УДК 612.753

*Загородько О. В., Антонюк Н. Г., Бурбан А. Ф.*

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ОСТЕОЗАМІЩУВАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТІВ ДЛЯ КІСТКОВОЇ ПЛАСТИКИ

*Досліджено використання основних остеозаміщувальних імплантатів для кісткової пластики, наведено загальну характеристику та варіанти їх застосування.*

## Вступ

Галузь біотехнології та клітинної терапії в наш час розвивається дуже швидко, їй приділяється багато уваги, але ще й досі вона не набула широкого застосування у медицині, особливо в травматології. Отже, дослідження методів використання стовбурових аутологічних клітин на мембранних носіях є актуальною науковою проблемою. Високий репаративний потенціал мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) може прискорити одужання пацієнта при травмах кісток.

Нині зросла зацікавленість медицини у речовинах природного походження, які, не будучи енергетично цінними, не мають специфічної активності і якоїсь негативної дії, підвищують здатність організму людини протистояти несприятливим впливам різної природи, зберігати нормальний рівень життєдіяльності. Дуже поширеними біологічно активними речовинами є поліфеноли і полісахариди.

Полісахариди - високомолекулярні сполуки вуглеводної природи, структура і фізико-хімічна характеристика яких достатньо повно вивчена [6, 17]. Багато полісахаридів, виділених з нижчих, вищих рослин і тварин, використовуються в медичній та ветеринарній практиці

Численними дослідженнями доведено, що препарати на основі полісахаридів проявляють імуномодулюючу, антибактеріальну, антиоксидантну, гіполідемічну, ранозаживляючу дію [1]. Це дає змогу використовувати їх як носії для клітин, зокрема МСК.

## Методичні підходи до трансплантації остеогенних клітин

В умовах важкого пошкодження кістки, в результаті якого виникає значний дефект органа, власних клітин з остеогенним потенціалом лишається недостатньо. Біотехнологічні підходи до розв'язання цієї проблеми вимагають культивування остеогенних клітин з наступною їхньою трансплантацією у зону дефекту. Після ознайомлення з існуючим досвідом вивчення проблеми нами було здійснено трансплантацію аутогенних попередників фібробластів людині. Результати трансплантації остеогенних клітин людини у клінічних експериментах виявилися дещо гіршими, ніж в експериментах на тваринах. Спроби помістити у зону незростання кістки клітини-попередники остеобластів полягали у трансплантації кісткового мозку в міжуламкову зону. Однак цей метод давав досить суперечливі результати. Наступним кроком стало використання культивованих клітин скелетогенної мезенхіми людських зародків [2].

Найвідповідальнішим етапом використання культивованих аутогенних клітин є їх трансплантація у зону пошкодження. Успіх наступного лікування залежить від того, яка частина клітин потрапить до зони пошкодження, чи адгезуються культивовані клітини до тканин, чи збережуть вони активний функціональний стан.

З точки зору створення технології пересадки вирощених *in vitro* клітин важливим є забезпечення оптимальних умов реципієнтного ложа. З цією метою доцільно стимулювати ангіогенез і поєднувати його з трансплантацією культивованих клітин, досягаючи таким чином двох ефектів: посилення нутриційної підтримки пересаджених клітин і оксигенації зони трансплантації, що в сукупності є факторами, необхідними для остеобластичного диференціювання пересаджених попередників [3].

Один з напрямів біотехнології, присвячений створенню біологічних замісників тканин і органів, є тканинна інженерія (ТІ). Сучасна тканинна інженерія почала оформлюватися в самостійну дисципліну завдяки працям Д. Р. Уолтера і Ф. Р. Мейєра (1984), яким вдалося відновити пошкоджену рогівку ока за допомогою пластичного матеріалу, штучно вирощеного з клітин,

© *Загородько О. В., Антонюк Н. Г., Бурбан А. Ф.,* 2008

взятих у пацієнта. Цей метод отримав назву кератинопластика.

Створення штучних органів складається з кількох етапів. На першому етапі відбирають власний або донорський матеріал (біопсія), виділяють тканиноспецифічні клітини і культивують їх. До складу тканинно-інженерної конструкції графта, крім культури клітин, входить спеціальний носій (матриця). Матриці можуть бути створені з різних біосумісних матеріалів. Клітини отриманої культури наносять на матрицю, після чого така тривимірна структура переноситься в живильне середовище, де інкубується протягом певного часу.

Для кожного типу графта підбирають спеціальні умови культивування. Наприклад, для створення штучних судин використовують проточний біореактор, в якому підтримується постійний потік живильного середовища перемінним пульсовим тиском, що імітує пульсацію току крові.

Іноді при створенні графта використовують технологію префабрифікації. Конструкцію спершу поміщають не на постійне місце, а в ділянку, яка добре постачається кров'ю, для дозрівання і формування мікроциркуляції всередині графта [4].

## Класифікація та характеристика клітинних носіїв

Однією з найскладніших проблем сучасної клітинної технології є вибір носія для культури клітин, оскільки просте ін'єкційне введення клітин не дає очікуваного утворення кісткової тканини. Ось чому паралельно з розробкою методів культивування тривають пошуки оптимального носія для них. Для реалізації своїх остеогенних потенцій культивовані клітини повинні певний час перебувати у фіксованому до носія стані, що може бути пов'язане з новою властивістю цих клітин проявляти свої остеогенні властивості, будучи організованими в складні тривимірні структури [5]. Визнано, що імплантати повинні мати задовільні біологічні, хімічні та механічні характеристики.

### *Біологічні характеристики*

1. Остеогенність - наявність клітинних джерел остеогенезу.
2. Остеоіндукція - здатність запускати остеогенез.
3. Остеокондукція - здатність виконувати роль матриці для утворення нової кістки і направляти її ріст.
4. Відсутність імунних реакцій з боку організму.
5. Зрощування з кістковою тканиною.

### *Хімічні характеристики*

1. Відсутність корозії і небажаних хімічних реакцій з тканинами організму.
2. Пролонгований термін біодеградації (щоб клітини не вимивалися разом з транссудатом).
3. Наявність пор (для прискореного проростання тканини в імплантат).

### *Механічні характеристики*

1. Міцність ($\sigma_c$).
2. Тріщиностійкість ($K^{Ic}$).
3. Опір сповільненому руйнуванню (втомі) *(n* в $\log(t/\tau) = -n\log(\sigma/\sigma c)$).
4. Зносостійкість.

Для успішного пересаджування культури людських клітин у носій треба вводити мінеральні компоненти, фактори росту тощо.

Більшість відомих нині біоматеріалів, які використовуються в тканинній інженерії, легко резорбуються в організмі й заміщуються його власними тканинами. При цьому матеріал відповідає кільком умовам: не повинні утворюватися проміжні продукти, які є токсичними, змінюють pH тканини чи погіршують ріст і диференціювання клітинної культури. Матеріали, що не резорбують, тепер практично не використовуються (крім кісткових протезів, хоча використання металоімплантатів намагаються зменшити через їх здатність до корозії в агресивних середовищах організму), вони обмежують регенераційну активність і можуть викликати надлишкове утворення сполучної тканини, а іноді провокують реакцію на чужорідні тіла.

Усі запропоновані дослідниками імплантати можна розділити за принципом ступеня хірургічної агресії, необхідної для їх введення [6].

Відповідно, можна виділити матеріали, що потребують «відкритих» хірургічних втручань, і ті, що їх не потребують (здійснюються через точкові проколи).

Матеріали, що потребують «відкритих» хірургічних втручань, — це композиції на основі гідроксоапатиту, фосфату кальцію, коралу та ін. Доведено, що лише пориста структура дозволить уникнути розвитку сполучнотканинної капсули на межі з імплантатом і забезпечить безпосередню остеоінтеграцію. Подібні імплантати, на думку низки авторів, найбільш перспективні для поєднання їх з культивованими клітинами.

Розроблено методи синтезу гідроксоапатиту, фосфату кальцію, магній- і карбонатзаміщених гідроксоапатитів, а також біфазних матеріалів - гідроксоапатит-трикальційфосфату. Отримано порошки різної морфології, питомої поверхні, стехіометрії і ступеня кристалічності. Проведено

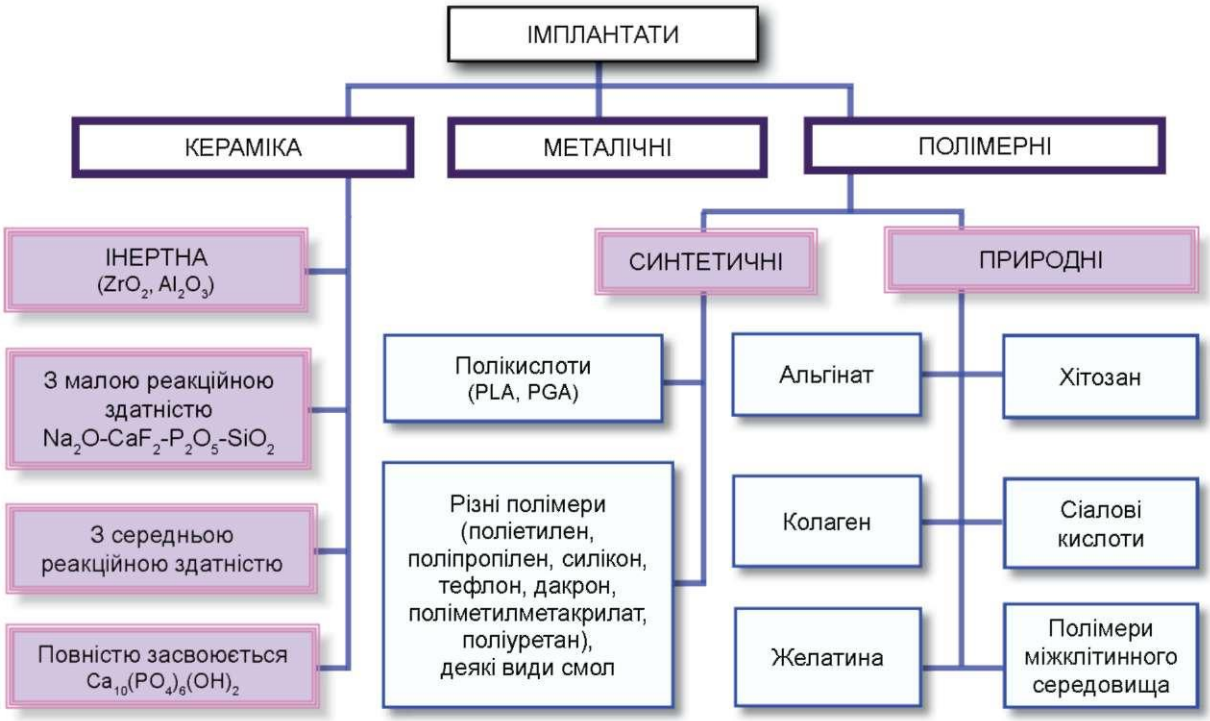


**Рисунок.** Класифікація імплантатів

експерименти з вивчення термічної стабільності матеріалів. Розроблено спосіб активування спікання, який дозволив знизити температуру спікання до 750-800 °С і попередити термічний розклад [4].

Як пориста матриця можуть бути використані різноманітні матеріали на основі полімерів, біокераміка або пористі мембрани.

## Керамічні імплантати

Цей напрям почав активно розвиватися з 1960-х років, після того, як з'ясувалося, що металічні біоімплантати мають суттєві недоліки. В сучасній технології вважають, що кераміка - це оксиди силіцію і деяких металів (алюмінію, титану, цирконію, ітрію і низки інших металів), карбіди (SiC), нітриди ($Si^3N^4$), а також бориди. Кераміка - перспективний біоматеріал: вона міцна, не піддається корозії, не вступає в хімічні реакції. Крім того, кераміка не стирається, що важливо для штучних суглобів і діартрозів, має відносно низьку густину (2-4 г/см$^3$), а також є біосумісною і навіть деякою мірою біоактивною (поверхня керамічних імплантатів може адсорбувати біологічні молекули). Але є й мінуси: всі керамічні матеріали крихкі і легко ламаються, особливо при згинанні, до того ж важко зробити керамічний виріб складної форми.

Керамічні імплантати виготовляють так само, як і металічні, тобто за допомогою порошкової металургії. Щоб отримати гарний біоматеріал, треба мати високоякісний (тонкодисперсний і без домішок) вихідний порошок з частинками однакового розміру. Технологія приготування такого порошку - секрет фірми, яка розробила біоматеріал.

Відповідно до реакції організму всі види біосумісної кераміки можна розділити на чотири основні групи (класифікація за Дорожкіним):

1. Інертна біокераміка. До цієї групи відносять $Al^2O^3$, $ZrO^2$, вуглець тощо. Характерною особливістю є те, що кераміка не вступає в хімічну взаємодію навіть через кілька тисяч годин, проведених в екстремальних умовах (кислі чи лужні середовища, присутність неорганічних, органічних і біологічних молекул). Біоматеріали цієї групи не утворюють жодних хімічних зв'язків із тканинами живого організму.

2. Біокераміка з малою реакційною здатністю. Такі матеріали утворюють зв'язки з білками, тобто відбувається хемосорбція. До цієї групи належать різні види скла (наприклад, скло на основі $Na^2O$-$CaF^2$-$P^2O^5$-$SiO^2$).

3. Біокераміка з середньою реакційною здатністю. На відміну від попереднього типу, скло на основі оксиду кальцію $Na^2O$-$CaO$-$P^2O^5$-$SiO^2$ не лише утворює зв'язки з білками, а й є джерелом іонів кальцію (відбувається вилуговування цього елемента зі скла), що стимулює утворення нової кісткової тканини.

4. Біокераміка, яка повністю засвоюється живим організмом. Наприклад, гідроксилапатит ($Ca^{10}(PO^4)^6(OH)^2$) і ортофосфат кальцію ($Ca^3(PO^4)^2$).

Така біокераміка дуже реакційноздатна, і через кілька років після імплантації місце протеза займає заново утворена кісткова тканина [7].

Найбільше нас цікавить поверхнево-активна кераміка (спеціальне скло і склокераміка), яка утворює хімічні зв'язки з тканинами живого організму. За класифікацією Дорожкіна, це друга і четверта групи біокерамічних матеріалів. Основний компонент у ній - оксид силіцію, але, крім нього, обов'язково повинні бути присутні оксиди натрію, кальцію і фосфору. У таких матеріалів немає пор, і їх можна наносити на поверхню інших біоактивних матеріалів. Можна також створити аналогічні пористі матеріали методом вилуговування одного з компонентів (наприклад, оксиду бору). Таким чином отримують композитні матеріали типу металоскла. Деякі добавки можуть змінювати біоактивність: зменшувати ($CaF^2$) чи збільшувати ($B^2O^3$).

Васкуляризація кісткових імплантатів є важливою складовою успішної інтеграції біоматеріалу після операції. Це є фундаментальним у тканинній інженерії і допомагає замінювати пошкоджені або втрачені тканини чи органи шляхом вирощування донорних тканиноспецифічних клітин на тривимірних носіях і їх подальшої імплантації. У процесі росту васкуляризація відіграє важливу роль у міграції і проліферації ендотеліальних клітин, що перебувають у контакті з поверхнею біоматеріалу, а інший біоматеріал є джерелом живлення, що забезпечує клітини оксигеном і нутрієнтами, а також забезпечує видалення побічних продуктів. Слабка васкуляризація може спричинити гіпоксію, некроз або відторгнення імплантату. Велика кількість досліджень на природних та штучних кістках показує, що ціла низка поверхонь має сумісні властивості. Так, висока пористість носія необхідна для вростання клітин (наприклад, для ангіогенезу ендотеліальних клітин) і просторової перебудови матеріалу. Штучні матеріали мають переваги через меншу імовірність контамінацій (наприклад, пріонів чи вірусів гепатиту), які спричиняють відторгнення імплантату. Стандарти GMP не допускають наявності бактеріальних продуктів, таких як ендотоксини. Крім того, гарний кістковий трансплантат не повинен впливати на фізіологічні процеси на клітинному рівні.

Є кілька різновидів фосфатів кальцію, які вважаються біосумісними. Більшість з них руйнуються, коли потрапляють під дію внутрішнього середовища. Приклади таких матеріалів наведено у таблиці.

Дослідження показали, що гідроксоапатит (HA) і β-трикальцій фосфат (β-TCP) є підходящими субстратами для росту кісткових клітин. Вони біосумісні, мають остеокондуктивні властивості і стимулюють ріст кістки.

На основі фосфату кальцію було розроблено композитний матеріал - кальцій-фосфат-силікатний ксерогель у вигляді гранулярних нанопористих $SiO^2$-кальцій фосфатних частинок, які поєднували властивості біоскла та фосфату кальцію. Частинки з'єднували ліофілізованим колагеновим матриксом.

Проводилися роботи із заселення гідроксоапатиту культивованими кістковомозковими стромальними клітинами з наступним імплантуван-

*Таблиця.* **Характеристика основних типів фосфатів кальцію [8]**

| Хімічна формула | Назва | Молекулярна маса | Відношення Ca/P | Інтервал pH | Добуток розчину (37 °C) |
|---|---|---|---|---|---|
| $Ca(H_2PO_4)_2$ | Дигідрофосфат кальцію | 236 | 0,5 | <1 | P-ліпий |
| $Ca(HPO_4)_2 \cdot 2H_2O$ | Гідрофосфат кальцію, дигідрат | 270 | 1 | <1 | $10^{-6,63}$ |
| $Ca(HPO_4)_2$ | Гідрофосфат кальцію | 234 | 1 | 2–4 | $10^{-7,02}$ |
| $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ | Октакальцій фосфат | | 1,33 | 6–7 | $10^{-95,9}$ |
| $Ca_4P_2O_9$ | Тетракальцій фосфат | 254,10 | 1,5–1,67 | – | – |
| $Ca_3(PO_4)_2$ | Аморфний кальцій фосфат | 310,18 | 1,33–1,67 | >5 | $10^{-29}$ |
| $Ca_3(PO_4)_2$ | Альфа-трикальцій фосфат | 310,18 | 1,5 | – | – |
| $Ca_3(PO_4)_2$ | Бета-трикальцій фосфат | 310,18 | 1,5 | – | – |
| $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ | Гідроксоапатит | 1004,643 | 2 | >5 | $10^{-117,2}$ |

ням підшкірно сингенним щурам, що приводило до новоутворення колагенових волокон і мінералізації матриксу в імплантаті через 4 тижні [3, 9, 10]. Також описано використання пористого імплантату з трикальцій фосфату, населеного вирощеними *in vitro* клітинами остеогенного шару окістя [11], причому частину клітин культивували в присутності трансформуючого фактора росту 1. Було показано, що через 40 днів за відсутності фактора росту дефект в основному був заповнений остеоїдом, тоді як при додаванні фактора росту формувалася зріла кісткова тканина.

Уся складність використання цих матеріалів полягає у тому, що, поки імплантат не «розсмоктався» і не виросла нова кістка, будь-які навантаження протипоказані. А це означає, що пацієнт повинен провести у ліжку довгі місяці і навіть роки, оскільки кістки, особливо великі, ростуть повільно. Крім того, при «розсмоктуванні» в кров, лімфу і тканинні рідини переходять великі кількості іонів кальцію, фосфату і гідроксиду. Невідомо, як це може вплинути на організм у цілому. Перспективним видається використання як носія пористих імплантатів із склокристалічних матеріалів.

З точки зору біомеханіки функціональні матеріали для імплантації в організм за властивостями повинні бути подібними до тканин організму, тобто характеризуватися еластичністю і мати близьку до тканин діаграму напруження-деформації і властиву їм величину гістерезису на діаграмі навантаження-розвантаження. Серед існуючих матеріалів лише сплави з пам'яттю форми проявляють в ізотермічних умовах подібні властивості, біокераміка таких властивостей не має.

У 1997 р. будо запропоновано новий клас композиційних матеріалів - біокераміка-нікелід титану, який характеризується наделастичністю і пам'яттю форми (як TiNi) і властивостями біокераміки [12].

## Полімерні імплантати

Одними з перших у тканинній інженерії почали використовувати біодеградуюючі синтетичні біоматеріали на основі полімерів органічних кислот, наприклад молочної (PLA, полілактат), гліколевої (PGA, поліглікoлід) і фумарової [13]. При цьому до складу полімеру може входити як один тип кислотного залишку, так і їх поєднання в різних пропорціях. Матриці на основі органічних кислот стали базою для створення таких органів і тканин, як шкіра, кістка, хрящ, сухожилля, м'язи (поперечно-смугасті і серцевий), тонка кишка та ін.

Синтетичний полімер - зручний матеріал: він легкий, технологічний, гнучкий, пружний і навіть, з хімічної точки зору, трохи схожий на тканини живого організму (хімічні зв'язки в полімерах і білках). Для заміни живих тканин використовують поліетилен, поліпропілен, силікон, тефлон, дакрон (тканина), поліметилметакрилат, поліуретан, деякі види смол тощо. Головний недолік цієї групи матеріалів - деградація полімерних молекул. Вона неминуче починається з часом навіть в найсприятливіших умовах, а внутрішнє середовище організму доволі агресивне: полімер атакують фагоцити, ферменти, які прагнуть його окиснити чи гідролізувати, а також вільні радикали: пероксиди, ліпіди, ліпопротеїни і т. ін. У результаті поступово знижується механічна міцність протезу, й імплантат потребує заміни. Більше того, в процесі деградації від довгого ланцюга постійно відщеплюються його складові - мономери - і розчиняються в крові, лімфі та інших рідинах людського організму. Теоретично вони можуть викликати отруєння або змінювати pH навколишніх тканин при розщепленні в організмі.

Тому нині дедалі частіше використовують біополімери. До них, зокрема, відносять колаген, альгінат, хітозан та ін.

Альгінат - полісахарид з морських водоростей, може бути використаний як матриця-носій, проте не вирізняється достатньою біосумісністю і оптимальними механічними властивостями. Зазвичай він використовується для відновлення хрящової і нервової тканин. Відомий спосіб отримання композицій для виготовлення покриття для ран на основі альгінату натрію [14, 15]. Альгінат можна використовувати в комплексі з поліетилен-аміном [16] чи гідроксоапатитом. Було показано вплив HA-ALG гранул на стимуляцію регенерації кісткової тканини. Розмір і морфологія HA-CH мікрокристалів зумовлює їхню придатність для культивації живих клітин. Це дало змогу створити комплекс HA-ALG-клітини мезенхіми для дослідження механізмів хондро- і остеогенезу, а також як основу при лікуванні тканинних дефектів [17].

Хітозан - азотовмісний полісахарид, який є основною складовою зовнішнього покриву комах, ракоподібних і павукоподібних. Цей біоматеріал отримують із хітинових панцирів ракоподібних і молюсків. У наш час заслуговує на увагу комбінований за складом препарат - колагеново-хітозановий комплекс. У ході лабораторних і клінічних досліджень була показана його інертність і здатність зберігати життєздатність клітинної культури як *in vitro,* так і *in vivo.* Цей комплекс уже використовується в клінічній практиці, в хірургії та стоматології [18].

Найчастіше використовують модифіковані хітозанові мембрани. Є відомості про модифікування таких мембран альгінатом [19, 20].

Способом реакційного змішування в твердому стані синтезовано розчинні в нейтральних водних середовищах прищеплені кополімери хітозану і полівінілового спирту різного складу. Синтезовані полімери є основою нових типів біосумісних полімерних матеріалів з унікальним комплексом фізико-механічних, сорбційних, флокуляційних і антимікробних властивостей [21]. Даних про створення підложок з таких матеріалів і трансплантацію з їх допомогою мезенхімальних стовбурових клітин поки що немає.

Колаген практично не має антигенних властивостей. Використаний як матриця, він руйнується через ферментативний гідроліз і структурно заміщується власними білками, що синтезуються фібробластами. З колагену можна виготовити матриці із заданими властивостями для реконструкції практично будь-яких органів і тканин. Будучи природним тканинним міжклітинним білком, він оптимально підходить як носій культури клітин, забезпечує ріст і розвиток тканини.

Зазвичай колаген теж використовують у вигляді композиційних матеріалів. Зокрема це згаданий вище хітозан-колагеновий комплекс або комплекси з PLGA [22], альгінатом. Вже готові композити можуть модифікувати певними факторами росту чи живильними речовинами залежно від вимог до композиту.

Деякі дослідники як біосумісний матеріал використовували нановолокна PHBV-колагенового (Poly(3-hydroxybutyric acid-co-3-hydroxyvaleric acid - collagene) комплексу [23]. PHBV - біосумісний нетоксичний термопластичний поліестер, який резорбує в організмі і виробляється бактеріями.

Крім того, є праці, де описано, що як носій використовували й інші природні біополімери, зокрема ефіри гіалуронової кислоти в композиції зі складними ефірами альгінової кислоти [22].

Друга категорія методів внесення культивованих клітин не потребує «відкритих» операцій, а здійснюється через точкові проколи. Для цього можна використовувати мікрогранульований полімерний матеріал або гель. Як гель використовується колаген [24], желатин [25], хітозан-полівінілпіролідон [26] або нанотрубки [27].

Група вчених із Великобританії досліджувала, як примусити MSC диференціюватися в клітини кісткової тканини без хімічних впливів. Відомо, що диференціювання MSC *in vitro* залежить від особливостей підложки, на якій вони ростуть, проте отриматі різними дослідниками результати були доволі суперечливими. В цілому вважається, що більш шорстка підложка сприяє кращому диференціюванню клітин кісткової тканини, проте в деяких випадках буває і навпаки. Щоб довести, нанорозміри шорсткої поверхні мають вирішальне значення, методом електронно-променевої літографії (electron beam lithography, EBL) було виготовлено різні підложки з поліметилметакрилату (PMMA), на яких певним чином регулярно (у вершинах шестикутника, HEX, чи квадрата, SQ) розташовувалися ямки 120 нм в діаметрі й 100 нм завглибшки і відстанню між ними близько 300 нм. Окрім підложок з регулярним розташуванням ямок, було також досліджено поверхні з різним ступенем невпорядкованості: ямки траплялися на відстані 20 нм від вершин правильних квадратів (DSQ20), або 50 нм (DSQ50) або ж ці відстані були довільними (RAND).

В одному з дослідів визначалося, як поводитимуться мезенхімальні стовбурові клітини і чи будуть вони диференціюватися в остеогенні. Досліджувався вплив наноструктурованих підложок на розвиток MSC. Препарати забарвлювали антитілами до специфічних білків позаклітинного матриксу кістки (остеопонтіну і остеокальцину); крім того, їх забарвили алізарином, щоб прослідкувати за мінералізацією матриксу. Виявилося, що найкращий розвиток кісткової тканини спостерігається на підложці з заглибинами, розташованими в межах 50 нм від вершин правильних квадратів [28].

## Висновки

Після ознайомлення з науковою літературою було визначено, що сьогодні як остеозаміщувальні імплантати використовується велика кількість біосумісних матеріалів, але жоден з них не є ідеальним, тому пошук нових матеріалів для кісткової пластики актуальний на нинішньому етапі розвитку клітинної трансплантології. Існують матриці для культивування певних типів клітин, але переважно це вже специфічні клітини. Відкритим лишається питання стосовно культивування на носіях стовбурових клітин з метою імплантування в організм.

1. *Хасина Э. И., Сгребнева М. Н., Ермак И. М., Горбач В. И.* Хитозан и неспецифическая резистентность организма // Вестник ДВО РАН. - 2005. - № 1. - С. 62-71.
2. *Дулаев А. К.* и др. Остеогенные клетки и их использование в травматологии // Медицинский академический журнал. - 2003, - Т. 3. - № 3. - С. 59-66.
3. *Dong J., Kajima H., Uemura T.* et al. In vivo evaluation of a novel porous hydroxyapatite to sustain osteogenesis of transplanted bone marrow-derived osteoblastic cells // J. Biomed. Mater Res. - 2001. - Vol. 57. - № 2. - P. 205-216.
4. Отчет о деятельности Российской академии наук. - 2005. - Т. II. - С. 62.

5. Мини-обзоры // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2005. - № 1. - С. 57-66.
6. *Воронович И. Р.* и др. Заживление переломов костей: экс¬периментальные и клинические исследования. - Минск: Навука і тэхніка, 1994. - 174 с.
7. *Дорожкин С. В., Агатопоулус С.* Современные биоматериалы // Путь в науку. - 2005. - № 1. - С. 10-16.
8. *Путляев В. И.* Современные биокерамические материалы // Соросовский образовательный журнал. - 2004. - Т. 8. - № 1. - С. 18-24.
9. *Guo Z., Dang G., Wang Z.* et al. Bone tissue engineering seeded with bone marrow stromal cells // Article in Chinese. - 1999. - Vol. 37. - № 7. - P. 395-398.
10. *Rim S. C., Heath D J., Coombes A. G.,* et al. Biodegradable polymer/hydroxyapatite composites: surface analysis and initial attachment of human osteoblasts // J. Biomed. Mater. Res. - 2001. - Vol. 55. - № 4. - P. 475-486.
11. *Arnold U., Lindenhayn K., Perka C.* In vitro-cultivalion of hu¬man periosteum derived cells in bioresorbable polymer-TCP-composites // Biomateriah. - 2002. - Vol. 23. - № 11. - P. 2303¬2310.
12. *Итин В. И., Шевченко Н. А., Коростелова Е. Н., Тухфатуллин А. А., Миргазизов М. З., Гюнтер В. Э.* // Функциональные композиционные материалы «биокерамика-никелид титана» для медицины // ЖТФ. - 1997. - Т. 23. - № 8. - С. 1-9.
13. *Волков А. И.* Синтетические биоматериалы на основе поли¬меров органических кислот в тканевой инженерии // Кле¬точная трансплантология и тканевая инженерия. - 2005. - № 2. - С. 40-44.
14. *Чумаков А. А., Дмитриева Л. А., Комнова З. Д.* и др. // Стоматология. - 1984. - № 4. - С. 28.
15. Там само. - 1985. - № 5. - С. 6-9.
16. *Лузио Г. Э.; Томпсон С. Э.* (US Патент). RU (11) 2138297 (13) C1(51) 6 A61L27/00, A61L29/00, A61L31/00.
17. *Krylova1 E. A., Ivanov A. A., Krylov S. E., Plashchina I. G.* et al. Hydroxyapatite-alginate structure as living cells supporting system // Minerva Biotecnologica. - 2006. - Vol. 18. - № 1. - P. 17-22.
18. Мини- обзоры // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2005. - № 1. - С. 57-66.
19. *Ta Wei Chen, Shwu Jen Chang, Gregory Cheng-Chie Niu, Yun Ting Hsu, Shyh Ming Kuo* // Alginate-coated chitosan mem¬brane for guided tissue regeneration // J. Appl. Polym. Sci. - 2006. - Vol. 102. - P. 4528-4534.
20. *Majima T., Funakosi T., Iwasaki N., Yamane ST., Harada K., Nonaka S., Minami A., Nishimura S.* Alginate and chitosan polyion complex hybrid fibers for scaffolds in ligament and ten¬don tissue engineering // J. Orthop. Sci. - 2005. - № 10(3). - P. 302-307.
21. Отчет о деятельности Российской академии наук В 2005 году // Т. II. - С. 60.
22. *Kun Young Song, Yoo Jung Um, Ui Won Jung1, Yong Keun Lee, Seong Ho Choi, Chong Kwan Kim.* Effects of a chitosan mem¬brane coated with polylactic and polyglycolic acid on bone re¬generation in a rat calvarial defect // Biomed. Mater. - 2007. - Vol. 69. - P. 101-105.
23. *Wan Meng, Se-Yong Kim, Jiang Yuan, Jung Chul Kim, Oh Hyeong Kwon, Naoki Kawazoe, Guoping Chen, Yoshihiro Ito, Inn-Kyu Kang.* Electrospun PHBV/collagen composite nanofibrous scaf¬folds for tissue engineering // J. Biomater. Sci. Polymer Edn. - 2007. - Vol. 18. - P. 81-94.
24. *Ярыгин В. И., Банин В. В., Ярыгин К. И., Брюховецкий А. С.* // Регенерация спинного мозга крыс после торакальной сег-ментэктомии: рост и восстановление нервных проводни¬ков // Морфология. - 2006. - № 129. - С. 3-8.
25. *Mâdâlina V. Natu, Jose P. Sardinha, Ilidio J. Correia, M. H. Gil.* Controlled release gelatin hydrogels and lyophilisates with po¬tential application as ocular inserts // Biomedical Materials. - 2007. - № 2. - P. 241-249.
26. Growth modulation of fibroblasts by chitosan-polyvinil perrolidone hidrogel: Implification for wound management? // *Risbud M., Hardicar A., Bhonde R.* // J. Bioscience. - 2000. - Vol. 15. - № 1. - P. 25-31.
27. *Zanello, L. P., Zhao, B., Hu, H., Haddon, R. C.* Bone Cell Pro¬liferation on Carbon Nanotubes // Nano Lett. - 2006. - V. 6(3). - P. 562-567.
28. *Dalby M. J., Godegaard N., Tare R.* The control of human mesenchymal cell differentiation using nanoscale symmetry and disorder // Nature Materials. - 2007. - Vol. 6. - P. 997¬1003.

*O. Zagorod'ko, N. Antoniuk, A. Burhan*

## CHARACTERISTIC OF MAIN BIOCOMPATIBILITY MATERIALS FOR BONE TISSUE ENGINEERING

*In this paper we investigated use of main biocompatibility materials for bone tissue engineering, presented classification and its scope of use.*