



Остеопластические биоматериалы из органических и минеральных компонентов костного матрикса: обзор литературы

Марков П.А., Ерёмин П.С.*, Берёзкина Е.С., Волкова М.В., Усова И.А.,
 Гильмутдинова И.Р.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Кости человека и животных обладают уникальной способностью к ремоделированию. Способность к постоянному обновлению костной ткани обуславливает заживление переломов и адаптацию костей к механическим нагрузкам. Однако процесс самовосстановления кости эффективен только при дефектах некротического размера. При сегментарных и критических дефектах требуется эндогенная стимуляция регенерации костной ткани. В связи с этим сохраняется потребность в конструировании остеопластических биоматериалов с улучшенным прорегенеративным действием. С каждым годом появляются все новые данные, расширяющие наши представления о способах и механизмах стимуляции восстановления костной ткани с использованием искусственных остеопластических материалов.

ЦЕЛЬ. Характеристика современных методов конструирования биомиметических материалов из органических и минеральных компонентов костного матрикса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Литературный обзор проводился по базам данных PubMed и ScienceDirect. Даты запросов — май–июль 2024 г., глубина запроса — 1965–2024 гг.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОБЗОРА. Эффективное применение костных полимеров для создания биомиметических остеопластических материалов возможно только при понимании принципов молекулярно-клеточного взаимодействия биополимеров с костными клетками и тканями. К настоящему времени установлено, что способность коллагена оказывать влияние на функциональную активность клеток, участвующих в репаративной регенерации костной ткани, обусловлена наличием в его структуре особых паттернов — сайтов связывания с клеточными рецепторами, которые образованы определенной последовательностью аминокислот в полипептидной цепи коллагена. В случае с неорганическим костным материалом функционально значимыми элементами являются химический состав и кристаллическая структура солей ФК. Сравнительно новым и актуальным направлением в конструировании остеопластических материалов является придание им биомиметических свойств. На молекулярном уровне этот подход реализуется с использованием биохимических методов, например, внутрифибриллярной и экстрафибриллярной минерализации фибрилл коллагена. На тканевом и органном уровне биомимикрия достигается благодаря применению технологий трехмерной биопечати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, благодаря достижениям в области биологии, физики, химии и технических наук удалось разработать новые технологии конструирования остеопластических материалов, имитирующих структуру и функцию нативной костной ткани. Применение биоматериалов, созданных с использованием принципов биомиметики, повышает эффективность восстановления повреждений костной ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коллаген, гидроксиапатит, трикальцийфосфаты, биокомпозиты, биокерамика

Для цитирования / For citation: Марков П.А., Ерёмин П.С., Берёзкина Е.С., Волкова М.В., Усова И.А., Гильмутдинова И.Р. Остеопластические биоматериалы из органических и минеральных компонентов костного матрикса: обзор литературы. Вестник восстановительной медицины. 2024; 23(5):97-107. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-5-97-107> [Markov P.A., Eremin P.S., Berezkina E.S., Volkova M.V., Usova I.A., Gilmudtinova I.R. Osteoplastic Biomaterials from Organic and Mineral Components of the Bone Matrix: a Literature Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2024; 23(5):97-107. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-5-97-107> (In Russ.).]

* **Для корреспонденции:** Ерёмин Пётр Серафимович, E-mail: ereminps@gmail.com, EreminPS@nmicr.ru

Статья получена: 16.07.2024

Статья принята к печати: 24.09.2024

Статья опубликована: 16.10.2024

Osteoplastic Biomaterials from Organic and Mineral Components of the Bone Matrix: a Literature Review

 Pavel A. Markov,  Petr S. Eremin*,  Elena S. Berezkina,  Marina V. Volkova,
 Irina A. Usova,  Ilmira R. Gilmutdinova

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. The bones of the human and animal have a unique ability to remodel. The ability to constantly renew bone tissue determines the healing of fractures and the adaptation of bones to mechanical loads. However, the process of bone self-healing is effective only for defects of non-critical size. In segmental and critical defects, endogenous stimulation of bone tissue regeneration is required. In this regard, there remains a need to design osteoplastic biomaterials with improved pro-regenerative action. Every year, new data appear that expand our understanding of the methods and mechanisms for stimulating bone tissue restoration using artificial osteoplastic materials.

AIM. Characteristics of modern methods of constructing biomimetic materials from organic and mineral components of bone matrix.

MATERIALS AND METHODS. The literature review was conducted using the PubMed and ScienceDirect databases. Query dates — may–july 2024, query depth — 1965–2024.

MAIN CONTENT OF THE REVIEW. Effective use of bone polymers for the creation of biomimetic osteoplastic materials is possible only with an understanding of the principles of molecular-cellular interaction of biopolymers with bone cells and tissues. By now, it has been established that the ability of collagen to influence the functional activity of cells involved in the reparative regeneration of bone tissue is due to the presence of special patterns in its structure - binding sites with cellular receptors, which are formed by a specific sequence of amino acids in the collagen polypeptide chain. In the case of inorganic bone material, the functionally significant elements are the chemical composition and crystal structure of calcium phosphate salts. A current trend in the design of osteoplastic materials is to impart biomimetic properties to them. At the molecular level, this approach is implemented using as intrafibrillar and extrafibrillar mineralization of collagen fibrils. At the tissue and organ level, biomimicry is achieved through the use of three-dimensional bioprinting technologies.

CONCLUSION. Thus, thanks to advances in biology, physics, chemistry and engineering sciences, it was possible to develop new technologies for designing osteoplastic materials that imitate the structure and function of native bone tissue. The use of biomaterials created using biomimetics principles increases the efficiency of bone tissue damage restoration.

KEYWORDS: collagen, hydroxyapatite, tricalcium phosphates, biocomposite, bioceramics

For citation: Markov P.A., Eremin P.S., Berezkina E.S., Volkova M.V., Usova I.A., Gilmutdinova I.R. Osteoplastic Biomaterials from Organic and Mineral Components of the Bone Matrix: a Literature Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2024; 23(5):97-107. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-5-97-107> (In Russ.).

* **For correspondence:** Petr S. Eremin, E-mail: ereminps@gmail.com, EreminPS@nmcirk.ru

Received: 15.07.2024

Accepted: 24.09.2024

Published: 16.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Кость представляет собой основной компонент скелетной системы человека и животных. Функциональную значимость костей для организма сложно переоценить, кроме опорно-механической функции кости защищают внутренние органы и костный мозг от внешних повреждений, депонируют минералы и регулируют кислотно-щелочной баланс, участвуют в кроветворении и др. Несмотря на свой инертный вид, кость представляет собой высокодинамичный орган, который постоянно обновляется. Способность к постоянному ремоделированию обуславливает заживление переломов и адаптацию скелета к механическим нагрузкам [1]. Однако процесс самовосстановления кости эффективен только при дефектах некротического размера. При сегментарных и критических дефектах требуется эндогенная стимуляция регенерации костной ткани. Эти типы костных дефектов встречаются в ряде случаев, включая острую травму, несращение переломов, остеомиелит, неоплазию, псевдоартроз позвоночника и ревизионное

тотальное эндопротезирование суставов [2]. Во всех этих случаях необходимо клиническое вмешательство и эндогенная стимуляция регенерации костной ткани.

Повышение эффективности восстановления сложных костных травм является клинической проблемой, решение которой имеет как социальное, так и экономическое значение. Золотым стандартом в таких случаях является использование костных аутоотрансплантатов. Аутологичные костные трансплантаты обладают набором характеристик, обеспечивающих сбалансированное построение новой костной ткани [3]. Несмотря на это, применение аутологичных костнопластических biomaterialов имеет ряд существенных ограничений. Например, болезненность процедуры забора ткани, вторичное травмирование и ограниченное количество донорской ткани. Кроме того, зачастую, тяжелое состояние пациентов несовместимо с дополнительными хирургическими манипуляциями по забору ткани [4].

В связи с этим возникает потребность в конструировании остеопластических biomaterialов,

предназначенных для эндогенной стимуляции восстановления поврежденной костной ткани. Как правило, в качестве компонентов остеопластических биоматериалов применяют металлы, полимеры искусственного (например, поликапролактон, полигликолевая или полимолочная кислоты и др.) и природного происхождения (коллаген, гидроксиапатиты (ГА), хитозан и др.), а также гибридные и композитные материалы. Каждый тип материалов обладает как своими преимуществами, так и недостатками [5, 6]. С точки зрения применимости для регенерации костной ткани в настоящее время наилучшими биофункциональными свойствами, такими как биорезорбция, остеоинтеграция, остеоиндукция и остеокондукция, обладают биоматериалы, изготовленные из костного матрикса или его компонентов [7]. С каждым годом появляются все новые данные, расширяющие наши представления о способах и механизмах стимуляции восстановления костной ткани с использованием искусственных остеопластических материалов.

ЦЕЛЬ

Характеристика современных методов конструирования биомиметических материалов из органических и минеральных компонентов костного матрикса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Литературный обзор проводился по базам данных PubMed и ScienceDirect. Ключевые слова, используемые для проведения поиска: calcium phosphate bone regeneration, biomimetic mineralization, biomimetic scaffold bone regeneration, 3D-printing scaffold bone regeneration. Даты запросов — май–июль 2024 г., глубина запроса — 1965–2024 гг. Работа не является систематическим обзором.

Остеопластические биоматериалы из костного матрикса

Первые попытки использовать костные заменители для реконструкции костных дефектов относятся к 1889 г., когда Senn Nicholas начал изучать биологические свойства деминерализованной костной матрицы, полученной из большеберцовых костей быков [8]. Деминерализованная костная матрица (ДКМ) представляет собой декальцинированный продукт с удаленными минеральными компонентами. Деминерализацию костной ткани, как правило, проводят с использованием кислых растворов, в результате чего в костном матриксе остаются коллаген (в основном I типа), неколлагеновые белки и некоторые остеоиндуктивные факторы роста, например, костные морфогенные белки. ДКМ в первую очередь разрабатывалась как альтернатива аутотрансплантации, которая, несмотря на имеющиеся ограничения, и в настоящее время является золотым стандартом костной пластики [9–11]. Тем не менее использование ДКМ из аллогенных и ксеногенных костных материалов также имеет свои ограничения, такие как риск межвидового переноса инфекций (например, ящура и губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота), чрезмерная провоспалительная реакция, неконтролируемые остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства. Эффективность клинического использования ДКМ ограничена и сложностью моделирования

формы замещаемого дефекта, в результате из-за недостаточной консолидации трансплантата со стенками костного дефекта могут возникать деформации костей [10, 11].

Применение искусственно созданных трансплантатов, изготовленных из минеральных и органических компонентов, выделенных из костной матрицы, может снизить риск межвидового переноса инфекций, поскольку для выделения компонентов костного матрикса применяются кислоты, щелочи и высокотемпературная обработка. Использование изолированных минеральных и органических компонентов позволяет более детально изучить взаимосвязь между структурой, составом и биологическим действием искусственных биоматериалов. В свою очередь это позволит создавать персонализированные материалы, направленные на лечение костных дефектов, осложненных хроническим воспалением или иными патологиями. Кроме того, данный подход дает возможность придавать остеопластическому биоматериалу заданную форму, необходимую для успешной консолидации фрагментов костей.

Остеопластические биоматериалы из органических компонентов костного матрикса

Термин «коллаген» введен в обиход в XIX в. для обозначения компонента соединительных тканей, из которого после кипячения образуется желатин. У позвоночных и человека коллаген является основным компонентом специализированных и неспециализированных соединительных тканей, составляя почти четверть общего количества белка в организме человека, три четверти сухого веса кожи человека, более 90 % тканей сухожилий и роговицы человека и почти 80 % органического вещества в костях. Коллагеновые волокна обуславливают упругие и вязкоупругие свойства тканей [12–14].

Коллаген представляет собой макромолекулярный фибриллярный белок, состоящий из трёхспиральных доменов, образующих цилиндрические структуры, известные как фибриллы, которые в свою очередь организируются в волокна (рис. 1). При кислотном гидролизе или при нагревании водородные связи разрушаются, и трёхспиральные домены распадаются на отдельные цепи с различной молекулярной массой, в результате образуется хорошо всем известный желатин [14, 15].

Как коллаген, так и желатин широко используются в регенеративной медицине благодаря высокой биосовместимости, биорезорбции, способности поддерживать клеточную адгезию и пролиферацию [16]. Способность коллагена оказывать влияние на функциональную активность клеток обусловлена наличием в его структуре сайтов связывания с рецепторами клеток, которые образованы определенной последовательностью аминокислот в полипептидной цепи коллагена. Так, например, пептидные последовательности коллагена, содержащие локус Pro-Hyp-Gly, обеспечивают взаимодействие с тромбоцитами, их активацию и последующий запуск механизмов свертывания крови и тромбообразования [17]. Последовательность аминокислот Phe-Hyp-Gly обеспечивает взаимодействие коллагена с рецепторами интегринов $\alpha 1 \beta 1$ и $\alpha 2 \beta 1$, экспрессируемых эпителиальными и эндотелиальными клетками,

тромбоцитами/мегакариоцитами, лейкоцитами и фибробластами. Активация этих рецепторов опосредует такие клеточные функции, как адгезия и миграция, рост, апоптоз и дифференцировка [18]. Участки коллагена, содержащие аминокислотную последовательность GPOGPX'GFX', активируют рецептор, ассоциированный с остеокластами (OSCAR), и вызывают дифференцировку моноцитов в остеокласты, стимулируя тем самым процессы остеокластогенеза [19, 20].

В зависимости от области применения коллаген может использоваться в виде различных физических форм: гидрогелей, губок, пленок или микросфер. Коллагеновые пленки и мембраны, как правило, используют в качестве раневой повязки [21–24].

Несмотря на высокую привлекательность коллагеновых биоматериалов, с точки зрения биосовместимости и способности регулировать клеточный ответ, имеются существенные ограничения, которые препятствуют их эффективному применению в клинической практике в качестве остеопластических материалов [15, 25, 26]:

1. Низкая механическая прочность и высокая степень биодеструкции в результате ферментации протеолитическими ферментами.

2. Отсутствие контролируемой остеоиндуктивности и/или остеокондуктивности, что обусловлено скрытием или удалением функционально активных групп коллагена в результате технологических процессов или физико-химической модификации.

3. Аллергические реакции на коллаген и риск передачи межвидовой инфекции.

4. Недостаточная стандартизация коллагена по структурно-химическим параметрам, зависящая как от источника выделения (крупный рогатый скот, свиньи, птицы), так и от методов выделения коллагена (кислотный, щелочной, ферментативный).

5. Образующиеся фрагменты деградации коллагена распознаются как антигены и могут вызывать реакцию на инородное тело, что чревато как утратой функционального назначения тканеинженерной конструкции, так и развитием провоспалительной реакции на имплантируемый материал.

Для решения перечисленных недостатков коллагеновых биоматериалов используются различные подходы. Например, для повышения механической прочности и устойчивости к биологической деструкции предлагается использовать различные физические и химические способы формирования дополнительных связей между цепями коллагена [15, 27, 28].

Для стандартизации остеоиндуктивных свойств предлагается вводить в состав коллагеновой матрицы костные морфогенетические белки, ГА, фосфат кальция (ФК) и трикальцийфосфат [29–31].

Снижение риска аллергических реакций и передачи риска инфекционных заболеваний предлагается достичь путем использования коллагена из водоплавающих птиц, а так же рыб, медуз и моллюсков [32, 33].

Ведутся разработки по созданию коллагена с использованием генно-инженерных микроорганизмов, данный подход позволит избежать проблем с передачей инфекционных заболеваний и снизить интенсивность иммуноопосредованных реакций на ксеногенные материалы [12].

На сегодня применение монокомпонентных коллагеновых биоматериалов сосредоточено главным образом в области регенерации мягких тканей и кожных покровов.

Остеопластические биоматериалы из минеральных компонентов костного матрикса

Неорганический материал кости состоит преимущественно из ионов фосфата и кальция, которые, соединяясь с водой, образуют ГА. В менее значимых количествах присутствуют бикарбонат, натрий, калий, магний и некоторые другие ионы [7]. Неорганические костные минералы составляют примерно 60 % костной ткани по весу и 40 % по объему. Интегрируясь с коллагеновыми белками, костные минералы создают легкий и прочный биокompозитный материал, служащий каркасом для клеток костей [34].

Первоначально ФК и его производные, например ГА и трикальцийфосфаты, применялись в качестве стоматологических реминерализаторов и стоматологических цемента, поскольку было обнаружено, что при смешивании с водой эти соли образуют типичные гидравлические цементы. Выявлено, что фосфатно-кальциевые цементы (ФКЦ) поддерживают костеобразование и демонстрируют остеокондуктивные и в некоторых случаях остеоиндуктивные свойства. Кроме того, привлекательным для стоматологической и ортопедической практики оказалось сочетание способности к самозатвердеванию и пластичности ФКЦ, что обеспечивало хорошее прилегание к поверхности кости и разнообразие изготавливаемых форм [35].

К настоящему времени ФК-биоматериалы исследованы достаточно подробно, и некоторые из них уже применяются в клинике преимущественно в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии для заполнения небольших объемов утраченной кости. Наиболее часто для изготовления остеопластических биоматериалов используют соли ФК, представленные в таблице 1 [36]. Из представленных данных видно, что каждый минерал этой группы отличается составом и структурными характеристиками.

Соли ФК различаются по составу и кристаллической структуре, что приводит не только к специфическим физико-химическим свойствам изготавливаемых биоматериалов (растворимость, кристаллизация, твердость, хрупкость, термическая стабильность и т. д.), но и к различиям в действии на биологические процессы. Влияние кристаллической структуры солей ФК на клеточные и тканевые процессы наглядно можно продемонстрировать на примере α -ТКФ и β -ТКФ. Эти модификации ФК солей отличаются структурой кристаллической решетки: α -ТКФ кристаллизуется в моноклинную сингонию, при которой кристаллическая решетка напоминает параллелепипед; β -ТКФ кристаллизуется в ромбоэдрическую сингонию, и кристаллическая решетка представляет собой правильную призму на шестигранном основании.

Показано, что в условиях *in vivo* биоматериалы, изготовленные из α -ТКФ, обладают высокой скоростью резорбции, но при этом они активнее включаются в процессы ремоделирования костной ткани и стимулируют образование новой кости, β -ТКФ, напротив, имеет

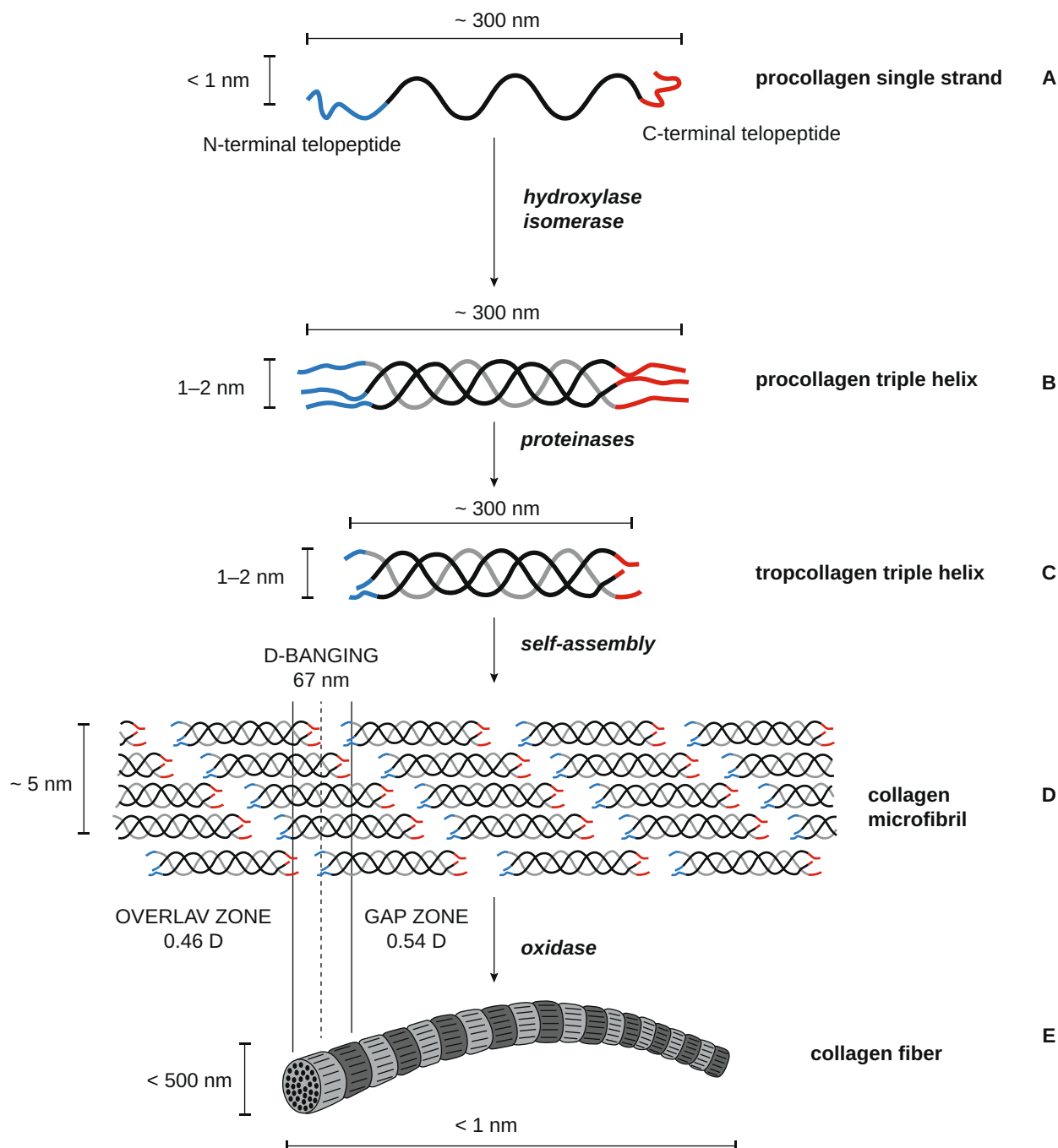


Рис. 1. Биосинтез коллагена: от молекулярного проколлагена к коллагеновым волокнам

Fig. 1. Biosynthetic route from the molecular procollagen to collagen fibers

Примечание: три спиральные левозакрученные одиночные нити проколлагена (A) образуют правозакрученную тройную спираль длиной около 300 нм (B). Молекулы тропоколлагена (C), полученные в результате разрезания протеиназами N- и C-концов, собираются в надмолекулярную структуру — коллагеновые микрофибриллы (D). В результате самосборки микрофибрилл образуется четверичная структура коллагена, представляющая собой коллагеновые волокна (E) [15].

Note: three helical left-handed procollagen single strands form (A) a right-handed triple helix of roughly 300 nm in length, named procollagen triple helix (B). The tropocollagen molecules (C), resulting from proteinases cut of N- and C-termini, go toward the supramolecular assembly in the so-called collagen microfibrils (D). As a result of the self-assembly of microfibrils, a quaternary structure of collagen is formed, which is collagen fibers (E) [15].

относительно более низкую скорость как резорбции, так и образования новой кости. Несмотря на это, высокая стабильность биоматериалов из β -ТКФ, высокая степень биоминерализации, а также остеокондуктивные и остеоиндуктивные качества делают β -ТКФ более

перспективным материалом для изготовления композитных и керамических остеопластических конструкций [37].

Различия в химическом составе и структуре других ФК минералов также обуславливают различия в их

Таблица 1. Основные биологически значимые соли фосфата кальция
Table 1. Main biologically significant salts of calcium phosphate

Название / Name	Формула / Formula	Соотношение Ca/P / Ratio Ca/P
Гидроксиапатит (ГА) / Hydroxyapatite (HA)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1,67
α-трикальцийфосфат (α-ТКФ) / α-tricalcium phosphate (α-TCP)	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,50
β-трикальцийфосфат (β-ТКФ) / β-tricalcium phosphate (β-TCP)	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,50
Октакальцийфосфат / Octacalcium Phosphate	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1,33
Безводный дикальцийфосфат или монетит (ДКФБВ) / Dicalcium Phosphate Anhydrous or monetite (DCPA)	CaHPO_4	1,00
Дикальцийфосфат дигидрат или брушит (ДКФДГ) / Dicalcium phosphate dihydrate or brushite (DPD)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,00
Фосфат тетракальция / Tetracalcium phosphate	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	2,00

биофункциональных свойствах. Так, например, биоматериалы из дикальцийфосфат дигидратов (ДКФБВ, ДКФДГ) являются одними из наиболее растворимых солей ФК. Несмотря на остеокондуктивные качества, их практическое клиническое применение ограничено чрезмерной воспалительной реакцией на продукты их биодеградации. Материалы из ГА наиболее близко имитируют по химическому составу и структуре естественную форму ФК неорганических компонентов костей человека. ГА обладает остеоиндуктивным, но слабым остеоиндуктивным действием, а в силу чрезвычайной хрупкости его применение в клинической практике ограничено использованием в области костных дефектов, не связанных с высокими механическими нагрузками [36, 37].

Несмотря на высокую биосовместимость и способность индуцировать остеогенез и костеобразование биофункциональные свойства ФКЦ пока далеки от идеальных. Основной проблемой, ограничивающей широкое клиническое применение этой группы цемента, является слабая механическая прочность и высокая скорость биорезорбции, что приводит к быстрому разрушению материала [38, 39]. Использование термической обработки и получение фосфатно-кальциевой керамики (ФКК) улучшает механические свойства биоматериала, однако снижает его пластичность и усложняет обработку имплантируемых материалов. Термическая обработка приводит к существенным структурным изменениям, фактически ФКЦ и ФКК — это два разных материала со своими уникальными структурными и функциональными свойствами. В отличие от ФКЦ керамика не является остеоиндуктивным материалом. Остеоиндуктивные свойства ФКК придаются с помощью инженерии структурно-механических и физико-химических параметров и характеристик, таких как пористость, шероховатость поверхности, соотношение минеральных компонентов, электрический заряд поверхности и растворимость [40]. Например, для

придания ФКК, помимо остеоиндуктивных свойств, способности к остеоиндукции требуется создать структуру со сложной архитектурой, обладающей пористостью как на макро- так и на микроуровне. Ранее было показано, что наличие в структуре керамики макропор (300–500 мкм) обеспечивает транспорт питательных веществ и удаление продуктов метаболизма, ангио- и остеогенез. Микропористая структура с размерами пор менее 50 мкм обуславливает адсорбцию белка, ионный обмен и образование минерализованной ткани. При имплантации животным микропористая ФКК демонстрирует более эффективную остеоиндукцию по сравнению с керамикой без макропор [41, 42].

Несмотря на то что ФКК широко используется в клинической практике для регенерации кости, свойства материала, позволяющие управлять клеточными событиями, такими как адгезия и дифференцировка клеток, еще изучаются. Так, например, было выявлено, что способность керамических биоматериалов стимулировать восстановление костных дефектов обуславливается не только их остеоиндуктивным и остеоиндуктивным действием. Оказалось, что керамические биоматериалы способны оказывать регулирующее влияние на функциональную активность клеток иммунной системы и воспалительные реакции.

Как известно, эффективность восстановления костных повреждений зависит от интенсивности воспаления в окружающих тканях, чрезмерная провоспалительная реакция может препятствовать успешной репарации костной ткани [43, 44]. Имплантируемые биоматериалы также вызывают провоспалительную реакцию организма, при этом интенсивное воспаление может не только ингибировать остеогенез, но и вызывать отторжение имплантата. Разработка стратегий и решений, позволяющих избежать или минимизировать нежелательные побочные эффекты при использовании имплантатов, по-прежнему представляет собой важную задачу в биомедицинской области [45, 46].

Выявлено, что биоматериалы из ФКК способны регулировать поляризацию макрофагов. Увеличение количества двухфазного ФК в керамике стимулирует дифференцировку макрофагов в регенеративный M2 фенотип и тем самым способствует образованию кости [47]. Показано, что, как и в случае с остеоиндуктивными свойствами, поляризация макрофагов зависит от субмикронной топографии поверхности ФКК [48]. В настоящее время все больше внимания уделяется поиску способов направленной функционализации керамических биоматериалов и характеристике влияния структуры, физических и химических свойств поверхности на иммуномодулирующее и остеогенное действие ФКК [49–51]. Более полное понимание механизмов остеоиндуктивного действия керамических биоматериалов расширяет возможности их практического клинического применения, например, при переломах костей, сопровождающихся чрезмерной воспалительной реакцией или хроническим воспалением.

Таким образом, как органические, так и минеральные компоненты костного матрикса способны стимулировать процессы восстановления поврежденной костной ткани. Остеогенный потенциал обусловлен наличием структурных элементов, в случае с коллагеном это наличие аминокислотных последовательностей, паттернов, которые взаимодействуют с рецепторами клеток и формируют те или иные клеточные реакции. В случае с неорганическим костным материалом функционально значимыми элементами являются химический состав и кристаллическая структура солей ФК, а также архитектура поверхности и химический состав фосфат-кальциевых керамических материалов.

С точки зрения применения в качестве остеопластических материалов и те, и другие костные компоненты обладают преимуществами и недостатками. Основным подходом для придания остеопластическим материалам свойств, близких к нативной костной ткани, в том числе остеокондуктивных, остеоиндуктивных и ангиогенных, является создание композитных биомиметических материалов, состоящих из органических и минеральных компонентов костного матрикса. Данный подход позволяет как повысить механические свойства остеопластического биоматериала, так и придать ему контролируемую биологическую активность.

Композитные остеопластические биоматериалы из органических и минеральных компонентов костного матрикса

Одной из ведущих концепций по улучшению функциональных свойств биоматериалов и придания им необходимых медико-биологических свойств является смешивание различных материалов с образованием композитного материала. Идея таких композитов заключается в том, что за счет объединения двух или более компонентов с разными физическими или химическими свойствами биофункциональные свойства конечного продукта будут улучшены по сравнению с их отдельными компонентами.

Как известно, в основе структурной организации и функциональности костной ткани лежит

упорядоченная биоминерализация. Имитация нативного процесса биоминерализации является актуальным направлением исследований в области биоинженерии. Природная человеческая кость собирается путем упорядоченного отложения ГА вдоль органической матрицы коллагена I типа, при этом кристаллы ГА откладываются в два этапа: на ранней стадии минерализации — в зоне разрыва коллагеновых фибрилл (так называемая внутрифибриллярная минерализация), на более поздней стадии процесса — на поверхности коллагеновых фибрилл (так называемая экстрафибриллярная минерализация) [52, 53].

На сегодня наиболее близко структуру нативной кости имитируют остеопластические материалы, созданные именно методом биомиметической минерализации. Методы изготовления коллагеновых каркасов с внутрифибриллярной и экстрафибриллярной минерализацией подробно описаны в ряде работ [52–54]. По сравнению с традиционными костными трансплантатами из металлов или керамики минерализованный коллаген обладает многими преимуществами, такими как состав, биodeградация, лучшая биосовместимость и биомеханические свойства. Показано, что технологические условия изготовления каркасов такого типа не влияют на их биологические свойства и сопоставимы с таковыми из коллагеновых матриц. Имплантация биомиметических каркасов экспериментальным животным выявила высокую биосовместимость с клетками, костными тканями и активный неoангиогенез во всем объеме каркаса [55].

Тканеинженерные каркасы, состоящие из внутрифибриллярных минерализованных фибрилл коллагена, обладают улучшенными механическими свойствами, высоким остеоиндуктивным потенциалом и демонстрируют более эффективное восстановление поврежденных костей *in vivo* [53]. Предложены новые способы модификации биофункциональных свойств биомиметических каркасов, например, интеграция хитозана и полимолочной кислоты в состав коллаген-апатитового каркаса позволяет улучшить механические свойства и способность к минерализации [56, 57]. Наглядные преимущества, которые продемонстрировали каркасы, изготовленные методом биомиметической минерализации, позволили создать на их основе изделия медицинского назначения, предназначенные для лечения костных дефектов, вызванных травматическими повреждениями, опухолями и хирургическими ранами (табл. 2) [58].

Композитные остеопластические биоматериалы независимо от того, изготовлены они традиционными способами (литье в растворитель, разделение фаз, газовое вспенивание) или с использованием биомиметических технологий, пока не способны имитировать пространственную архитектуру костной ткани и анатомическое соответствие сложным участкам костных дефектов [58].

На сегодня наиболее эффективный способ решения этой проблемы — применение аддитивных технологий, создание конструкций с использованием методов трехмерной печати. Технология трехмерной (3D) биопечати позволяет контролировать архитектурные нюансы, такие как размер пор, общий объем пор и их форму, а также создавать заменители костного

Таблица 2. Некоторые коммерчески доступные минерализованные коллагеновые продукты
Table 2. Some commercially available mineralized collagen products

Продукт / Product	Производитель / Company	Состав / Composition	Форма / Form	Заявленные механизмы действия / Claimed mechanisms of action
Bongold®	Allgens, Китай / Allgens, China	Бычий коллаген I типа и ГА, аналогичный природному минерализованному коллагену / Self-assembled type I bovine collagen and hydroxyapatite (HA) similar to the natural mineralized collagen	Полоса, гранула, блок, шпаклевка, губка / strip, granule, block, putty, sponge	Остеокондукция, биорезорбция, остеогенез и остеоиндукция при смешивании с аспиратом костного мозга / osteoconduction bioresorbable osteogenesis and osteoinduction when mixed with bone marrow aspirate
Osteon™	Dentium, Корея / Dentium, Korea	8 % коллагена типа I и 92 % минералов (30 % ГА и 70 % β-TCP) / 8 % type I collagen and 92 % mineral (30 % HA and 70 % β-TCP)	Цилиндр / cylinder	Остеокондукция, биорезорбция / osteoconduction bioresorbable
Refit	HOYA, Япония / HOYA, Japan	20 % бычьего коллагена I типа и 80 % ГА / 20 % type I bovine collagen and 80 % HA	Блок / block	Остеокондукция, биорезорбция / osteoconduction bioresorbable
CopiOs®	Zimmer, США / Zimmer, USA	Бычий коллаген типа I и 67 % минералов / type I bovine collagen and 67 % mineral	Губка, паста / sponge, paste	Остеокондукция, биорезорбция, остеогенез и остеоиндукция при смешивании с аспиратом костного мозга / osteoconduction bioresorbable osteogenesis and osteoinduction when mixed with bone marrow aspirate
Bio-Oss Collagen®	Geistlich, Швейцария / Geistlich, Switzerland	10 % коллагена типа I и 90 % бычьего минерала / 10 % type I collagen and 90 % bovine mineral	Блок / block	Остеокондукция / osteoconduction

трансплантата, адаптированные к месту дефекта кости [59, 60]. Кроме того, 3D-биопечать позволяет изготавливать гетерогенные материалы, состоящие из минеральных и органических компонентов костной ткани, а также иных природных и синтетических полимеров с целью придания требуемых медико-биологических свойств [61–62].

Несмотря на перспективность аддитивных технологий создания биомиметических материалов, существуют и некоторые трудности. В первую очередь это низкая механическая прочность, не позволяющая использовать конструкции в качестве несущих элементов. Кроме того, методы 3D-биопечати, например, струйная и экструзионная биопечать, предъявляют

особые требования к реологическим свойствам печатной пасты: вязкость, предел текучести при сдвиге и сжатию, упругость и эластичность. В свою очередь это ограничивает выбор биоматериалов, пригодных для печати, а также усложняет приготовление печатной пасты. Методы лазерной 3D-биопечати кроме высоких требований по гранулометрическому составу спекаемого биокерамического порошка требуют стандартизации и контроля мощности лазера, размера светового пятна, времени облучения и т. д. В связи с этим могут возникать трудности в стандартизации процесса, при контроле термодиффузии спекаемого материала, структуры и архитектуры поверхности биокерамического изделия.

МАРКОВ П.А. И ДР. | ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, благодаря достижениям в области биологии, физики, химии и технических наук удалось разработать новые технологии конструирования остеопластических материалов, имитирующих структуру и функцию нативной костной ткани. Применение в клинической практике биоматериалов, созданных с использованием принципов биомиметики, повышает эффективность восстановления повреждений костной ткани различного генеза.

Несмотря на то что остеоиндуктивные материалы играют ключевую роль в регенерации костной ткани и широко используются в ортопедии, стоматологии

и других областях медицины, существуют различные проблемы и ограничения, которые препятствуют их повсеместному применению и требуют дальнейших исследований и разработок.

Одной из основных проблем является обеспечение полной биосовместимости остеоиндуктивных материалов. Некоторые материалы или продукты их деградации могут вызывать провоспалительные реакции и отторжение имплантата. Для минимизации этих рисков необходимы дополнительные исследования и совершенствование технологий производства биоматериалов с заданными медико-биологическими свойствами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Марков Павел Александрович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4803-4803>

Ерёмин Пётр Серафимович, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

E-mail: ereminps@gmail.com, EreminPS@nmicrk.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Берёзкина Елена Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7416-3381>

Волкова Марина Викторовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5966-3026>

Усова Ирина Александровна, кандидат исторических наук, заведующий научно-организационным отделом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4369-3241>

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: Марков П.А. — научное обоснование, проверка и редактирование рукописи; Ерёмин П.С. — написание черновика рукописи; Берёзкина Е.С. — проверка и редактирование текста статьи; Волкова М.В. — анализ данных; методология; Усова И.А. — проверка и редактирование текста статьи; Гильмутдинова И.Р. — обеспечение материалов для исследования.

Источники финансирования. Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

Конфликт интересов. Усова И.А. — ответственный редактор журнала «Вестник восстановительной медицины». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Pavel A. Markov, Ph.D. (Biol.), Leading Researcher, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4803-4803>

Petr S. Eremin, Researcher, Laboratory of Cellular Technologies, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: ereminps@gmail.com, EreminPS@nmicrk.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Elena S. Berezkina, Ph.D. (Biol.), Senior Researcher, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7416-3381>

Marina V. Volkova, Ph.D. (Biol.), Researcher, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5966-3026>

Irina A. Usova, Ph.D. (Hist.), Head of Scientific and Organizational Department, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4369-3241>

Ilmira R. Gilmudinova, Ph.D. (Med.), Leading Researcher, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Author contribution. All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria

(all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special contributions: Markov P.A. — conceptualization, writing, review and editing; Eremin P.S. — writing original draft; Berezkina E.S. — review and editing; Volkova M.V. — formal analysis, methodology; Usova I.A. — review and editing; Gilmudinova I.R. — resources.

Funding. This study was not supported by any external funding sources.

Disclosure. Usova I.A. — Managing Editor of the Journal "Bulletin of Rehabilitation Medicine". Other authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Список литературы / References

1. Florencio-Silva R., Sasso G.R., Sasso-Cerri E., et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomedical Research International*. 2015; 2015: 421746. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>
2. Rossi N., Hadad H., Bejar-Chapa M., et al. Bone Marrow Stem Cells with Tissue-Engineered Scaffolds for Large Bone Segmental Defects: A Systematic Review. *Tissue Engineering Part B Rev*. 2023; 29(5): 457–472. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2022.0213>
3. Intravaia J.T., Graham T., Kim H.S., et al. Smart Orthopedic Biomaterials and Implants. *Current opinion in biomedical engineering*. 2023; 25: 100439. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2022.100439>
4. Cárdenas-Aguazaco W., Lara-Bertrand A. L., Prieto-Abello L., et al. Exploring calcium-free alternatives in endochondral bone repair tested on In vivo trials - A review. *Regenerative therapy*. 2024; 26: 145–160. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.05.017>
5. Khan M.U.A., Aslam M.A., Bin Abdullah M.F., et al. Recent perspective of polymeric biomaterial in tissue engineering — a review. *Materials Today Chemistry*. 2023; 34: 101818. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2023.101818>
6. Al Mahmud M.Z., Mobarak M.H., Hossain N., et al. Emerging breakthroughs in biomaterials for orthopedic applications: A comprehensive review. *Bioprinting*. 2023; 36: e00323. <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2023.e00323>
7. Battafarano G., Rossi M., De Martino V., et al. Strategies for Bone Regeneration: From Graft to Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(3): 1128. <https://doi.org/10.3390/ijms22031128>
8. Senn N. Senn on the Healing of Aseptic Bone Cavities by Implantation of Antiseptic Decalcified Bone. *Annals Surgery*. 1889; 10(5): 352–368. <https://doi.org/10.1097/00000658-188907000-00043>
9. Urist M.R. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965; 150(3698): 893–899. <https://doi.org/10.1126/science.150.3698.893>
10. Katz M.S., Ooms M., Heitzer M., et al. Postoperative Morbidity and Complications in Elderly Patients after Harvesting of Iliac Crest Bone Grafts. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(8): 759. <https://doi.org/10.3390/medicina57080759>
11. Zhang H., Yang L., Yang X.G., et al. Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications: An Overview. *Orthopaedic Surgery*. 2019; 11(5): 725–737. <https://doi.org/10.1111/os.12509>
12. Sorushanova A., Delgado L.M., Wu Z., et al. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. *Advanced Materials*. 2019; 31(1): e1801651. <https://doi.org/10.1002/adma.201801651>
13. Siadat S.M., Ruberti J.W. Mechanochemistry of collagen. *Acta Biomaterials*. 2023; 163: 50–62. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.01.025>
14. Salvatore L., Gallo N., Natali M.L., et al. Mimicking the Hierarchical Organization of Natural Collagen: Toward the Development of Ideal Scaffolding Material for Tissue Regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021; 9: 644595. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.644595>
15. Mikhailov O.V. Gelatin as It Is: History and Modernity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(4): 3583. <https://doi.org/10.3390/ijms24043583>
16. Lin K., Zhang D., Macedo M.H., et al. Advanced collagen-based biomaterials for regenerative biomedicine. *Advanced Functional Materials*. 2019; 29: 1804943. <https://doi.org/10.1002/adfm.201804943>
17. Hoop C.L., Zhu J., Nunes A.M., et al. Revealing Accessibility of Cryptic Protein Binding Sites within the Functional Collagen Fibril. *Biomolecules*. 2017; 7(4): 76. <https://doi.org/10.3390/biom7040076>
18. Ghatak S., Niland S., Schulz J.N., et al. Role of Integrins $\alpha 1 \beta 1$ and $\alpha 2 \beta 1$ in Wound and Tumor Angiogenesis in Mice. *American Journal of Pathology*. 2016; 86(11): 3011–3027. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.06.021>
19. Zhou L., Hinerman J.M., Blaszczyk M., et al. Structural basis for collagen recognition by the immune receptor OSCAR. *Blood*. 2016; 127(5): 529–537. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-667055>
20. Joyce K., Fabra G.T., Bozkurt Y., Pandit A. Bioactive potential of natural biomaterials: identification, retention and assessment of biological properties. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021; 6(1): 122. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00512-8>
21. Kang J.I., Park K.M. Advances in gelatin-based hydrogels for wound management. *Journal of Materials Chemistry B*. 2021; 9(6): 1503–1520. <https://doi.org/10.1039/D0TB02582H>
22. Feng Y., Qin S., Yang Y., et al. A functional hydrogel of dopamine-modified gelatin with photothermal properties for enhancing infected wound healing. *Colloids and surfaces, B, Biointerfaces*. 2024; 241: 114058. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.114058>
23. Cui B., Zhang C., Gan B., et al. Collagen-tussah silk fibroin hybrid scaffolds loaded with bone mesenchymal stem cells promote skin wound repair in rats. *Materials science and engineering, C, Materials for biological applications*. 2020; 109: 110611. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110611>
24. Hong C., Chung H., Lee G., et al. Remendable Cross-Linked Alginate/Gelatin Hydrogels Incorporating Nanofibers for Wound Repair and Regeneration. *Biomacromolecules*. 2024; 25(7): 4344–4357. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.4c00406>
25. Qin D., Wang N., You X.G., et al. Collagen-based biocomposites inspired by bone hierarchical structures for advanced bone regeneration: ongoing research and perspectives. *Biomaterial Science*. 2022; 10(2): 318–353. <https://doi.org/10.1039/d1bm01294k>
26. Maternini M., Guttadauro A., Mascagni D., et al. Non cross-linked equine collagen (Salvecoll-E gel) for treatment of complex ano-rectal fistula. *Asian Journal of Surgery*. 2019; 43: 401–404. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.06.009>
27. Rezvani Ghomi E., Nourbakhsh N., Akbari Kenari M., et al. Collagen-based biomaterials for biomedical applications. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*. 2021; 109(12): 1986–1999. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34881>
28. Wang Y., Wang Z., Dong Y. Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering. *ACS biomaterials science & engineering*. 2023; 9(3): 1132–1150. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c00730>

29. Dawson E., Bae H.W., Burkus J.K., et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 on an absorbable collagen sponge with an osteoconductive bulking agent in posterolateral arthrodesis with instrumentation. A prospective randomized trial. *Journal of bone and joint surgery*. 2009; 91(7): 1604–1613. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.01157>
30. Lu H., Kawazoe N., Kitajima T., et al. Spatial immobilization of bone morphogenetic protein-4 in a collagen-PLGA hybrid scaffold for enhanced osteoinductivity. *Biomaterials*. 2012; 33(26): 6140–6146. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.05.038>
31. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Bigham-Sadegh A. Bone morphogenetic proteins: a powerful osteoinductive compound with non-negligible side effects and limitations. *Biofactors*. 2014; 40(5): 459–481. <https://doi.org/10.1002/biof.1177>
32. Salvatore L., Gallo N., Natali M.L. et al. Marine collagen and its derivatives: Versatile and sustainable bio-resources for healthcare. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*. 2020; 113: 110963. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110963>
33. Song J.E., Thangavelu M., Choi J., et al. Bone Regeneration Using Duck's Feet-Derived Collagen Scaffold as an Alternative Collagen Source. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020; 1250: 3–13. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3262-7_1
34. Lim D.J. Bone Mineralization in Electrospun-Based Bone Tissue Engineering. *Polymers (Basel)*. 2022; 14(10): 2123. <https://doi.org/10.3390/polym14102123>
35. Takagi S., Chow L.C., Ishikawa K. Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements. *Biomaterials*. 1998; 19(17): 1593–1599. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(97\)00119-1](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(97)00119-1)
36. Jeong J., Kim J.H., Shim J.H., et al. Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration. *Biomaterials research*. 2019; 23: 4. <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0149-3>
37. Hou X., Zhang L., Zhou Z., et al. Calcium Phosphate-Based Biomaterials for Bone Repair. *Journal of Functional Biomaterials*. 2022; 13(4): 187. <https://doi.org/10.3390/jfb13040187>
38. Ambard A.J., Muenninghoff, L. Calcium Phosphate Cement: Review of Mechanical and Biological Properties. *Journal of Prosthodontics*. 2006; 15: 321–328. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2006.00129.x>
39. Ramesh N., Moratti S.C., Dias G.J. Hydroxyapatite-polymer biocomposites for bone regeneration: A review of current trends. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2018; 106(5): 2046–2057. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33950>
40. Samavedi S., Whittington A.R., Goldstein A.S. Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and their influence on cell behavior. *Acta Biomaterials*. 2013; 9(9): 8037–8045. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.06.014>
41. Xiao D., Zhang J., Zhang C., et al. The role of calcium phosphate surface structure in osteogenesis and the mechanisms involved. *Acta Biomaterialia*. 2020; 106: 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.12.034>
42. Katebifar S., Arul M., Abdulmalik S., et al. Novel high-strength polyester composite scaffolds for bone regeneration. *Polymers for advanced technologies*. 2023; 34(12): 3770–3791. <https://doi.org/10.1002/pat.6178>
43. Terkawi M.A., Matsumae G., Shimizu T., et al. Interplay between Inflammation and Pathological Bone Resorption: Insights into Recent Mechanisms and Pathways in Related Diseases for Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(3): 1786. <https://doi.org/10.3390/ijms23031786>
44. Ponzetti M., Rucci N. Updates on Osteoimmunology: What's New on the Cross-Talk Between Bone and Immune System. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10: 236. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00236>
45. Mariani E., Lisignoli G., Borzi R.M., Pulsatelli L. Biomaterials: Foreign Bodies or Tuners for the Immune Response? *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(3): 636. <https://doi.org/10.3390/ijms20030636>
46. Gou M., Wang H., Xie H., Song, H. Macrophages in guided bone regeneration: potential roles and future directions. *Frontiers in immunology*. 2024; 15: 1396759. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1396759>
47. Chen X., Wang M., Chen F., et al. Correlations between macrophage polarization and osteoinduction of porous calcium phosphate ceramics. *Acta Biomaterials*. 2020; 103: 318–332. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.12.019>
48. Li M., Guo X., Qi W., et al. Macrophage polarization plays roles in bone formation instructed by calcium phosphate ceramics. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020; 8(9): 1863–1877. <https://doi.org/10.1039/C9TB02932J>
49. Shang L., Shao J., Ge S. Immunomodulatory Properties: The Accelerant of Hydroxyapatite-Based Materials for Bone Regeneration. *Tissue Engineering Methods (Part C)*. 2022; 28(8): 377–392. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2022.0011112>
50. Nie Z., Hu Z., Guo X., et al. Genesis of osteoclasts on calcium phosphate ceramics and their role in material-induced bone formation. *Acta Biomaterials*. 2023; 157: 625–638. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.11.005>
51. Pearson J.J., Gerken N., Bae C., et al. In vivo hydroxyapatite scaffold performance in infected bone defects. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2020; 108(3): 1157–1166. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34466>
52. Hu C., Zilm M., Wei M. et al. Fabrication of intrafibrillar and extrafibrillar mineralized collagen/apatite scaffolds with a hierarchical structure. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2016; 104(5): 1153–1161. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35649>
53. Zou L., Zhang Y., Liu X., et al. Biomimetic mineralization on natural and synthetic polymers to prepare hybrid scaffolds for bone tissue engineering. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019; 178: 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.03.004>
54. Hu C., Zhang L., Wei M. Development of biomimetic scaffold with both intrafibrillar and extrafibrillar mineralization. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2015; 1(8): 669–676. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5b00088>
55. Ciocca L., Lesci I.G., Mezini O., et al. Customized hybrid biomimetic hydroxyapatite scaffold for bone tissue regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2017; 105(4): 723–734. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33597>
56. Xu S.J., Qiu Z.Y., Wu J.J., et al. Osteogenic differentiation gene expression profiling of hMSCs on hydroxyapatite and mineralized collagen. *Tissue Engineering Part A*. 2016; 22(2): 170–181. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2015.0237>
57. Qiu Z.Y., Cui Y., Tao C.S., et al. Mineralized collagen: rationale, current status, and clinical applications. *Materials (Basel)*. 2015; 8(8): 4733–4750. <https://doi.org/10.3390/ma8084733>
58. Khalaf A.T., Wei Y., Wan J., et al. Bone Tissue Engineering through 3D Bioprinting of Bioceramic Scaffolds: A Review and Update. *Life (Basel)*. 2022; 12(6): 903. <https://doi.org/10.3390/life12060903>
59. Abbadessa A., Ronca A., Salerno, A. Integrating bioprinting, cell therapies and drug delivery towards in vivo regeneration of cartilage, bone and osteochondral tissue. *Drug delivery and translational research*. 2024; 14(4): 858–894. <https://doi.org/10.1007/s13346-023-01437-1>
60. Saberi A., Kouhjani M., Mohammadi M., Hosta-Rigau L. Novel scaffold platforms for simultaneous induction osteogenesis and angiogenesis in bone tissue engineering: a cutting-edge approach. *Journal of nanobiotechnology*. 2023; 21(1): 351. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02115-7>
61. Yuan X., Zhu W., Yang Z., et al. Recent Advances in 3D Printing of Smart Scaffolds for Bone Tissue Engineering and Regeneration. *Advanced Materials*. 2024; e2403641. <https://doi.org/10.1002/adma.202403641>
62. van der Heide D., Cidonio G., Stoddart M.J., D'Este M. 3D printing of inorganic-biopolymer composites for bone regeneration. *Biofabrication*. 2022; 14(4): 10.1088/1758-5090/ac8cb2. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ac8cb2>