животных группы 2.

К окончанию эксперимента на рентгенограммах у животных группы 1 контуры краёв дефекта определялись. Его полость заполняли тени, интенсивность которых была ниже интенсивности близлежащих участков кости (рис. 1б). В группе 2 контуры краёв дефекта были полностью стёрты, а его полость перекрывали высокоинтенсивные гомогенные тени (рис. 1в). Во всех наблюдениях на протяжении эксперимента на рентгенограммах не определяли патологического изменения толщины кортикального слоя и диаметра костномозгового канала опытной большеберцовой кости. Не отмечали признаков склероза и секвестрации костной ткани.

Гистологические исследования. Через 4 недели после операции в группе 1 надкостница в области дефекта была представлена рыхлой соединительной тканью с умеренным содержанием клеток фибробластического дифферона и мелкими сосудами артериального и венозного русла. Зона дефекта со стороны периоста была заполнена остатками биodeградируемого матрикса из поликапролактона и преимущественно рыхлой волокнистой соединительной тканью. Признаки остеогенеза со стороны надкостницы были выражены слабо (рис. 2а, в). В интермедиарной области формировалась трабекулярная кость с множеством микрососудов и рыхлой волокнистой соединительной тканью в межтрабекулярных промежутках (рис. 2в). В области костномозгового канала наблюдались остатки имплантированного в дефект биodeградируемого материала, слабоминерализованные костные трабекулы по его периферии, рыхлая волокнистая соединительная ткань, участки гемопоэтического костного мозга и микрососуды (рис. 2д).

В группе 2 с периостальной поверхности дефект был закрыт костной тканью пластинчатого строения. Однако в 1/2 интермедиарной и в эндостальной обла-

сти зона дефекта была представлена трабекулярной костью, более плотной, чем в группе 1 (рис. 2б, г). В межтрабекулярных промежутках обнаруживалась рыхлая волокнистая соединительная ткань и микрососуды. В зоне костномозгового канала наблюдали участки рыхлой волокнистой соединительной ткани, микрососуды и единичные фрагменты имплантационного материала (рис. 2е).

Морфометрические исследования показали, что в обеих анализируемых группах в области дефекта в проекции компактной пластинки была больше доля костного компонента, а в проекции костномозгового канала – мягкотканного. Однако в группе 2, где дефект был заполнен имплантатом из поликапролактона с добавле-

нием гидроксиапатита, доля мягкотканного компонента во всех анализируемых областях дефекта была статистически значимо ниже (в среднем на 7 %), а доля костного компонента – статистически значимо выше, чем в группе с заполнением дефекта имплантатом из поликапролактона (табл. 1). В проекции компактной пластинки доля костной ткани в области дефекта была больше на 3,5 %, а в проекции костномозговой полости – на 30 %.

Количество микрососудов в единице площади было статистически значимо больше в проекции компактной пластинки группы, где в материал имплантата был добавлен гидроксиапатит (на 13,25 %), а в проекции костномозгового канала – в группе с имплантатом без гидроксиапатита (на 8,7 %) (табл. 1).

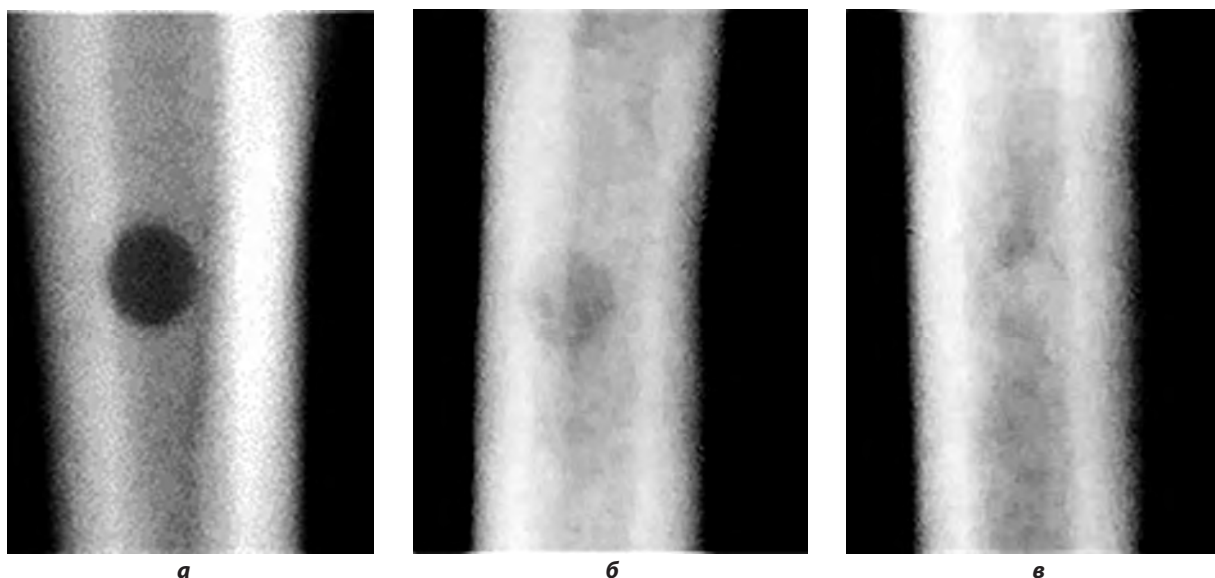


РИС. 1. Фрагменты рентгенограмм: **а** – непосредственно после оперативного вмешательства; рентгенограммы большеберцовой кости голени после оперативного вмешательства и заполнения полости дефекта тестируемыми имплантационными материалами из PCL и PCL/HA; **б** (группа 1) и **в** (группа 2) – через 28 суток после операции

FIG. 1. Fragments of radiographs: **a** – immediately after surgery; radiographs of the tibia of the lower leg after surgery and filling the defect cavity with the tested implant materials from PCL and PCL/HA; **б** (Group 1) and **в** (Group 2) – 28 days after surgery

ТАБЛИЦА 1
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТКАНЕВЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ И ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ОБЛАСТИ КОСТНОГО ДЕФЕКТА, ЗАПОЛНЕННОГО РАЗЛИЧНЫМИ МАТЕРИАЛАМИ

TABLE 1
MORPHOMETRIC PARAMETERS OF TISSUE COMPONENTS AND VASCULARIZATION OF THE BONE DEFECT AREA FILLED WITH THE TESTED MATERIALS

Группы	Область исследований	Доля тканевых компонентов в области дефекта (%), Ме (Q1–Q3)		Численная плотность сосудов в области дефекта (ед./мм ²), Ме (Q1–Q3)
		Мягкотканый компонент	Костный компонент	
Группа 1	в проекции компактной пластинки	33,26 (33–33,5)*	66,7 (66,6–67)*	52,1 (51,9–52,4)*
	в проекции костномозговой полости	81,1 (80,9–81,7)*	18,9 (18,3–19,1)*	41,2 (40,14–41,7)*
Группа 2	в проекции компактной пластинки	30,7 (30,5–31,3)*	69,2 (68,9–69,4)*	60,1 (59,7–60,4)*
	в проекции костномозговой полости	75,2 (75,1–76,3)*	24,4 (23,7–24,8)*	37,7 (37,4–38,1)*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с другой экспериментальной серией.

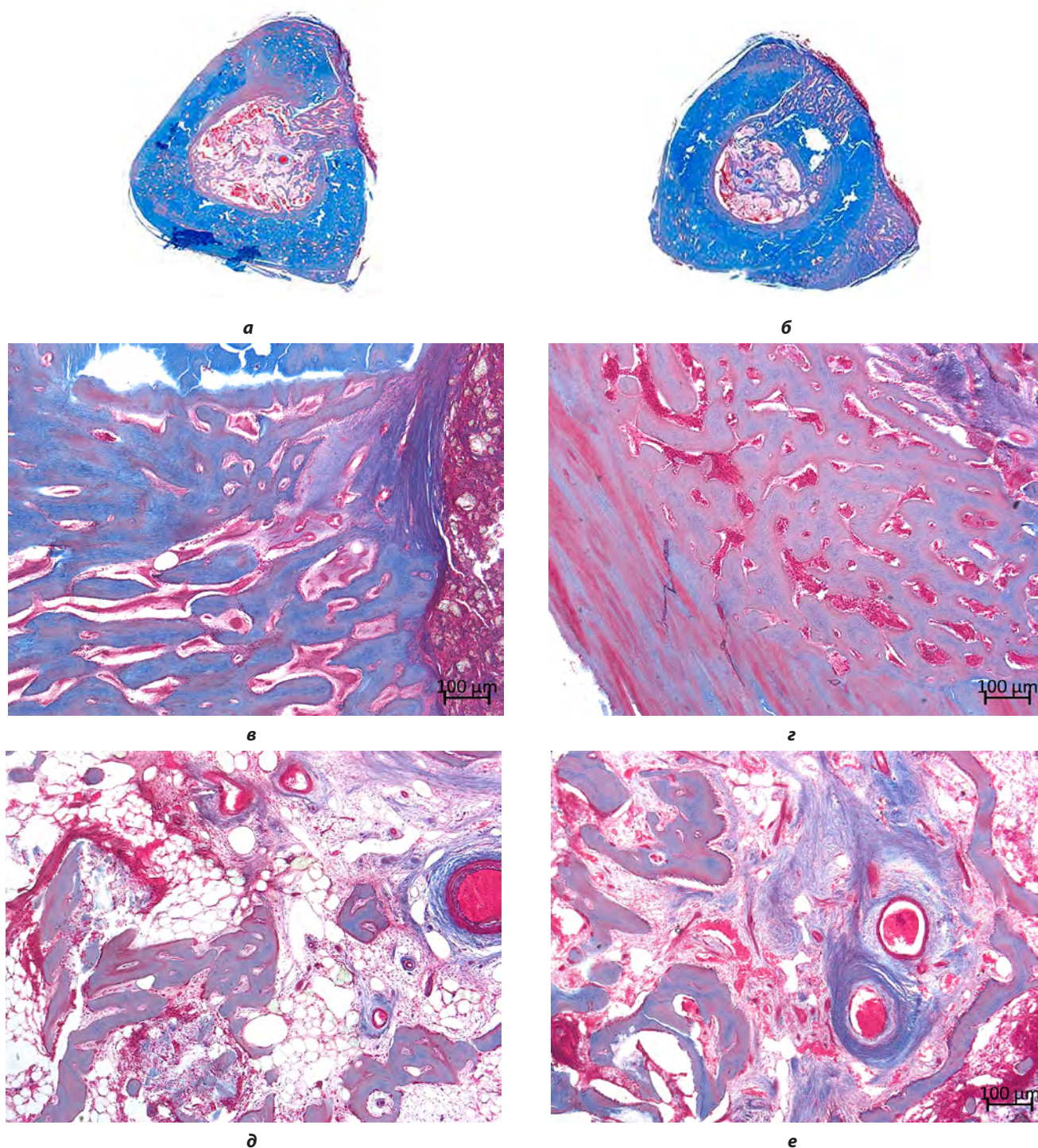


РИС. 2.

Гистоструктурные особенности формирующихся тканевых компонентов в зоне имплантации биоматериала через 4 недели эксперимента в группе 1 (левый столбец изображений) и группе 2 (правый столбец изображений): **а, б** – гистотопограммы поперечных распилов большеберцовой кости с дефектом, заполненным имплантатом (**а** – из поликапролактона; **б** – из поликапролактона с гидроксиапатитом); **в, з** – костная ткань в интермедиарной зоне дефекта кости; **д, е** – рыхлая волокнистая соединительная ткань, костные трабекулы, участки костного мозга, остатки биodeградируемого имплантата и микрососуды в эндостальной области дефекта. Препараты окрашены по Массону. Ув. 1,5× (**а, б**), 50× (**в, з, д, е**)

FIG. 2.

Histostructural features of tissue components in the area of biomaterial implantation after 4 weeks of the experiment in Group 1 (left column of images) and Group 2 (right column of images): **a, b** – histotopograms of transverse sections of the tibia with defect filled in with implanted materials (**a** – polycaprolactone; **b** – polycaprolactone with hydroxyapatite); **v, z** – bone tissue in the intermediary zone of the bone defect; **d, e** – loose fibrous connective tissue, bone trabeculae, areas of the bone marrow, remnants of the biodegradable implant, and microvessels in the endosteal region of the defect. Preparations are stained according to Masson. Magnification ×1.5 (**a, b**), ×50 (**v, z, d, e**)

Результаты рентгеновского электронно-зондового микроанализа показали, что содержание Са во всех исследуемых участках сформировавшегося к данному периоду ткане-имплантационного блока (регенерата с включёнными в его состав волокнами имплантата) было статистически значимо большим в группе 2, что свидетельствует о наиболее выраженных процессах остеогенеза в области дефекта этих животных. Кроме того, отток Са из компактной пластинки в область дефекта в группе 2 был значительно уменьшен по сравнению с группой 1, что мы связываем с наличием в имплантационном материале гидроксиапатита.

ТАБЛИЦА 2
СОДЕРЖАНИЕ СА В РАЗЛИЧНЫХ УЧАСТКАХ ДЕФЕКТА С ИНТЕГРИРОВАННЫМИ В НЕГО ИМПЛАНТАТОМ ЧЕРЕЗ 28 СУТОК ЭКСПЕРИМЕНТА
TABLE 2
CONTENT OF CA IN DIFFERENT PARTS OF THE DEFECT WITH AN INTEGRATED IMPLANT AFTER 28 DAYS OF THE EXPERIMENT

Исследуемые участки	Содержание Са (W, вес.%)	
	группа 1	группа 2
Периостальная область	4,6 ± 0,19*	9 ± 0,33*
Эндостальная область	5,3 ± 0,21*	6,1 ± 0,24*
Интермедиарная область	11 ± 0,44*	15 ± 0,69*
Компактная пластинка у зоны дефекта	15 ± 0,68*	19 ± 0,71*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с другой экспериментальной серией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционные методы лечения дефектов костной ткани в виде полости врождённого или приобретённого характера заключаются в резекции патологического очага и заполнении полости костным трансплантатом, лучше ауто трансплантатом [3, 4]. При этом появляются потенциальные риски и возможные осложнения в области взятия ауто трансплантата в виде травматизации сосудистых и нервных структур мягких тканей, инфицирования, формирования косметических дефектов. Органотипическая перестройка такого трансплантата происходит медленно, вследствие чего возможны патологические переломы [13]. В случаях необходимости резекции большого объёма кости возникает вопрос о выборе адекватного способа остеосинтеза. Метод чрескостного остеосинтеза по Илизарову позволяет постепенно заместить любой дефект кости, удлиняя костный фрагмент, но сроки лечения составляют длительный период [14].

В настоящее время ещё нет искусственных материалов, полностью идентифицирующих морфологию и биомеханические свойства костной ткани. Но разрабатываемые современные имплантационные материалы долж-

ны быть совместимы с окружающими их тканями и биологическими жидкостями, выдерживать, подобно кости, биомеханические нагрузки, обладать остеоиндуктивными и кондуктивными свойствами, способствуя адгезии и остеогенной дифференцировке малодифференцированных клеток [6, 7, 15].

Одним из таких материалов считается поликапролактон. О его биосовместимости свидетельствуют результаты настоящего исследования и других исследователей [16–19]. Материал уже успешно используется для изготовления различного рода имплантатов. Пока он наиболее востребован в сосудистой хирургии [20, 21] и косметологии [22].

В последние годы появляются публикации по применению композиционных материалов с преимущественным содержанием поликапролактона для замещения дефектов опорных тканей [23–26]. Наиболее перспективным направлением в создании искусственного биоактивного имплантата являются кальций-фосфатные композиты из деградируемых полимеров [27–29].

Данные композиты по своему составу аналогичны кости и могут обеспечивать остеогенные клетки минеральными и органическими веществами. Пористая рельефная структура создаёт необходимые условия для миграции и адгезии клеток, а их способность к биодеградации – постепенному замещению имплантата костной тканью [23, 27].

Подобного рода исследования демонстрируют регенерационный подход при замещении костных дефектов, когда акцент делается не на замещение дефекта имплантатом с подходящими механическими характеристиками, а на быструю биодеградацию материала и замену его костной тканью, что мы и пытались достичь в данной работе.

В настоящем исследовании эластичный имплантат с волокнистой пористой структурой обладал биологической совместимостью с окружающими его тканями, служил матрицей для адгезии клеток, вставания кровеносных сосудов, лёгкого проникновения биологических жидкостей с биоактивными веществами, то есть обладал остеокондукционными свойствами о чём свидетельствовали результаты клинических наблюдений, рентгенологической картины, макро- и микропрепарирования, а также полученных путём гистологических исследований. Наличие гидроксиапатита улучшало его адгезионные свойства, способствовало остеогенной дифференцировке клеток и являлось своеобразным депо кальция, что уменьшало его отток из участков кости, окружающих дефект. Через месяц экспериментальных наблюдений имплантат в большей части биодеградировал и замещался костной тканью, которая на данном этапе наблюдения находилась в стадии органотипической перестройки. Наличие большего объёма более минерализованной костной ткани в группе с содержанием в составе имплантата гидроксиапатита свидетельствует о его стимулирующем воздействии на процесс остеогенеза. Таким образом, применяемый в группе 2 имплантат соответствовал характеристикам, предъявляемым к современным искусственным материалам для замещения

костных дефектов [6, 7]. Преимуществом применения таких имплантатов является отсутствие необходимости заселения матрицы стволовыми клетками, их возможность создавать условия для биоинтеграции собственных клеток с остеогенными потенциалами, используя собственный резерв повреждённого участка кости при отсутствии риска биологического конфликта и более низкой себестоимости.

Представленные нами исследования позволяют утверждать, что регенеративный способ лечения дефектов кости различной формы, в том числе и после импрессионных переломов, с помощью эластичного пористого имплантата обеспечивает формирование костной ткани в короткие сроки.

Эволюция хирургии костей в последние годы явно указывает на необходимость сотрудничества травматологии с целым рядом смежных дисциплин: химия, биомеханика, физика, математика. Новые технологии использования биоактивных имплантатов не требуют законодательного обеспечения, а также значительной финансовой поддержки. В этих условиях время лечения пациента сокращается минимум в 2 раза, а положительный исход становится гарантированным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эластичные имплантаты, изготовленные из поликапролактона методом электроспиннинга, обладают биологической совместимостью, биodeградируемы и могут быть использованы для замещения дефектов костной ткани. Гидроксиапатитовое наполнение эластичного деградируемого имплантата из поликапролактона способствует развитию более активного остеогенеза в области костного дефекта.

Финансирование

Работа выполнена в рамках программы НИР Государственного задания на 2021–2023 гг. «Биоактивный остеосинтез повреждений длинных трубчатых костей», а также в рамках программы развития ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губочкин Н.Г., Микитюк С.И., Иванов В.С. Пересадка кровоснабжаемых костных трансплантатов для лечения ложных суставов и дефектов костей. *Гений ортопедии*. 2014; (4): 5-10.
2. Тихилов Р.М., Кочиш А.Ю., Лушников С.П. Новый способ одномоментной несвободной пластики двумя кровоснабжаемыми костными аутоотрансплантатами при ложных суставах обеих костей предплечья. *Травматология и ортопедия России*. 2010; (1): 89-93. doi: 10.21823/2311-2905-2010-0-1-89-93

3. Нагиева С.Э., Исмаилова Ф.Э., Нагиев Э.Р. Перспективы трансплантации костной ткани при замещении дефектов нижней челюсти (обзор литературы). *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; (4): 69-77.

4. Анастасиева Е.А., Садовой М.А., Воропаева А.А., Кирилова И.А. Использование ауто- и аллотрансплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей. *Травматология и ортопедия России*. 2017; 23(3): 148-155. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155

5. Janicki P, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cell. *Injury*. 2011; 42(2): 77-81. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.014

6. Власова Т.И., Арсентьева Е.В., Худайберенова Г.Д., Полякова Д.И. Современный взгляд на использование костных заменителей и возможность усиления их остеогенности клеточными технологиями. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020; 15(2): 53-58.

7. Тарасов А.Н. Костно-пластические вмешательства при лечении доброкачественных опухолей костей. *Практическая медицина*. 2019; 17(1): 59-63.

8. Хмелевская С.А. Регенеративная медицина и проблема бессмертия. *Социально-политические науки*. 2018; (3): 192-193.

9. Нурмухаметов М.Р., Макаров М.А., Бялик Е.И., Хренников Я.Б., Бялик В.Е., Нестеренко В.А. Применение техники аутологичного индуцированного матрицей хондрогенеза в лечении пациентов с остеоартритом первого плюснефалангового сустава. *Гений ортопедии*. 2021; 27(2): 220-226. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-220-226

10. Ларионов П.М., Садовой М.А., Самохин А.Г., Рожнова О.М., Гусев А.Ф., Принц В.Я. и др. Создание тканеинженерного эквивалента костной ткани и перспективы его использования в травматологии и ортопедии. *Хирургия позвоночника*. 2014; (3): 77-85.

11. Ribeiro C, Pärssinen J, Sencadas V, Correia V, Miettinen S, Hytönen VP, et al. Dynamic piezoelectric stimulation enhances osteogenic differentiation of human adipose stem cells. *J Biomed Mater Res*. 2015; 103(6): 2172-5217. doi: 10.1002/jbm.a.53368

12. Bolbasov EN, Lapin IN, Svetlichnyi VA, Lenivtseva YD, Malashicheva A, Malashichev Y, et al. The formation of calcium phosphate coatings by pulse laser deposition on the surface of polymeric ferroelectric. *Applied Surface Science*. 2015; 349: 420-429. doi: 10.1016/j.apsusc.2015.05.025

13. Thone M, Reychler H. Auto-transplantation of an impacted or retained maxillary canine. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2002; 103(5): 288-293. (In French).

14. Митрофанов А.И., Чевардин А.Ю. Технология комбинированного остеосинтеза при лечении больных с последствиями травм длинных трубчатых костей (технология остеосинтеза). *Гений ортопедии*. 2014; (3): 13-15.

15. Popkov AV, Popkov DA, Gorbach EN, Kononovich NA, Kulbakin DE, Choynzonov EL, et al. Solution blow spinning of PLLA/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomedical Materials (Bristol): Materials for tissue engineering and regenerative medicine*. 2021; 16(5): 055005. doi: 10.1088/1748-605X/ac11ca

16. Рогожина А.С. Сравнительный анализ биосовместимости матриц на основе поликапролактона, содержащих

гидроксипатит и фатерит. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2018; 8(9): 458.

17. Козадаев М.Н. Исследование биосовместимости скаффолда на основе поликапролактона в условиях *in vivo*. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016; 6(8): 1423-1424.

18. Иванов А.Н., Куртукова М.О., Чибрикова Ю.А., Кустодов С.В.; Тяпкина Д.А., Бугаева И.О. и др. Сравнительная характеристика микроциркуляторных изменений у белых крыс при подкожных имплантационных тептах матриц из поликапролактона, содержащих ватерит и гидроксипатит. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019; 15(1): 98-103.

19. Арутюнян И.В., Тенчурин Т.Х., Кананыхина Е.Ю., Черников В.П., Васюкова О.А., Ельчанинов А.В. и др. Нетканые материалы на основе поликапролактона для тканевой инженерии: выбор структуры и способа заселения. *Гены и клетки*. 2017; 12(1): 62-71. doi: 10.23868/201703009

20. Севостьянова В.В., Миронов А.В., Глушкова Т.В., Бураго А.Ю., Матвеева В.Г., Антонова Л.В. Регенерация кровеносного сосуда на основе графта из поликапролактона в экспериментальном исследовании. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 31(1): 53-57.

21. Захарова И.С., Смирнова А.М., Живень М.К., Саая Ш.Б., Шевченко А.И., Закиян С.М. и др. Разработка тканеинженерных конструкций на основе смеси хитозана и поликапролактона для сосудистой хирургии. *Гены и клетки*. 2016; 11(4): 50-56.

22. Jeong GJ, Ahn GR, Park SJ, Hong JY, Kim BJ. A randomized, patient/evaluator-blinded, split-face study to compare the efficacy and safety of polycaprolactone and polynucleotide fillers in the correction of crow's feet: The latest biostimulatory dermal filler for crow's feet. *J Cosmet Dermatol*. 2020; 19(7): 1593-1599. doi: 10.1111/jocd.13199

23. Попков А.В., Попков Д.А., Кобызев А.Е., Горбач Е.Н., Кононович Н.А., Горбач Е.С. Положительный опыт полнослойного замещения дефекта суставного хряща при использовании деградируемого имплантата с биоактивной поверхностью в сочетании с обогащённой тромбоцитами плазмой крови (экспериментальное исследование). *Гений ортопедии*. 2020; 26(3): 392-397. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-392

24. Jia Z, Li H, Cao R, Xiao K, Lu J, Zhao D, et al. Electrospun nanofibrous membrane of fish collagen/polycaprolactone for cartilage regeneration. *J Transl Res*. 2020; 12(7): 3754-3766.

25. Liu Y, Tian K, Hao J, Yang T, Geng X, Zhang W. Biomimetic polyglycerol sebacate/polycaprolactone blend scaffolds for cartilage tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med*. 2019; 30(5): 53. doi: 10.1007/s10856-019-6257-3

26. Teoh SH, Goh BT, Lim J. Three-dimensional printed polycaprolactone scaffolds for bone regeneration success and future perspective. *Tissue Eng Part A*. 2019; 25(13-14): 931-935. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0102

27. Liu Y, Wang R, Chen S, Xu Z, Wang Q, Yuan P, et al. Heparan sulfate loaded polycaprolactone-hydroxyapatite scaffolds with 3D printing for bone defect repair. *Int J Biol Macromol*. 2020; 148: 153-162. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.109

28. Zhang B, Liwei G, Hongyi C, Vetrnikos Y, Huang J, Narayan R, et al. Finite element evaluations of the mechanical properties of polycaprolactone/hydroxyapatite scaffolds by direct ink writing: Effects of pore geometry. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2020; 104: 103665. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.103665

29. Kosik-Kozioł A, Heljak M, Świążkowski W. Mechanical properties of hybrid triphasic scaffolds for osteochondral tissue engineering. *Materials Letters*. 2020; 261: 126893. doi: 10.1016/j.matlet.2019.126893

REFERENCES

1. Gubochkin NG, Mikityuk SI, Ivanov VS. Transplantation of vascularized bone grafts for treatment of bone pseudoarthroses and defects. *Genij Ortopedii*. 2014; (4): 5-10. (In Russ.).

2. Tikhilov RM, Kochish AY, Lushnikov SP. A new method of simultaneous non-free plasty with two blood-supplied bone autografts for nonunions of both bones of the forearm. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2010; (1): 89-93. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2010-0-1-89-93

3. Nagieva SE, Ismailova FE, Nagiev ER. Perspectives of bone tissue transplantation in the replacement of mandibular defects (literature review). *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016; (4): 69-77. (In Russ.).

4. Anastasieva EA, Sadovoi MA, Voropaeva AA, Kirilova IA. The use of auto- and allografts for the replacement of bone defects in resections of bone tumors. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017; 23(3): 148-155. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155

5. Janicki P, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cell. *Injury*. 2011; 42(2): 77-81. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.014

6. Vlasova TI, Arsent'eva EV, Khudaiberanova GD, Polyakova DI. A modern view on the use of bone substitutes and the possibility of enhancing their osteogenicity by cell technologies. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020; 15/2(86): 53-58. (In Russ.).

7. Tarasov AN. Osteoplastic interventions in the treatment of benign bone tumors. *Practical medicine*. 2019; 17(1): 59-63. (In Russ.).

8. Khmelevskaya SA. Regenerative medicine and the problem of immortality. *Sociopolitical sciences*. 2018; (3): 192-193. (In Russ.).

9. Nurmukhametov MR, Makarov MA, Bialik EI, Khrennikov YaB, Bialik VE, Nesterenko VA. Application of autologous matrix-induced chondrogenesis technique in treatment of patients with osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint. *Genij Ortopedii*. 2021; 27(2): 220-226. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-220-226

10. Larionov PM, Sadovoy MA, Samokhin AG, Rozhnova OM, Gusev AF, Prints VYa. Bone tissue engineering and perspective of its use in traumatology and orthopedics. *Spine surgery*. 2014; (3): 77-85. (In Russ.).

11. Ribeiro C, Pärssinen J, Sencadas V, Correia V, Miettinen S, Hytönen VP, et al. Dynamic piezoelectric stimulation enhances osteogenic differentiation of human adipose stem cells. *J Biomed Mater Res*. 2015; 103(6): 2172-2177. doi: 10.1002/jbm.a.35368

12. Bolbasov EN, Lapin IN, Svetlichnyi VA, Lenivtseva YD, Malashicheva A, Malashichev Y, et al. The formation of calcium phosphate coatings by pulse laser deposition on the surface of polymeric ferroelectric. *Applied Surface Science*. 2015; 349: 420-429. doi: 10.1016/j.apsusc.2015.05.025

13. Thone M, Reychler H. Auto-transplantation of an impacted or retained maxillary canine. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2002; 103(5): 288-293. (In French).
14. Mitrofanov AI, Chevardin AYU. Technology of combined osteosynthesis in the treatment of patients with consequences of injuries of long tubular bones (osteosynthesis technology). *Genij Ortopedii.* 2014; (3): 13-15. (In Russ.).
15. Popkov AV, Popkov DA, Gorbach EN, Kononovich NA, Kulbakin DE, Choynzonov EL, et al. Solution blow spinning of PLLA/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomedical Materials (Bristol): Materials for tissue engineering and regenerative medicine.* 2021; 16(5):055005. doi: 10.1088/1748-605X/ac11ca
16. Rogozhina AS. Comparative analysis of the biocompatibility of matrices based on polycaprolactone containing hydroxyapatite and vaterite. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2018; 8(9): 458. (In Russ.).
17. Kozadaev MN. Study of the biocompatibility of the scaffold based on polycaprolactone in vivo. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2016; 6(8): 1423-1424. (In Russ.).
18. Ivanov AN, Kurtukova MO, Chibrikova YuA, Kustodov SV, Tyapkina DA, Bugaeva IO. Comparative characteristics of microcirculatory changes in white rats with subcutaneous implantation matrices from polycaprolactone containing vaterite and hydroxyapatite. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2019; 15(1): 98-103. (In Russ.).
19. Arutyunyan IV, Tenchurin TKh, Kananykhina EYu, Chernikov VP, Vasyukova OA, Elchaninov AV, et al. Nonwoven materials based on polycaprolactone for tissue engineering: choice of structure and mode of settlement. *Genes & Cells.* 2017; 12(1): 62-71. (In Russ.). doi: 10.23868/201703009
20. Sevostyanova VV, Mironov AV, Glushkova TV, Burago AYU, Matveeva VG, Antonova LV. Regeneration of a blood vessel based on polycaprolactone graft in an experimental study. *Siberian Medical Journal.* 2016; 31(1): 53-57. (In Russ.).
21. Zakharova IS, Smirnova AM, Zhiven MK, Saaya ShB, Shevchenko AI, Zakian SM, et al. Development of tissue engineering structures based on a mixture of chitosan and polycaprolactone for vascular surgery. *Genes & Cells.* 2016; 11(4): 50-56. (In Russ.).
22. Jeong GJ, Ahn GR, Park SJ, Hong JY, Kim BJ. A randomized, patient/evaluator-blinded, split-face study to compare the efficacy and safety of polycaprolactone and polynucleotide fillers in the correction of crow's feet: The latest biostimulatory dermal filler for crow's feet. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19(7): 1593-1599. doi: 10.1111/jocd.13199
23. Popkov AV, Popkov DA, Kobzyev AE, Gorbach EN, Kononovich NA, Gorbach ES. Positive experience of full-layer filling of an articular cartilage defect using a degradable implant with a bioactive coating in combination with platelet-rich plasma (pilot study). *Genij Ortopedii.* 2020; 26(3): 392-397. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-392
24. Jia Z, Li H, Cao R, Xiao K, Lu J, Zhao D, et al. Electrospun nanofibrous membrane of fish collagen/polycaprolactone for cartilage regeneration. *J Transl Res.* 2020; 12(7): 3754-3766.
25. Liu Y, Tian K, Hao J, Yang T, Geng X, Zhang W. Biomimetic polyglycerol sebacate/polycaprolactone blend scaffolds for cartilage tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med.* 2019; 30(5): 53. doi: 10.1007/s10856-019-6257-3
26. Teoh SH, Goh BT, Lim J. Three-dimensional printed polycaprolactone scaffolds for bone regeneration success and future perspective. *Tissue Eng Part A.* 2019; 25(13-14): 931-935. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0102
27. Liu Y, Wang R, Chen S, Xu Z, Wang Q, Yuan P, et al. Heparan sulfate loaded polycaprolactone-hydroxyapatite scaffolds with 3D printing for bone defect repair. *Int J Biol Macromol.* 2020; 148: 153-162. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.109
28. Zhang B, Liwei G, Hongyi C, Vetrnikos Y, Huang J, Narayan R, et al. Finite element evaluations of the mechanical properties of polycaprolactone/hydroxyapatite scaffolds by direct ink writing: Effects of pore geometry. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020; 104: 103665. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.103665
29. Kosik-Kozioł A, Heljak M, Świążzkowski W. Mechanical properties of hybrid triphasic scaffolds for osteochondral tissue engineering. *Materials Letters.* 2020; 261: 126893. doi: 10.1016/j.matlet.2019.126893

Сведения об авторах

Попков Арнольд Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник клиники нейроортопедии, системных заболеваний и патологии стопы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: aropkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>

Горбач Елена Николаевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории морфологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: gorbach.evg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>

Кононович Наталья Андреевна – кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник экспериментальной лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>

Твердохлебов Сергей Иванович – кандидат физико-математических наук, доцент, ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», e-mail: tverd@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>

Большасов Евгений Николаевич – кандидат технических наук, научный сотрудник, ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», e-mail: ebolbasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>

Попков Дмитрий Арнольдович – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент Французской академии медицинских наук, руководитель клиники нейроортопедии, системных заболеваний и патологии стопы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>

Горбач Евгений Сергеевич – аспирант второго года обучения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, e-mail: gorbach.evg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0682-1825>

Information about the authors

Arnold V. Popkov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Clinic of Neuro-Orthopedics, Systemic Diseases and Pathology of the Foot, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, e-mail: apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>

Elena N. Gorbach – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Morphology, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, e-mail: gorbach.evg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>

Natalia A. Kononovich – Cand. Sc. (Vet.), Leading Research Officer at the Experimental Laboratory, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, e-mail: n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>

Sergei I. Tverdokhlebov – Cand. Sc. (Phys.-Math.), Associate Professor, National Research Tomsk Polytechnic University, e-mail: tverd@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>

Evgeny N. Bolbasov – Cand. Sc. (Tech.), Research Officer, National Research Tomsk Polytechnic University, e-mail: ebolbasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>

Dmitry A. Popkov – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the French Academy of Medical Sciences, Head of the Clinic of Neuro-Orthopedics, Systemic Diseases and Pathology of the Foot, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, e-mail: dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>

Evgeny S. Gorbach – Postgraduate, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, e-mail: gorbach.evg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0682-1825>