

УДК 616.71-089.844(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS622772>

Научный обзор



Применение преваскуляризированных костных скаффолдов *in vivo* (обзор литературы)

Ю.А. Новосад¹, П.А. Першина¹, А.С. Шабунин¹, М.С. Асадулаев¹, О.Л. Власова², С.В. Виссарионов¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Создание материалов, замещающих костные дефекты, несмотря на множество работ, остается актуальной проблемой в ортопедии и травматологии. Одна из наиболее важных задач — создание условий для адекватной трофики костного имплантата.

Цель — проанализировать современные подходы к васкуляризации костных скаффолдов и оценить их адекватность в моделях *in vivo*.

Материалы и методы. Представлен обзор литературных данных, посвященный методам васкуляризации костных скаффолдов. Поиск литературы осуществляли в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary, Google Scholar в период с 2013 по 2023 г. по ключевым словам. Выявлен 271 источник. После исключения проанализированы 95 статей, результаты 38 оригинальных исследований и одного обзора литературы.

Результаты. Вне зависимости от метода предварительной васкуляризации скаффолдов костные имплантаты проявляют выраженные остеоиндуктивные свойства и способствуют ускоренному восстановлению костной ткани. Конструкции на основе твердых полимеров и кальций-фосфатных соединений также выполняют остеокондуктивную функцию. В качестве основного типа клеток используют мезенхимные стволовые клетки, а также клетки сосудистого типа, которые в синергии оказывают положительный эффект на ремоделирование костного дефекта. Для направленной дифференцировки в остеогенном направлении применяют костный морфогенетический белок, а для дифференцировки в сосудистом направлении — фактор роста эндотелия сосудов.

Заключение. В настоящее время не существует общепринятого метода васкуляризации скаффолдов, отсутствуют и данные о сравнительной эффективности методов васкуляризации, при этом в исследованиях на животных моделях продемонстрировано положительное влияние преваскуляризированных образцов на скорость восстановления как незначительных, так и критических дефектов.

Ключевые слова: преваскуляризированные костные скаффолды; артериовенозные петли; 3D-биопечать; клеточные листы.

Как цитировать

Новосад Ю.А., Першина П.А., Шабунин А.С., Асадулаев М.С., Власова О.Л., Виссарионов С.В. Применение преваскуляризированных костных скаффолдов *in vivo* (обзор литературы) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2024. Т. 12. № 1. С. 77–87. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS622772>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS622772>

Review

***In vivo* application of prevascularized bone scaffolds: A literature review**

Yury A. Novosad¹, Polina A. Pershina¹, Anton S. Shabunin¹, Marat S. Asadulaev¹,
Olga L. Vlasova², Sergei V. Vissarionov¹

¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

² Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite expanding research, the development of materials for replacing bone defects remains an urgent problem in orthopedics and traumatology. Thus, one of the most important tasks is to create conditions for proper trophicity of the bone implant.

AIM: To analyze modern approaches to bone scaffold vascularization and evaluate their adequacy in *in vivo* models.

MATERIALS AND METHODS: The article presents a literature review dedicated to the methods of vascularization of bone scaffolds. A literature search was performed in PubMed, ScienceDirect, eLibrary, and Google Scholar databases from 2013 to 2023 using keywords, and 271 sources were identified. After exclusion, 95 articles were analyzed, and the results of 38 original studies and one literature review were presented.

RESULTS: Regardless of the initial vascularization method of scaffolds, bone implants show distinct osteoinductive features and promote advanced bone tissue regeneration. Constructs based on solid polymers and calcium–phosphate compositions also perform osteoconductive functions. Mesenchymal stem cells are used as the main cell type, as well as vessel-type cells, which in cooperation also have a positive effect on bone-defect remodeling. Bone morphogenetic proteins are used for directed differentiation in the osteogenic direction, and vascular endothelial growth factor is used for differentiation in the vascular pathway.

CONCLUSIONS: At present, no method for vascularization of scaffolds has been approved universally. In addition, no evidence supported the comparative effectiveness of vascularization methods, whereas animal model studies have demonstrated a positive effect of prevascularized patterns on the recovery rate of minor and critical defects.

Keywords: prevascularized bone scaffolds; arteriovenous loops; 3D bioprinting; cell sheets.

To cite this article

Novosad YuA, Pershina PA, Shabunin AS, Asadulaev MS, Vlasova OL, Vissarionov SV. *In vivo* application of prevascularized bone scaffolds: A literature review. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2024;12(1):77–87. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS622772>

Received: 27.10.2023

Accepted: 30.01.2024

Published: 29.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Тканевая инженерия и регенеративная медицина на сегодняшний день — одни из самых перспективных направлений научных изысканий в области здравоохранения. Их популярность можно объяснить наличием больших перспектив в решении проблем лечения пациентов с утратой органов и тканей. Актуальность замещения обширных костных дефектов в практике травматолога-ортопеда не вызывает сомнений. Критический диастаз в результате фрагментации отломков, минно-взрывные ранения, остеомиелит, пострезекционные дефекты, пороки развития конечностей, характеризующиеся гемимелией, контроль над регенератами в условиях компрессионно-дистракционного остеосинтеза, ложные суставы — при всех этих состояниях необходимо возмещение зачастую большого объема костной массы, в особенности в сочетании с периферической артериопатией.

Сокращение сроков госпитализации и раннее начало реабилитации пациентов — важнейший вопрос для практического здравоохранения. Его можно решить путем использования синтетических и полусинтетических материалов для замещения дефектов. Однако все еще открытым остается вопрос об адекватной трофике костного имплантата. На основании публикаций, посвященных выживаемости клеток в центре крупных тканеинженерных конструкций, можно сделать вывод о недостаточно оптимальной начальной васкуляризации разрабатываемых конструкций [1].

Цель — проанализировать современные подходы к васкуляризации костных скаффолдов и оценить их адекватность в моделях *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлен обзор литературных данных, посвященный методам васкуляризации костных скаффолдов. Поиск литературы осуществляли в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary, Google Scholar в период с 2017 по 2023 г. по ключевым словам: «преваскуляризованные костные скаффолды», «артериовенозные петли», «3D-биопечать», «клеточные листы». В результате поиска выявлено 128 источников. После исключения проанализированы 95 статей, результаты 38 оригинальных исследований и одного обзора литературы.

Определены следующие критерии включения источников в исследование: полнотекстовые материалы; экспериментальные исследования на животных моделях преваскуляризованных костных скаффолдов; работы с исчерпывающими данными, на основании которых можно сделать однозначный вывод о влиянии преваскуляризации на восстановление костного дефекта. Из рассмотрения были исключены публикации с признаками дублирования, в том числе схожими протоколами исследования, проведенные разными коллективами;

применение одинаковых материалов, клеток и факторов роста и дифференцировки; схожий авторский коллектив. В случае обнаружения подобных исследований анализировали только наиболее поздние по дате публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность регенерации костной ткани зависит от множества факторов: тяжести повреждения, размера диастаза между отломками, наличия сопутствующего повреждения мягких тканей и кровеносных сосудов, а также преморбидного фона пострадавшего. Немалую роль играет тактика лечения. Процессы регенерации костной ткани делят на первичное и вторичное заживление. Для реализации первичного механизма в области повреждения необходимы следующие условия: непрерывная целостность надкостницы и стабильный контакт костных отломков. Вторичное заживление наблюдается в случае повреждения надкостницы, компактного вещества, костного мозга и недостаточного контакта между костными поверхностями, обусловленного отсутствием иммобилизации или относительной стабильностью в зоне перелома. В данном случае наблюдаются экстравазация крови и образование гематомы в области перелома, в процессе свертывания крови формируется каллус из фиброзно-хрящевой ткани — комплекс недифференцированных клеток, обладающих мультипотентностью. Происходит активация остеобластов, которые обуславливают постепенное окостенение, пока не завершится процесс регенерации [2].

Обширные дефекты костной ткани традиционно являются вызовом для травматологов-ортопедов, поскольку возможности естественной регенерации не только ограничены, но и переменны и индивидуальны в каждом конкретном случае. Общепринятый клинический стандарт на сегодняшний день — применение компрессионно-дистракционных аппаратов с использованием принципов Илизарова. Хотя отдаленные результаты лечения с помощью этого метода более чем удовлетворительны, однако экономически такой способ невыгоден, так как предполагает длительное нахождение пациента в стационаре и связан с рисками ятрогенных и инфекционных осложнений.

Для применения свободной костной пластики кровоснабжаемыми кортикально-надкостничными трансплантатами необходим оператор, на высоком уровне владеющий микрохирургической техникой, кроме того, этот способ можно использовать далеко не во всех случаях, особенно при наличии массивных очагов утраты костной ткани, которые невозможно заместить аутоотрансплантатом ввиду ограниченности его объема. Аналогичные сложности могут возникнуть и при применении свободных костных аутоотрансплантатов. Аллотрансплантация костной массы способна неограниченно увеличить объем донорского материала и соответствовать биомеханическим требованиям

замещаемого участка, но ее иммуногенность и приживаемость по-прежнему составляет предмет дискуссии. Внедрение в клиническую практику результатов исследований в области тканевой инженерии способно нивелировать все недостатки ауто- и аллотрансплантации в отношении восстановления протяженных и объемных дефектов костной ткани. Данная область науки ставит своей задачей разработку тканеинженерных конструкций, включающих материал-носитель с клетками и факторами, способными направлять и ускорять рост клеток и, как следствие, увеличивать скорость восстановления дефекта.

Клеточные листы

Под клеточными листами понимают технологии, позволяющие получить монослой клеток с поверхности культурального пластика и объединить несколько таких «листов» воедино. Получение тканеинженерных конструкций послойным методом — один из первых способов, основанных именно на клеточных культурах. Данная методология включает несколько основных этапов:

- 1) посев клеток и культивирование на поверхности чашки Петри до достижения равномерного монослоя;
- 2) отделение слоя от поверхности;
- 3) соединение нескольких слоев для получения объемной структуры.

При этом часто клеточные слои не адгезируют друг к другу самостоятельно. Для соединения нескольких слоев применяют различные методы, в том числе механические, температурные и магнитные, которые подробно описали Q. You и соавт. [3].

J. Zhang и соавт. [4] использовали конструкции на основе человеческих амниотических стволовых клеток, которые были подвергнуты дифференцировке в остеогенном направлении, с применением костного морфогенетического белка (BMP-2). В качестве второго слоя брали ту же клеточную культуру, дифференцировку которой регулировал эндотелиальный фактор роста (VEGF) в направлении сосудистой ткани. Имплантиацию производили в модели краниального дефекта на крысах на 8-й и 12-й неделе исследования. Группами сравнения служили контрольные животные без лечения, а также группы с имплантатами на основе монокультур клеток. Клеточные культуры ускоряли восстановление костной ткани в сравнении с контрольной группой без лечения. При этом отсутствовали значимые различия при применении монокультур клеток. Двойной слой клеток обеспечил быстрое восстановление костной ткани в сравнении со всеми группами. Схожая конструкция представлена в работе на мышах, клеточные слои в которой получены из мезенхимных стволовых клеток (МСК) костного мозга и эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) [5], а также на культуре жировых стволовых клеток и эндотелиальных клеток пупочной вены [6].

Стоит также отметить, что при многократном повторении данных слоев возможно получение объемных

остеоподобных структур. Для получения структур использовали подход, описанный в вышепредставленных работах, при этом адгезию слоев осуществляли с помощью магнитных частиц [7]. В работе выполняли подкожную имплантацию образца с последующей оценкой экспрессии белков-маркеров формирования эндотелия. Применение двух типов клеток ведет к кратному увеличению плотности сосудистой сетки.

Аналогичный результат может быть получен в случае монокультуры клеток с добавлением двух различных факторов роста. Использование BMP-2 и VEGF по отдельности не приводит к значительным отличиям в скорости восстановления костного дефекта в сравнении с тканеинженерными конструкциями без применения дифференцировочных факторов. При этом добавление обоих веществ в культуру МСК с целью восстановления критического краниального дефекта у мышей привело к значительному увеличению скорости закрытия дефекта [8].

Поскольку костная структура более сложная, чем простое наложение слоев клеток различного типа, приходится прибегать к более сложным манипуляциям для получения искусственных структур, способных проявлять биомиметические свойства. Один из наиболее распространенных способов достижения более сложной архитектуры имплантата — применение гелей, в том числе на основе альгината, желатина, хитозана или фиброина шелка.

Z. Lin и соавт. [9] человеческие МСК, полученные из костного мозга, инкубировали в течение 10 дней в геле на основе желатин метакрилата (GelMA) с добавлением аскорбиновой кислоты для индукции формирования внеклеточного матрикса. HUVEC культивировали в геле на основе GelMA и фибрина с добавлением VEGF. После культивирования оба геля растворяли в растворе Хэнкса, смешивали с добавлением фотоинициатора и сшивали под действием ультрафиолетового излучения. Готовый имплантат в течение 14 дней культивировали в остеогенной культуральной среде с добавлением VEGF. Мышам создавали краниальный дефект и разделяли их на три группы. В контрольной группе, без лечения, костная ткань не восстановилась. В первой экспериментальной группе применяли свежий гель, который не был подвергнут дополнительному культивированию, во второй группе — гель, полученный по технологии, описанной выше. Предварительное культивирование имплантатов обеспечивает рост сосудистой сети, повышение уровня трипсина К и активности щелочной фосфатазы, что определяет более высокую скорость ремоделирования костной ткани в сравнении с материалом без клеток и факторов дифференцировки. При гистологическом исследовании наблюдали множество сосудов на краю дефекта к концу эксперимента. Совместное культивирование клеток перед имплантацией позволяет усиливать дифференцировку и продукцию ростовых факторов и тем самым улучшать восстановление костной ткани.

Стоит заметить, что все представленные выше работы не включают критического дефекта костной ткани. Под критическим зачастую понимают дефект, размер которого не позволяет костной ткани выполнять свои функции, или же дефект, который не восстанавливается самостоятельно в течение жизни организма. Клеточные листы не обладают механической прочностью для заполнения костного дефекта, поэтому прибегают к иным методам.

Н. Zhang и соавт. [10] использовали гидроксиапатит, модернизированный полилизинном. Клеточный лист содержал два типа клеток, полученных от кролика, которому в дальнейшем проводили имплантацию в критический дефект лучевой кости. Клеточные листы формировали с применением МСК и факторов дифференцировки в остеогенном направлении и эндотелиальных клеток с VEGF. Авторы продемонстрировали ускоренное восстановление костной ткани с помощью гистологических методов, а также компьютерной томографии. Выявлена экспрессия факторов, указывающих на формирование костной ткани и сосудистой сети. По аналогичной схеме был получен другой скаффолд. На поверхность β -трикальцийфосфатного (β -ТСР) скаффолда накладывали два сформированных листа. Имплантацию производили в череп крысы [11].

3D-печать

Более точный и совершенный метод — 3D-биопечать, подразумевает применение гелей, включающих факторы роста и клетки, а также твердых полимеров, например гидроксиапатита или пластмасс. Главное преимущество данного метода заключается в полном контроле над геометрией, внутренней архитектурой и составом получаемых скаффолдов.

Технология печати позволяет создавать сложную архитектуру. W. Zhu и соавт. [12] получили гексагональные структуры с добавлением HUVEC. При этом авторы использовали дополнительные клетки. Было получено два типа

конструкций: с постоянным и градиентным размером гексагональных структур; с помощью клеточных методов сформирована сосудистая сеть. Тем не менее в данной работе не представлены имплантационные испытания.

W. Zhang и соавт. [13] на модели критического дефекта лучевой кости кролика исследовали материал на основе альгината с добавлением керамики ($\text{Ca}_7\text{MgSi}_4\text{O}_{16}$). Благодаря технике 3D-печати были созданы сетки, состоящие из полых цилиндров (рис. 1). Полости в цилиндре активно вовлекались в процесс васкуляризации скаффолда. Было продемонстрировано, что конструкции из полых цилиндров обладают большим остеогенным потенциалом и активнее подвергаются васкуляризации, чем конструкции на основе глухих цилиндров. По аналогичной схеме получены образцы на основе акриламидного соединения с добавлением синтетического гидроксиапатита [14]. Авторы отдельно отметили пассивность клеток при проникновении вглубь канала. Они предложили методику локальной гипертермии, приводящей к увеличению просвета цилиндра с последующей нормализацией температуры, что создает искусственный градиент давлений, засасывающий клетки в каналы. Предположительным решением данной проблемы может также выступать применение биореакторов, которые широко используют в биологической деятельности.

Применение различных типов керамики, в том числе кальций-фосфатных соединений, оправдано биохимическим составом костной ткани. Основной неорганический элемент костной ткани — гидроксиапатит, следовательно, керамика приближает искусственный скаффолд к нативной костной ткани.

Тем не менее проведены работы без использования гелей. J. Xi и соавт. [15] получили конструкции на основе β -ТСР. Имплантацию образцов выполняли в критический дефект большеберцовой кости крыс. Животные были разделены на две группы случайным образом, в первой

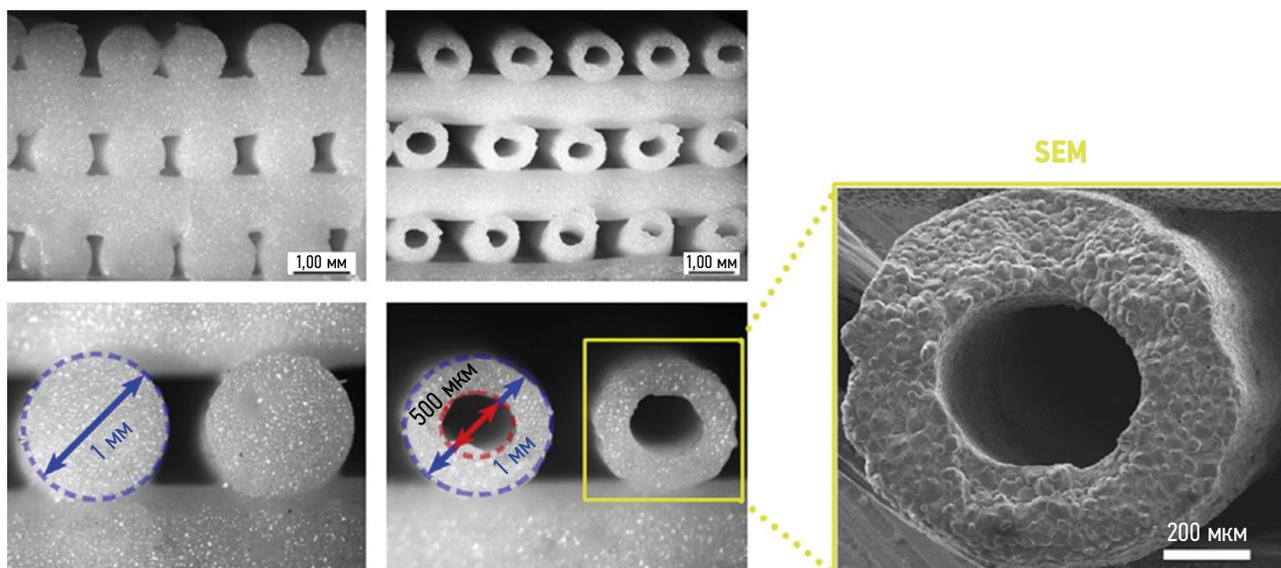


Рис. 1. Сетчатая структура на основе полых и глухих цилиндров, полученная методом 3D-печати [13]

группе имплантировали предварительно васкуляризованные скаффолды, во второй группе — обычные скаффолды. Наблюдали более быстрый процесс восстановления костной ткани в группе с имплантацией васкуляризованных скаффолдов. Подобные методы подходят для кальций-фосфатного цемента, применяемого в качестве пломбирочного материала, и скаффолда для субантральной аугментации [16]. Представлены также данные о том, что увеличение срока предварительного культивирования образцов приводит к формированию более обширной сосудистой сети [17].

Сложную конструкцию, включающую имитацию трабекулярной и кортикальной зон, создали С. Buckley и соавт. [18]. Вокруг трабекулярной части выстраивали напечатанные полые цилиндры, внутрь некоторых из них помещали гидроксиапатит, конструкцию объединяли методом электроформования нетканого материала на поверхность скаффолда. Для преваскуляризации использовали человеческие дермальные микроваскулярные эндотелиальные клетки, культивируемые в готовой дифференцирующей среде. Имплантационные испытания проводили на самках белого новозеландского кролика, которым удаляли фрагмент лучевой кости размером 8 мм. Сравнение осуществляли с аллотрансплантатами костной ткани. Через 8 нед. вокруг скаффолда начинала формироваться костная ткань, структура материала не нарушалась, несмотря на нагрузку, в то время как у животных группы сравнения оценка роста костной ткани была затруднена ввиду плотности трансплантата, а дополнительное исследование показало снижение сроков ремоделирования в центре дефекта.

Стоит отметить, что технология 3D-печати, в сравнении с послойным формированием тканеинженерных конструкций, позволяет создавать объекты для имплантации в область костной ткани, подверженной значительным механическим нагрузкам. Одна из основных функций скелета — опорно-двигательная, поэтому технологии создания скаффолдов, способные заместить критический дефект в нагруженной области, отличаются большой клинической востребованностью. Технологии печати пластиком, таким как полилактид, поликапролактон и другие, делают возможным создание более прочных конструкций. С помощью методов 3D-моделирования удается получать сложную геометрию, соответствующую топологии дефекта костной ткани, а также механике кости, в которую производится имплантация, что гипотетически может позволить вернуть подвижность в короткие сроки, а также избежать экранирования напряжения, разрушающего костную ткань.

Для получения скаффолдов J. Nulty и соавт. [19] использовали метод печати поликапролактоном, который выполнял остеокондуктивную функцию. Цилиндры заполняли гелем с МСК и эндотелеоцитами, часть скаффолдов культивировали для формирования нативного окружения клеток и внеклеточного матрикса, другую часть образцов

подвергали васкуляризации. Образцы имплантировали на место фрагмента бедренной кости крысы, части кости выше и ниже области имплантации фиксировали пластиной для исключения сдвига фрагментов. Как и в других работах, применение двух типов клеток, а также предварительной васкуляризации ускорило ремоделирование костной ткани в сравнении с другими образцами. К тому же GelMA активизировал рост сосудистой сети в сравнении с гелями на основе альгината и фибрина. Аналогичный подход применяли S.Y. Hahn и соавт. [20].

В работе С. Li и соавт. [21] сосуды были напечатаны гелем, осажденным в растворе CaCl_2 . Сформированные полые микротрубочки добавляли в гелеобразные скаффолды и обвивали вокруг ячеек твердых блоков. Проводили подкожную имплантацию, выступавшую методом *in vivo* преваскуляризации образца, благодаря этому происходило разрастание сосудистой сети и формирование новых сосудистых структур.

С помощью 3D-печати могут быть получены соосные цилиндры, представленные Т. Anada и соавт. [22]. Внешний цилиндр содержит GelMA с добавлением фосфата кальция и стволовых клеток, внутренний, более тонкий, — GelMA с VEGF и эндотелиальными клетками.

М.А. Kuss и соавт. [23], несмотря на точное совпадение метода получения скаффолда в работе J. Nulty и соавт. [19], использовали три типа контроля, включавших скаффолды на основе геля с одиночными клетками, клеточными сфероидами и без добавления клеток. Скаффолд с двумя типами клеток показал значимые положительные результаты, при этом результаты были лучше в образцах с неинкапсулированными клетками, что можно объяснить свободной миграцией, адгезией и пролиферацией в сравнении со сфероидами. Тем не менее в случае сфероидов образуется большее количество сосудов с площадью более 200 μm^2 в сравнении с другими типами скаффолдов.

Артериовенозные петли

Для решения проблемы трофики и формирования сосудистой сети могут быть использованы слепозамкнутые и сквозные артериовенозные пучки, шунтированные артериовенозные петли [24]. Артериовенозные петли применяют для васкуляризации скаффолдов при размещении их в непосредственном контакте с сосудом. При этом конструкцию помещают в изолирующую камеру, которая нивелирует влияние прилежащих тканей на костный скаффолд.

А. Weigand и соавт. [25] проводили исследование на модели артериовенозной петли у овец. К 12-й неделе отмечено формирование микрососудистой сети, количество сосудов к 18-й неделе уменьшилось, при этом увеличился размер сосудов, образованных в скаффолде. Артериовенозная петля была сформирована так, чтобы проходить через внутреннюю часть материала, обеспечивая вращение сосудов изнутри, а также касаться внешней части, способствуя вращению сосудов внутри скаффолда.

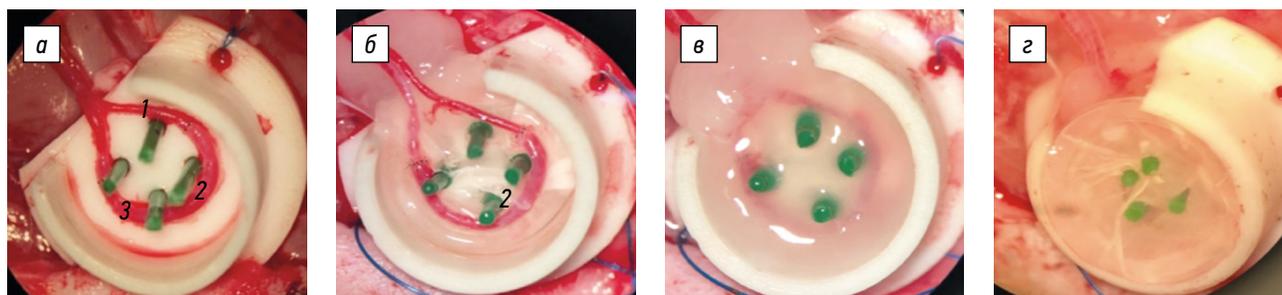


Рис. 2. Артериовенозная петля, представленная S. Kratzer и соавт. [28]: *а* — формирование артериовенозной петли в камере; *б* — камера из ПЭТФ (полиэтилентерефталата), включающая четыре держателя и два слоя скаффолда; *в* — фибриновый гель на поверхности скаффолда; *г* — два дополнительных слоя нановолоконного скаффолда. 1 — нижняя надчревная артерия, 2 — сочленение, 3 — нижняя надчревная вена

Получены данные о применении артериовенозной петли в сочетании с материалами, содержащим клетки. D. Steiner и соавт. [26] использовали скаффолды на основе соединений кальция с добавлением эндотелиальных клеток-предшественников, МСК и обоих типов клеток одновременно, которые помещали в артериовенозную петлю, созданную в модели крысы. Во всех образцах наблюдали формирование сосудистой сети, при этом матрицы, содержащие оба типа клеток, показали лучшие результаты в сравнении с применением монокультур клеток. Аналогичные данные в схожей модели представили S. Kratzer и соавт. [27], они использовали полилактид в качестве материала скаффолда и метод 3D-печати, а также S. Kratzer и соавт. и A. Eweida и соавт. [28, 29], которые исследовали скаффолд из капролактона и коллагена 1-го типа, полученный путем электроформования, с прослойкой из фибринового геля (рис. 2).

Стоит отметить, что разные гели в моделях артериовенозной петли оказывают различные эффекты. Так, при имплантации GelMA на 14-е сутки формировались микрососуды, а на 21-е сутки наблюдались признаки их перестройки и созревания. Фибриновый гель не показал значительного роста сосудов, как отметили и J. Nulty и соавт. [19], к тому же в петле с применением фибрина образовались тромбы, что R. Vaghela и соавт. [30] связали с резорбцией фибринового скаффолда.

Артериовенозные петли за счет естественных факторов способны регулировать процессы, идущие в скаффолде. Фибриновый гель со стромальной васкулярной фракцией увеличивает продукцию фактора роста фибробластов (FGF), VEGF и TGF, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток. Иные результаты получили В.С. Kim и соавт. [31], которые указали на формирование сосудистой сети на второй неделе после имплантации. Однако авторы не обнаружили тромбообразования в артериовенозной петле, несмотря на применение фибринового геля. В схожей модели проводили инъекции диметилглиоксима, который выступал в качестве фактора, ускоряющего формирование сосудистой сети [32].

J. Biggemann и соавт. [33] использовали метод 3D-печати скаффолда, что позволило создать сложную

архитектуру образцов с различной формой и размерами пор, которые контролировали вручную. По предположению авторов, такая сложная геометрия позволит формировать сосуды различного диаметра, что соответствует нативным тканям организма, включающим, кроме магистральных, множество коллатеральных ветвей.

Аналогичные конструкции применяли на овцах A. Kengelbach-Weigand и соавт. [34]. Овцам удаляли фрагмент большеберцовой кости, материал окружали АВ-петлей и инкубировали в том же животном, которому впоследствии проводили имплантацию. По результатам компьютерной томографии и гистологического исследования на 12-й неделе после имплантации отмечено формирование костной ткани. Результаты ангиографии и патоморфологического исследования также указывали на то, что в образцах с использованием АВ-петли была более обширная сосудистая сеть, более того, образцы с применением VEGF обладали большим потенциалом, чем образцы без добавления факторов роста.

К схожим с артериовенозной петлей методам можно отнести метод сосудистого пучка, когда происходит слепое замыкание сосуда, который питает имплантируемый скаффолд. В моделях на собаках было показано, что такой подход позволяет ускорить восстановление костной ткани за счет активной трофики клеток, помещенных в имплантируемый образец. При данном подходе образовывалось гораздо меньшее количество сосудов, чем в случае полноценной АВ-петли [35].

Аналог артериовенозной петли использовали Y.P. Yang и соавт. [36]. В модели дефекта в области подвздошной кости у овец авторы имплантировали образец, частично выступавший из области дефекта. В образце, напечатанном на 3D-принтере на основе поликапролактона с добавлением β-TCP, были сделаны две выемки цилиндрической формы, за которые убирали глубокую артерию, огибающую подвздошную кость, и сопутствующую вену. Такая техника не требует отдельной предварительной экспозиции скаффолда в изолирующей камере. С помощью аналогичного метода были получены результаты на модели дефекта задней конечности овцы размером 5 см [37]. Схожий подход без применения изолирующей камеры

в модели на кролике представили L. Vidal и соавт. [38]. T. Kawai и соавт. [39] сформированную артериовенозную петлю помещали в полый цилиндр, который имплантировали вместо фрагмента бедренной кости.

Таким образом, артериовенозные петли создают адекватную, близкую к нативной, трофику в области материала, что способствует адгезии и пролиферации клеток. Клетки сосудов могут продуцировать дифференцированные и ростовые факторы, которые влияют на клетки, имплантированные вместе с матрицей, и ускоряют формирование сосудистой сети без применения сторонних агентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые авторами проанализированных работ, в настоящее время не существует готовых технологий превакуляризации имплантатов любого типа, которые применялись бы в клинической практике. Тем не менее костные скаффолды, подвергнутые предварительной васкуляризации, ускоряют восстановление дефектов, что вызывает интерес в области детской травматологии и ортопедии, где забор аутотрансплантатов крайне затруднен.

Твердые конструкции на основе пластика или фосфатов кальция способствуют проявлению остеоиндуктивных свойств тканеинженерных конструкций. Благодаря различным твердым конструкциям удается приблизить разрабатываемый материал по механическим свойствам к нативной костной ткани, что впоследствии позволит избежать эффекта экранирования напряжений, разрушающего костную ткань, которая прилежит к имплантируемому образцу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kneser U., Kaufmann P.M., Fiegel H.C., et al. Long-term differentiated function of heterotopically transplanted hepatocytes on three-dimensional polymer matrices // *J Biomed Mater Res*. 1999. Vol. 47, N. 4. P. 494–503. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(19991215)47:4<494::aid-jbm5>3.0.co;2-l
2. Kushchayeva Y., Pestun I., Kushchayev S., et al. Advancement in the treatment of osteoporosis and the effects on bone healing // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11, N. 24. P. 7477. doi: 10.3390/jcm11247477
3. You Q., Lu M., Li Z., et al. Cell sheet technology as an engineering-based approach to bone regeneration // *Int J Nanomedicine*. 2022. Vol. 17. P. 6491–6511. doi: 10.2147/IJN.S382115
4. Zhang J., Huang Y., Wang Y., et al. Construction of biomimetic cell-sheet-engineered periosteum with a double cell sheet to repair calvarial defects of rats // *J Orthop Translat*. 2023. Vol. 38. P. 1–11. doi: 10.1016/j.jot.2022.09.005
5. Pirraco R.P., Iwata T., Yoshida T., et al. Endothelial cells enhance the *in vivo* bone-forming ability of osteogenic cell sheets // *Lab Invest*. 2014. Vol. 94, N. 6. P. 663–673. doi: 10.1038/labinvest.2014.55
6. Kawecki F., Galbraith T., Clafshenkel W.P., et al. *In vitro* prevascularization of self-assembled human bone-like tissues and preclinical

Гель-носитель с клетками — важная часть разрабатываемых костно-пластических материалов. Коллагены и GelMA улучшают пролиферацию клеток, а также помогают преодолеть возможные трудности с адгезией клеток к поверхности жесткого каркаса. В случае сочетания нескольких типов клеток, в основном МСК и HUVEC, наблюдают значительно более выраженные положительные эффекты при формировании как сосудистой сети, так и костной ткани.

Иным методом, который может заменить использование двух типов клеток или увеличить скорость восстановления кости и образования сосудистой сети, является применение дифференцировочных факторов. Наиболее перспективной комбинацией, как показало большинство работ, выступает совмещение нескольких типов клеток с добавлением BMP-2, участвующего в дифференцировке в остеобластическом направлении, и VEGF, способствующего формированию сосудистой сети.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие источников финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной работы.

Вклад авторов. Ю.А. Новосад, П.А. Першина — анализ литературных данных и написание статьи; А.С. Шабунин, М.С. Асадулаев — редактирование текста статьи; О.Л. Власова, С.В. Виссарионов — концепция и дизайн исследования.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

7. Ren L., Ma D., Liu B., et al. Preparation of three-dimensional vascularized MSC cell sheet constructs for tissue regeneration // *Biomed Res Int*. 2014. Vol. 2014. doi: 10.1155/2014/301279
8. Guo T., Yuan X., Li X., et al. Bone regeneration of mouse critical-sized calvarial defects with human mesenchymal stem cell sheets co-expressing BMP2 and VEGF // *J Dent Sci*. 2023. Vol. 18, N. 1. P. 135–144. doi: 10.1016/j.jds.2022.06.020 2023
9. Lin Z., Zhang X., Fritch M.R., et al. Engineering pre-vascularized bone-like tissue from human mesenchymal stem cells through simulating endochondral ossification // *Biomaterials*. 2022. Vol. 283. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121451
10. Zhang H., Zhou Y., Yu N., et al. Construction of vascularized tissue-engineered bone with polylysine-modified coral hydroxyapatite and a double cell-sheet complex to repair a large radius bone defect in rabbits // *Acta Biomater*. 2019. Vol. 91. P. 82–98. doi: 10.1016/j.actbio.2019.04.024
11. Zhang D., Gao P., Li Q., et al. Engineering biomimetic periosteum with β -TCP scaffolds to promote bone formation in calvari-

- al defects of rats // *Stem Cell Res Ther.* 2017. Vol. 8, N. 1. P. 134. doi: 10.1186/s13287-017-0592-4
12. Zhu W., Qu X., Zhu J., et al. Direct 3D bioprinting of prevascularized tissue constructs with complex microarchitecture // *Biomaterials.* 2017. Vol. 124. P. 106–115. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.042
13. Zhang W., Feng C., Yang G., et al. 3D-printed scaffolds with synergistic effect of hollow-pipe structure and bioactive ions for vascularized bone regeneration // *Biomaterials.* 2017. Vol. 135. P. 85–95. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.05.005
14. Wang X., Yunru Y., Chaoyu Y., et al. Microfluidic 3D printing responsive scaffolds with biomimetic enrichment channels for bone regeneration // *Adv Funct Mater.* 2021. Vol. 31, N. 40. doi: 10.1002/adfm.202105190
15. Xu J., Shen J., Sun Y., et al. *In vivo* prevascularization strategy enhances neovascularization of β -tricalcium phosphate scaffolds in bone regeneration // *J Orthop Translat.* 2022. Vol. 37. P. 143–151. doi: 10.1016/j.jot.2022.09.001
16. Lin Y., Shen J., Sun Y., et al. *In vivo* prevascularization strategy enhances neovascularization of β -tricalcium phosphate scaffolds in bone regeneration // *J Orthop Translat.* 2022. Vol. 35, N. 7. P. 1031–1041. doi: 10.1016/j.jot.2022.09.001
17. Mishra R., Roux B.M., Posukonis M., et al. Effect of prevascularization on *in vivo* vascularization of poly(propylene fumarate)/fibrin scaffolds // *Biomaterials.* 2016. Vol. 77. P. 255–266. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.026
18. Buckley C., Madhavarapu S., Kamara Z., et al. *In vivo* evaluation of the regenerative capacity of a nanofibrous, prevascularized, load-bearing scaffold for bone tissue engineering // *Regen Eng Transl Med.* 2023. doi: 10.1007/s40883-023-00303-3
19. Nulty J., Freeman F.E., Browe D.C., et al. 3D bioprinting of prevascularised implants for the repair of critically-sized bone defects. *Acta Biomater.* 2021. Vol. 126. P. 154–169. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.003
20. Hann S.Y., Cui H., Esworthy T., et al. Recent advances in 3D printing: vascular network for tissue and organ regeneration // *Transl Res.* 2019. Vol. 211. P. 46–63. doi: 10.1016/j.trsl.2019.04.002
21. Li C., Han X., Ma Z., et al. Engineered customizable microvessels for progressive vascularization in large regenerative implants // *Adv Healthc Mater.* 2022. Vol. 11, N. 4. doi: 10.1002/adhm.202101836
22. Anada T., Pan C.C., Stahl A.M., et al. Vascularized bone-mimetic hydrogel constructs by 3D bioprinting to promote osteogenesis and angiogenesis // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N. 5. P. 1096. doi: 10.3390/ijms20051096
23. Kuss M.A., Wu S., Wang Y., et al. Prevascularization of 3D printed bone scaffolds by bioactive hydrogels and cell co-culture // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018. Vol. 106, N. 5. P. 1788–1798. doi: 10.1002/jbm.b.33994
24. Шабунин А.С., Асадулаев М.С., Виссарионов С.В., и др. Хирургическое лечение детей с обширными дефектами костной ткани (обзор литературы) // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2021. Т. 9, № 3. С. 353–366. EDN: XHHVUM doi: 10.17816/PTORS65071
25. Weigand A., Beier J.P., Hess A., et al. Acceleration of vascularized bone tissue-engineered constructs in a large animal model combining intrinsic and extrinsic vascularization // *Tissue Eng Part A.* 2015. Vol. 21, N. 9–10. P. 1680–1694. doi: 10.1089/ten.TEA.2014.0568
26. Steiner D., Reinhardt L., Fischer L., et al. Impact of endothelial progenitor cells in the vascularization of osteogenic scaffolds // *Cells.* 2022. Vol. 11, N. 6. doi: 10.3390/cells11060926
27. Koepple C., Pollmann L., Pollmann N.S., et al. Microporous polylactic acid scaffolds enable fluorescence-based perfusion imaging of intrinsic *in vivo* vascularization // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N. 19. doi: 10.3390/ijms241914813
28. Kratzer S., Arkudas A., Himmler M., et al. Vascularization of poly- ϵ -caprolactone-collagen i-nanofibers with or without sacrificial fibers in the neurotized arteriovenous loop model // *Cells.* 2022. Vol. 11, N. 23. doi: 10.3390/cells11233774
29. Eweida A., Flechtenmacher S., Sandberg E., et al. Systemically injected bone marrow mononuclear cells specifically home to axially vascularized tissue engineering constructs // *PLoS One.* 2022. Vol. 17, N. 8. doi: 10.1371/journal.pone.0272697
30. Vaghela R., Arkudas A., Gage D., et al. Microvascular development in the rat arteriovenous loop model *in vivo* – a step by step intravital microscopy analysis // *J Biomed Mater Res A.* 2022. Vol. 110, N. 9. P. 1551–1563. doi: 10.1002/jbm.a.37395
31. Kim B.S., Chen S.H., Vasella M., et al. *In vivo* evaluation of mechanically processed stromal vascular fraction in a chamber vascularized by an arteriovenous shunt // *Pharmaceutics.* 2022. Vol. 14, N. 2. P. 417. doi: 10.3390/pharmaceutics14020417
32. Yuan Q., Bleiziffer O., Boos A.M., et al. PHDs inhibitor DMOG promotes the vascularization process in the AV loop by HIF-1 α up-regulation and the preliminary discussion on its kinetics in rat // *BMC Biotechnol.* 2014. Vol. 14, N. 1. P. 112. doi: 10.1186/s12896-014-0112-x
33. Biggemann J., Pezoldt M., Stumpf M., et al. Modular ceramic scaffolds for individual implants // *Acta Biomater.* 2018. Vol. 80. P. 390–400. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.008
34. Kengelbach-Weigand A., Thielen C., Bäuerle T., et al. Personalized medicine for reconstruction of critical-size bone defects – a translational approach with customizable vascularized bone tissue // *NPJ Regen Med.* 2021. Vol. 6, N. 1. P. 49. doi: 10.1038/s41536-021-00158-8
35. Wu X., Wang Q., Kang N., et al. The effects of different vascular carrier patterns on the angiogenesis and osteogenesis of BMSC-TCP-based tissue-engineered bone in beagle dogs // *J Tissue Eng Regen Med.* 2017. Vol. 11, N. 2. P. 542–552. doi: 10.1002/term.2076
36. Yang Y.P., Gadomski B.C., Bruyas A., et al. Investigation of a prevascularized bone graft for large defects in the ovine tibia // *Tissue Eng Part A.* 2021. Vol. 27, N. 23–24. P. 1458–1469. doi: 10.1089/ten.TEA.2020.0347
37. Yang Y.P., Labus K.M., Gadomski B.C., et al. Osteoinductive 3D printed scaffold healed 5 cm segmental bone defects in the ovine metatarsus // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, N. 1. P. 6704. doi: 10.1038/s41598-021-86210-5
38. Vidal L., Brennan M.Á., Krissian S., et al. In situ production of pre-vascularized synthetic bone grafts for regenerating critical-sized defects in rabbits // *Acta Biomater.* 2020. Vol. 114. P. 384–394. doi: 10.1016/j.actbio.2020.07.030
39. Kawai T., Pan C.C., Okuzu Y., et al. Combining a vascular bundle and 3D printed scaffold with bmp-2 improves bone repair and angiogenesis // *Tissue Eng Part A.* 2021. Vol. 27, N. 23–24. P. 1517–1525. doi: 10.1089/ten.TEA.2021.0049

REFERENCES

1. Kneser U, Kaufmann PM, Fiegel HC, et al. Long-term differentiated function of heterotopically transplanted hepatocytes on three-dimensional polymer matrices. *J Biomed Mater Res*. 1999;47(4):494–503. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(19991215)47:4<494::aid-jbm5>3.0.co;2-l
2. Kushchayeva Y, Pestun I, Kushchayev S, et al. Advancement in the treatment of osteoporosis and the effects on bone healing. *J Clin Med*. 2022;11(24):7477. doi: 10.3390/jcm11247477
3. You Q, Lu M, Li Z, et al. Cell sheet technology as an engineering-based approach to bone regeneration. *Int J Nanomedicine*. 2022;17:6491–6511. doi: 10.2147/IJN.S382115
4. Zhang J, Huang Y, Wang Y, et al. Construction of biomimetic cell-sheet-engineered periosteum with a double cell sheet to repair calvarial defects of rats. *J Orthop Translat*. 2022;38:1–11. doi: 10.1016/j.jot.2022.09.005
5. Pirraco RP, Iwata T, Yoshida T, et al. Endothelial cells enhance the *in vivo* bone-forming ability of osteogenic cell sheets. *Lab Invest*. 2014;94(6):663–673. doi: 10.1038/labinvest.2014.55
6. Kawecki F, Galbraith T, Clafshenkel WP, et al. *In vitro* prevascularization of self-assembled human bone-like tissues and preclinical assessment using a rat calvarial bone defect model. *Materials (Basel)*. 2021;14(8):2023. doi: 10.3390/ma14082023
7. Ren L, Ma D, Liu B, et al. Preparation of three-dimensional vascularized MSC cell sheet constructs for tissue regeneration. *Biomed Res Int*. 2014;2014. doi: 10.1155/2014/301279
8. Guo T, Yuan X, Li X, et al. Bone regeneration of mouse critical-sized calvarial defects with human mesenchymal stem cell sheets co-expressing BMP2 and VEGF. *J Dent Sci*. 2023;18(1):135–144. doi: 10.1016/j.jds.2022.06.020
9. Lin Z, Zhang X, Fritch MR, et al. Engineering pre-vascularized bone-like tissue from human mesenchymal stem cells through simulating endochondral ossification. *Biomaterials*. 2022;283. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121451
10. Zhang H, Zhou Y, Yu N, et al. Construction of vascularized tissue-engineered bone with polylysine-modified coral hydroxyapatite and a double cell-sheet complex to repair a large radius bone defect in rabbits. *Acta Biomater*. 2019;91:82–98. doi: 10.1016/j.actbio.2019.04.024
11. Zhang D, Gao P, Li Q, et al. Engineering biomimetic periosteum with β -TCP scaffolds to promote bone formation in calvarial defects of rats. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):134. doi: 10.1186/s13287-017-0592-4
12. Zhu W, Qu X, Zhu J, et al. Direct 3D bioprinting of prevascularized tissue constructs with complex microarchitecture. *Biomaterials*. 2017;124:106–115. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.042
13. Zhang W, Feng C, Yang G, et al. 3D-printed scaffolds with synergistic effect of hollow-pipe structure and bioactive ions for vascularized bone regeneration. *Biomaterials*. 2017;135:85–95. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.05.005
14. Wang X, Yunru Y, Chaoyu Y, et al. Microfluidic 3D printing responsive scaffolds with biomimetic enrichment channels for bone regeneration. *Adv Funct Mater*. 2021;31(40). doi: 10.1002/adfm.202105190
15. Xu J, Shen J, Sun Y, et al. *In vivo* prevascularization strategy enhances neovascularization of β -tricalcium phosphate scaffolds in bone regeneration. *J Orthop Translat*. 2022;37:143–151. doi: 10.1016/j.jot.2022.09.001
16. Lin Y, Shen J, Sun Y, et al. *In vivo* prevascularization strategy enhances neovascularization of β -tricalcium phosphate scaffolds in bone regeneration. *J Orthop Translat*. 2022;35(7):1031–1041. doi: 10.1016/j.jot.2022.09.001 2019
17. Mishra R, Roux BM, Posukonis M, et al. Effect of prevascularization on *in vivo* vascularization of poly(propylene fumarate)/fibrin scaffolds. *Biomaterials*. 2016;77:255–266. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.026
18. Buckley C, Madhavarapu S, Kamara Z, et al. *In vivo* evaluation of the regenerative capacity of a nanofibrous, prevascularized, load-bearing scaffold for bone tissue engineering. *Regen Eng Transl Med*. 2023. doi: 10.1007/s40883-023-00303-3
19. Nulty J, Freeman FE, Browe DC, et al. 3D bioprinting of prevascularised implants for the repair of critically-sized bone defects. *Acta Biomater*. 2021;126:154–169. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.003
20. Hann SY, Cui H, Esworthy T, et al. Recent advances in 3D printing: vascular network for tissue and organ regeneration. *Transl Res*. 2019;211:46–63. doi: 10.1016/j.trsl.2019.04.002
21. Li C, Han X, Ma Z, et al. Engineered customizable microvessels for progressive vascularization in large regenerative implants. *Adv Healthc Mater*. 2022;11(4). doi: 10.1002/adhm.202101836
22. Anada T, Pan CC, Stahl AM, et al. Vascularized bone-mimetic hydrogel constructs by 3d bioprinting to promote osteogenesis and angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1096. doi: 10.3390/ijms20051096
23. Kuss MA, Wu S, Wang Y, et al. Prevascularization of 3D printed bone scaffolds by bioactive hydrogels and cell co-culture. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018;106(5):1788–1798. doi: 10.1002/jbm.b.33994
24. Shabunin AS, Asadulaev MS, Vissarionov SV, et al. Surgical treatment of children with extensive bone defects (literature review). *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2021;9(3):353–366. EDN: XHHVUM doi: 10.17816/PTORS65071
25. Weigand A, Beier JP, Hess A, et al. Acceleration of vascularized bone tissue-engineered constructs in a large animal model combining intrinsic and extrinsic vascularization. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(9–10):1680–1694. doi: 10.1089/ten.TEA.2014.0568
26. Steiner D, Reinhardt L, Fischer L, et al. Impact of endothelial progenitor cells in the vascularization of osteogenic scaffolds. *Cells*. 2022;11(6):926. doi: 10.3390/cells11060926
27. Koepple C, Pollmann L, Pollmann NS, et al. Microporous polylactic acid scaffolds enable fluorescence-based perfusion imaging of intrinsic *in vivo* vascularization. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19). doi: 10.3390/ijms241914813
28. Kratzer S, Arkudas A, Himmler M, et al. Vascularization of poly- ϵ -caprolactone-collagen i-nanofibers with or without sacrificial fibers in the neurotized arteriovenous loop model. *Cells*. 2022;11(23). doi: 10.3390/cells11233774
29. Eweida A, Flechtenmacher S, Sandberg E, et al. Systemically injected bone marrow mononuclear cells specifically home to axially vascularized tissue engineering constructs. *PLoS One*. 2022;17(8). doi: 10.1371/journal.pone.0272697
30. Vaghela R, Arkudas A, Gage D, et al. Microvascular development in the rat arteriovenous loop model *in vivo* – A step by step intravital microscopy analysis. *J Biomed Mater Res A*. 2022;110(9):1551–1563. doi: 10.1002/jbm.a.37395

31. Kim BS, Chen SH, Vasella M, et al. *In vivo* evaluation of mechanically processed stromal vascular fraction in a chamber vascularized by an arteriovenous shunt. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):417. doi: 10.3390/pharmaceutics14020417
32. Yuan Q, Bleiziffer O, Boos AM, et al. PHDs inhibitor DMOG promotes the vascularization process in the AV loop by HIF-1 α up-regulation and the preliminary discussion on its kinetics in rat. *BMC Biotechnol*. 2014;14:112. doi: 10.1186/s12896-014-0112-x
33. Biggemann J, Pezoldt M, Stumpf M, et al. Modular ceramic scaffolds for individual implants. *Acta Biomater*. 2018;80:390–400. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.008
34. Kengelbach-Weigand A, Thielen C, Bäuerle T, et al. Personalized medicine for reconstruction of critical-size bone defects – a translational approach with customizable vascularized bone tissue. *NPJ Regen Med*. 2021;6(1):49. doi: 10.1038/s41536-021-00158-8
35. Wu X, Wang Q, Kang N, et al. The effects of different vascular carrier patterns on the angiogenesis and osteogenesis of BMSC-TCP-based tissue-engineered bone in beagle dogs. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(2):542–552. doi: 10.1002/term.2076
36. Yang YP, Gadowski BC, Bruyas A, et al. Investigation of a prevascularized bone graft for large defects in the ovine tibia. *Tissue Eng Part A*. 2021;27(23–24):1458–1469. doi: 10.1089/ten.TEA.2020.0347
37. Yang YP, Labus KM, Gadowski BC, et al. Osteoinductive 3D printed scaffold healed 5 cm segmental bone defects in the ovine metatarsus. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi: 10.1038/s41598-021-86210-5
38. Vidal L, Brennan MÁ, Krissian S, et al. In situ production of pre-vascularized synthetic bone grafts for regenerating critical-sized defects in rabbits. *Acta Biomater*. 2020;114:384–394. doi: 10.1016/j.actbio.2020.07.030
39. Kawai T, Pan CC, Okuzu Y, et al. Combining a vascular bundle and 3D printed scaffold with BMP-2 improves bone repair and angiogenesis. *Tissue Eng Part A*. 2021;27(23–24):1517–1525. doi: 10.1089/ten.TEA.2021.0049

ОБ АВТОРАХ

Юрий Алексеевич Новосад, аспирант;
ORCID: 0000-0002-6150-374X;
eLibrary SPIN: 3001-1467;
e-mail: yurynovosad@gmail.com

* **Полина А. Першина**, клинический ординатор;
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург, Пушкин,
ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: 0000-0001-5665-3009;
e-mail: polinaiva2772@gmail.com

Антон Сергеевич Шабунин, научный сотрудник;
ORCID: 0000-0002-8883-0580;
eLibrary SPIN: 1260-5644;
e-mail: anton-shab@yandex.ru

Марат Сергеевич Асадулаев, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-1768-2402;
eLibrary SPIN: 3336-8996;
e-mail: marat.asadulaev@yandex.ru

Ольга Леонардовна Власова, д-р физ.-мат. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-9590-703X;
eLibrary SPIN: 7823-8519;
e-mail: vlasova.ol@spbstu.ru

Сергей Валентинович Виссарионов, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. РАН;
ORCID: 0000-0003-4235-5048;
eLibrary SPIN: 7125-4930;
e-mail: vissarionovs@gmail.com

AUTHOR INFORMATION

Yury A. Novosad, MD, PhD student;
ORCID: 0000-0002-6150-374X;
eLibrary SPIN: 3001-1467;
e-mail: yurynovosad@gmail.com

* **Polina A. Pershina**, resident;
address: 64–68 Parkovaya str.,
Pushkin, Saint Petersburg, 196603, Russia;
ORCID: 0000-0001-5665-3009;
e-mail: polinaiva2772@gmail.com

Anton S. Shabunin, Research Associate;
ORCID: 0000-0002-8883-0580;
eLibrary SPIN: 1260-5644;
e-mail: anton-shab@yandex.ru

Marat S. Asadulaev, MD, PhD student;
ORCID: 0000-0002-1768-2402;
eLibrary SPIN: 3336-8996;
e-mail: marat.asadulaev@yandex.ru

Olga L. Vlasova, PhD, Dr. Sc. (Phys. and Math.), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-9590-703X;
eLibrary SPIN: 7823-8519;
e-mail: vlasova.ol@spbstu.ru

Sergei V. Vissarionov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.),
Professor, Corresponding Member of RAS;
ORCID: 0000-0003-4235-5048;
eLibrary SPIN: 7125-4930;
e-mail: vissarionovs@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author