

© Коллектив авторов, 2019
УДК 611.018.4-003.93:599.323.4

А. Н. Иванов¹, М. С. Савельева², М. О. Куртукова³, Д. А. Тяпкина³, Р. А. Сурменев⁴,
М. А. Сурменева⁴, Б. В. Парахонский², С. Н. Шкарина⁴, В. Ю. Ульянов¹, И. О. Бугаева³,
И. А. Норкин¹

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА, МИНЕРАЛИЗОВАННЫХ ВАТЕРИТОМ, ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

¹ Отдел фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований (нач. — канд. биол. наук Е. В. Гладкова), Научно-исследовательский институт травматологии ортопедии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России; ² лаборатория «Дистанционно управляемые системы для тераностики» (руков. — канд. физ.-мат. наук И. В. Кириллова), Образовательно-научный институт наноструктур и биосистем, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского» Минобрнауки России; ³ кафедра гистологии (зав. — проф. И. О. Бугаева), ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов; ⁴ научно-исследовательский центр «Физическое материаловедение и композитные материалы» (зав. — канд. физ.-мат. наук, доц. Р. А. Сурменев), ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск

Цель — изучение регенерации костной ткани у белых крыс при замещении дефекта скаффолдом из поликапролактона (ПКЛ) и ватерита (CaCO_3).

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 20 беспородных белых крысах. Животным контрольной группы (10 особей) в область дефекта бедренной кости имплантировалась ПКЛ-матрица с чужеродным белком, крысам подопытной группы (10 особей) — ПКЛ/ CaCO_3 -скаффолд. Оценку репаративных процессов проводили при микроскопии препаратов поперечного среза диафиза бедренной кости, окрашенных гематоксилином и эозином.

Результаты. У животных контрольной группы через 28 сут после имплантации происходило отграничение скаффолда соединительной и костной тканью, признаков остеогенеза в матрице не выявлено. У животных подопытной группы в матрице благодаря ее остеоиндуктивным свойствам наблюдалось формирование костных балок.

Выводы. ПКЛ/ CaCO_3 -скаффолды биосовместимы, хорошо интегрируются в костную ткань экспериментальных животных, обладают выраженным остеоиндуктивным свойством. Экспериментально обоснованы перспективы клинической апробации данного типа матриц для стимуляции регенерации костной ткани у пациентов травматологического и ортопедического профиля.

Ключевые слова: костная ткань, регенерация, нижние конечности, биосовместимость, скаффолды, ватерит, поликапролактон

В настоящее время восстановление поврежденных или утраченных тканей организма является одной из наиболее актуальных проблем в таких отраслях медицины, как травматология, ортопедия, челюстно-лицевая хирургия, нейрохирургия, нейроонкология и др. [2, 3]. Для ее решения используют технологии тканевой инже-

нерии, включающие в себя создание трёхмерных пористых и волокнистых матриц — скаффолдов [4]. К современным скаффолдам предъявляются требования биосовместимости [2], способности к биодеградации [6], биологической активности [13].

Сведения об авторах:

Иванов Алексей Николаевич (e-mail: lex558452@gmail.com), Ульянов Владимир Юрьевич, Норкин Игорь Алексеевич, отдел фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, 410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, 148

Савельева Мария Сергеевна (e-mail: mssaveleva@yandex.ru), Парахонский Богдан Владиславович, лаборатория «Дистанционно управляемые системы для тераностики», Образовательно-научный институт наноструктур и биосистем, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского» Минобрнауки России, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83

Куртукова Мария Олеговна (e-mail: kurtukovamaria@mail.ru), Тяпкина Дарья Андреевна, Бугаева Ирина Олеговна, кафедра гистологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Сурменев Роман Анатольевич (e-mail: rsurmenev@mail.ru), Сурменева Мария Александровна, Шкарина Светлана Николаевна, Научно-исследовательский центр «Физическое материаловедение и композитные материалы», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

Костная ткань обладает рядом особенностей, которые необходимо учитывать при создании скаффолдов для замещения ее дефектов. В частности, матрицы должны обладать особыми прочностными характеристиками и длительным периодом биodeградации, чтобы обеспечить оптимальные osteoconдуктивные свойства. В этой связи при создании скаффолдов для стимуляции регенерации костной ткани перспективно использование синтетических полимеров, которые имеют ряд преимуществ по сравнению с естественными аналогами. К ним относятся отсутствие набухания при имплантации, более длительный период биodeградации и повышенная прочность, а также возможность модификации этих свойств [7]. Одним из таких полимеров является поликапролактон (ПКЛ), который, не обладая цитотоксическими свойствами, способен к медленной деградации в организме. Этот полимер разрешен Администрацией по продуктам питания и препаратам США (FDA) для биомедицинского применения.

В состав скаффолдов, используемых для замещения костной ткани, также включают неорганические вещества, способствующие улучшению osteoconдуктивных и osteoindуктивных свойств [5]. Наиболее часто в состав матриц включают фосфатные и карбонатные соли кальция, в частности, гидроксипатит, кальцит и ватерит, которые обладают способностью стимулировать пролиферацию и дифференцировку остеобластов [9]. Ватерит представляет собой одну из трех полиморфных модификаций CaCO_3 . В качестве компонента скаффолдов ватерит обладает рядом преимуществ: он является прямым источником кальция, который непосредственно необходим при остеогенезе, имеет легкие и доступные условия синтеза и разложения [12], а также способен выполнять функцию адресной доставки биологически активных веществ [5, 8, 11].

В этой связи целью настоящего исследования было изучение регенерации костной ткани при имплантации поликапролактоновых скаффолдов, минерализованных ватеритом.

Материал и методы. Экспериментальные исследования выполнены на 20 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–260 г. Экспериментальная работа проводилась в соответствии с Конвенцией по защите животных, используемых в экспериментах и для других научных целей (принятой Советом Европы в 1986 г.), Хельсинкской декларацией по вопросам медицинской этики и Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных (1989), приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Этического комитета

Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского (протокол № 6 от 06.02.2018 г.).

Экспериментальные животные были разделены случайным образом на две группы: контрольную и подопытную. Контрольная группа включала 10 животных, которым в область дефекта бедренной кости имплантировали поликапролактоновые матрицы, лишенные биосовместимости. Подопытная группа включала 10 белых крыс, которым в область дефекта бедренной кости имплантировали поликапролактоновые скаффолды, минерализованные ватеритом.

Для имплантации использовали матрицы на основе поликапролактона (ПКЛ), изготовленные методом электроформования Центром технологий Томского национального исследовательского политехнического университета и Образовательно-научным институтом наноструктур и биосистем. В состав ПКЛ-матриц входили два типа волокон: микрофибриллярный компонент, толщина волокон которого составляла $12,1 \pm 3,3$ мкм, и нанофибриллярный компонент со средним диаметром волокон $0,5 \pm 0,1$ мкм. Для имплантации животным подопытной группы использовались скаффолды, минерализованные ватеритом (CaCO_3) по специальной методике [9]. В качестве матрицы, не обладающей биосовместимостью, использовался неминерализованный ПКЛ-скаффолд с адсорбированным в асептических условиях чужеродным белком (овальбумином).

При имплантации матриц с целью достижения наркоза экспериментальным животным за 5 мин до проведения оперативного вмешательства внутримышечно вводилась комбинация телазола («ZoetisInc», США) в дозе 0,1 мл/кг и ксилазина («Interchemie», Нидерланды) в дозе 1 мг/кг. Для имплантации матриц проводился разрез предварительно депилированной и обработанной антисептиком кожи латеральной поверхности бедра длиной порядка 2,5 см. Тупым и острым способом выполнялся доступ к бедренной кости. С помощью алмазного диска и электродрели в диафизе бедренной кости формировался дефект в виде линейного продольного пропила длиной 5–7 мм, шириной 1–2 мм и глубиной до костномозговой полости (порядка 2–3 мм). В соответствии с формой дефекта имплантировался скаффолд в виде пластинки $5 \times 2 \times 2$ мм. Рана ушивалась послойно наглухо с использованием нерасасывающейся монофиламентной нити Resorpen 3–0 USP («RESORBA MedicalGmbH», Германия).

Через 28 сут животных выводили из эксперимента путем передозировки препаратов для наркоза. Бедренная кость извлекалась, отделялась от мышц и связочного аппарата, после чего фиксировалась в 10% растворе нейтрального формалина (ООО «Биовитрум», Россия). Перед гистологическим исследованием образцы бедренной кости подвергались деминерализации электролитным декальцинирующим раствором («ЭргоПродакшн», Россия) в течение 1 сут. После этого для изготовления препаратов вырезался участок бедренной кости, содержащий зону имплантации длиной около 5 мм. Образцы обезжировали в спиртах восходящей крепости, после чего заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином (ООО «Биовитрум», Россия).

Анализ препаратов проводили с использованием микроскопа AxioImager Z2 («CarlZeiss», Германия) и микровизора проходящего света серии μ Vizo-103 (ООО «ЛОМО ФОТОНИКА», Россия). При микроскопии оценивали выраженность периостальной и эндостальной реакций, наличие и состав регенерата вокруг скаффолда, тканевой состав матрицы.

Для количественной характеристики биосовместимости матрицы проводился подсчет числа гигантских многоядерных клеток в 5 полях зрения матрицы при увеличении объектива 63 с последующим вычислением их среднего числа на одно поле зрения.

Остеоинтеграцию матриц оценивали качественно по наличию костной ткани, соединяющей матрицу и края дефекта кортикальной пластинки. В участках матрицы, расположенных в костномозговой полости за пределами дефекта кортикальной пластинки, остеинтеграция оценивалась по наличию анастомозов между костными балками, находящимися в матрице и прилежащими к ней по периферии. В участках, не имеющих таких анастомозов, измеряли минимальное расстояние между краями матрицы и прилежащими к ней костными балками с 3 сторон: со стороны 2 краев матрицы и в области ее центральной (торцевой) части, находящейся наиболее глубоко в костномозговой полости.

Для характеристики остеоиндуктивных свойств проводилось измерение средней площади и периметра костных балок в скаффолде: в каждом случае измеряли по 5 костных балок.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 10.0. Проверяли гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро—Уилкса). Большинство наших данных не соответствовали закону нормального распределения, поэтому для каждого вариационного ряда определялась медиана, верхний и нижний квартили, а для сравнения значений между данными контрольной и экспериментальной групп использовали U-критерий Манна—Уитни, на основании которого судили о значимости различий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В результате гистологического исследования поперечных срезов диафиза бедренной кости животных контрольной группы на 28-е сутки эксперимента в 70 % случаев наблюдалась генерализованная периостальная реакция, сопровождающаяся разрастанием остеонной ткани по всему периметру диафиза бедренной кости (периостоз). В 30 % периостальная реакция локализовалась в области дефекта, в 50 % случаев она сопровождалась

эндостальной реакцией с разрастанием остеонной ткани в костномозговой полости. В 70 % случаев в области имплантации отмечалось разрастание соединительной ткани, формирующей барьер, окружающий матрицу по периферии (рис. 1, а).

У 20 % животных наблюдались отек и воспалительная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов в соединительной ткани, окружающей матрицу. Диастаз между матрицей и краями дефекта кортикальной пластинки с двух сторон наблюдался в 50 % случаев. Связь матрицы с краями дефекта посредством соединительной ткани обнаружена в 30 % случаев с двух сторон, а в 20 % — с одной стороны. В 60 % случаев по периферии части матрицы, расположенной в полости диафиза, отмечалось формирование костных балок. Тем не менее, из *таблицы* видно, что по всему периметру минимальное расстояние между матрицей и окружающими костными балками составляет порядка 30 мкм, т. е. скаффолд не спаян с костной тканью.

У животных контрольной группы матрица заселена единичными фибробластами (см. рис. 1, б), имеются участки, не заселенные клеточными элементами. Васкуляризации скаффолда не выявлено. У большинства животных обнаруживаются участки скаффолда, инфильтрированные элементами костного мозга. В структуре матрицы обнаруживаются многочисленные гигантские многоядерные клетки, располагающиеся, как правило, одиночно или в виде небольших скоплений. В среднем по группе число многоядерных клеток в поле зрения (об. 63) составляет 2,8 (2,6; 3,6). Ни у одного из животных данной группы не выявлено костной ткани в матрице.

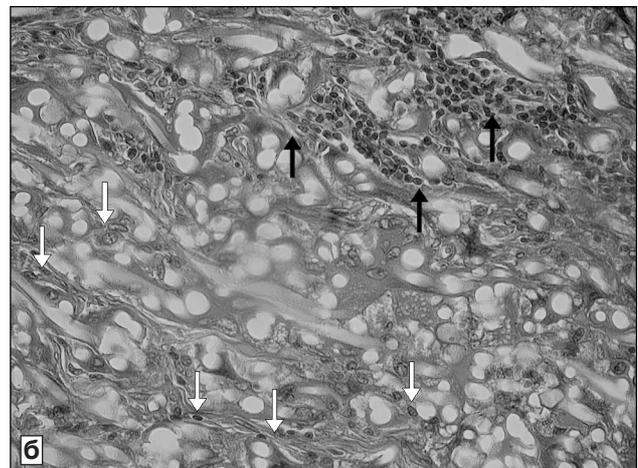
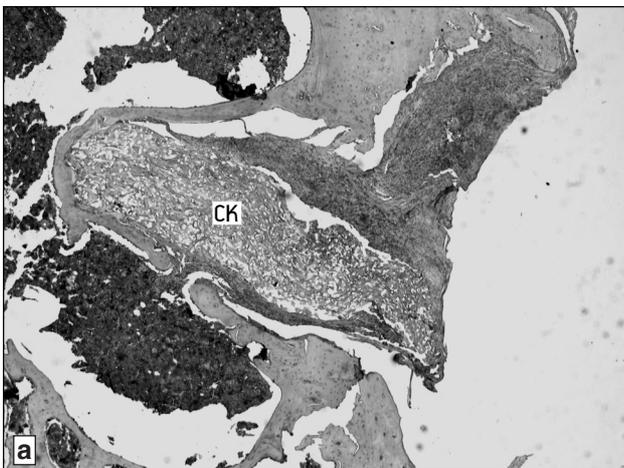


Рис. 1. Отграничение ПКЛ-скаффолда с адсорбированным чужеродным белком соединительнотканью барьером, заселение клетками соединительной ткани.

а — положение скаффолда в дефекте бедренной кости: СК — скаффолд; б — заселение скаффолда фибробластами, инфильтрация элементами красного костного мозга: белые стрелки — фибробласты, черные стрелки — клетки красного костного мозга. Окраска гематоксилином — эозином. Об.: а — 5; б — 40

Минимальное расстояние между краем матрицы и костными балками, окружающими его по периферии (мкм)

Группа крыс	Край матрицы (1)	Центральная (торцевая) часть матрицы	Край матрицы (2)
Контрольная (n=10)	37,5 (24; 49)	28,5 (24; 36)	32,0 (22; 54)
Подопытная (n=10)	14,0 (10; 23) p≤0,02	9,5 (7; 12) p≤0,01	14,0 (1; 19) p≤0,03

Примечание. Представлены медиана, верхний и нижний квартили; p — уровень значимости различий между контрольной и подопытной группами.

У животных подопытной группы на препаратах диафиза бедренной кости периостальной и эндостальной реакций не отмечалось в 60 % случаев. У остальных обнаружены локальные периостальные или эндостальные реакции, проявляющиеся разрастанием остеоидной ткани в области дефекта. В отличие от контрольной группы у животных подопытной группы не наблюдалось генерализованной периостальной реакции, а также признаков формирования соединительнотканного барьера вокруг матрицы (рис. 2, а).

При оценке остеоинтеграции скаффолда установлено, что в 30 % случаев матрица с двух сторон соединена с краями дефекта кортикальной пластинки костными балками, в 30 % случаев такое соединение наблюдалось с одной стороны. У 40 % животных наблюдался диастаз между краями дефекта кортикальной пластинки и скаффолдом с двух сторон. У всех животных подопытной группы отмечалось формирование костных балок вокруг части матрицы, расположенной в костномозговой полости, которые анастомозировали с костными балками скаффолда. В участках, не имеющих видимых анастомозов, минимальное расстояние между краем скаффолда и окружающими его костными балками у животных подопытной группы было меньше, чем в контрольной группе (см. таблицу), составляя порядка 10–14 мкм.

У животных подопытной группы большую часть площади скаффолда занимали костные балки, анастомозирующие между собой (см. рис. 2, б) и костными балками, прилежащими к скаффолду по периферии. Площадь балки составила в среднем 2299,95 мкм² (1850,54; 2373,96), ее периметр в среднем — 0,2024 мм (0,1952; 0,2376). Отдельные участки костных балок окрашивались базофильно. В матрице отмечались единичные тонкостенные сосуды. В пространствах между костными балками матрица заполнена фибробластами, между балками визуализировались соединительнотканые прослойки. В этих прослойках обнаруживались единичные гигантские многоядерные клетки. Число гигантских многоядерных клеток составляло в среднем 0,8 (0,6; 1,2) в одном поле зрения (об. 63), что значительно меньше, чем в контрольной группе (p≤0,001).

Обсуждение полученных данных. Результаты исследования гистологических препаратов диафиза бедренной кости крыс контрольной группы позволяют выделить ряд морфологических признаков, характерных для отсутствия биосовместимости скаффолдов при их имплантации в костную ткань, включая выраженные периостальные и эндостальные реакции, разрастание соединительной ткани и формирование отграничивающего барьера. В ряде случаев

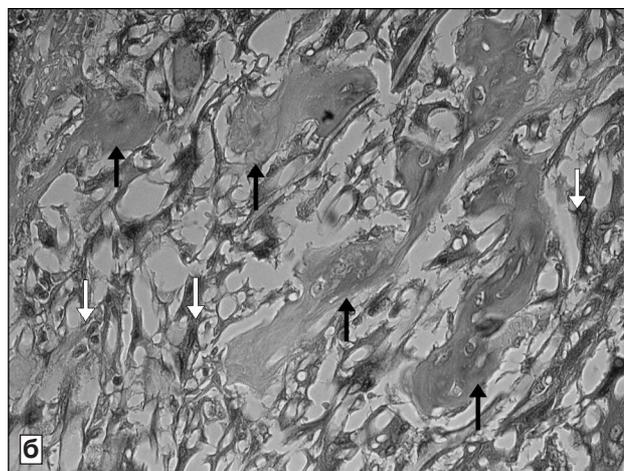
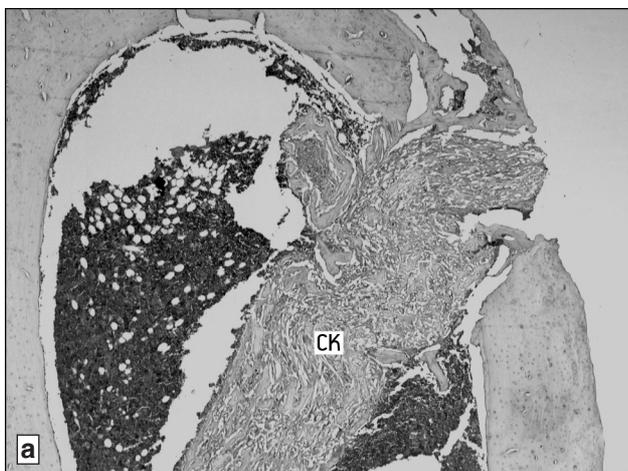


Рис. 2. Остеоинтеграция и формирование костных балок в ПКЛ/СаСО₃-скаффолде.

а — положение скаффолда в дефекте бедренной кости; б — костные балки в матрице: белые стрелки — фибробласты, черные стрелки — костные балки. Остальные обозначения те же, что на рис. 1

отграничение матрицы у животных контрольной группы происходит не только за счет соединительной, но и костной ткани вследствие формирования балок по периферии матрицы. Признаком отсутствия биосовместимости также является большое число гигантских многоядерных клеток на фоне слабого заселения матрицы другими клеточными типами. Матрицы, содержащие чужеродный белок, имеют низкую степень остеоинтеграции, не васкуляризируются, не обладают остеоиндуктивным свойством. Изученные на модели имплантации в костную ткань признаки отсутствия биосовместимости частично соответствуют тем, что были получены в результате подкожной имплантации ПКЛ-матриц с адсорбированным чужеродным белком и описаны ранее [1]. В частности, общими признаками отсутствия биосовместимости скаффолдов при имплантациях под кожу и в костную ткань являются отграничение матрицы, отсутствие ее заселения и васкуляризации. При этом следует отметить, что на модели имплантации в костную ткань по сравнению с субкутантными имплантационными тестами меньше выражена инфильтрация матрицы нейтрофилами, а перифокальной области — лимфоцитами.

В ходе настоящего исследования установлено, что при имплантации в дефект бедренной кости ПКЛ/СаСО₃-скаффолда признаков отсутствия биосовместимости не отмечается, матрица хорошо интегрируется в костную ткань и обладает выраженным остеоиндуктивным свойством. Полученные результаты согласуются с данными исследований *in vitro*, согласно которым ПКЛ/СаСО₃-скаффолд не оказывает цитотоксического свойства [8], а также с данными субкутантных имплантационных тестов, свидетельствующих о биосовместимости матриц данного типа [9]. Вместе с тем, следует отметить, что предшествующие работы демонстрировали заселение ПКЛ/СаСО₃-скаффолда фибробластическими элементами *in vitro* и *in vivo*. Обнаруженное в ходе настоящей работы образование костных балок в ПКЛ/СаСО₃-скаффолдах свидетельствует об их выраженном влиянии на интенсивность остеогенеза в зоне костного дефекта, что, вероятно, обусловлено ранее описанной в литературе способностью ватерита стимулировать пролиферацию и дифференцировку остеобластов [10].

Выводы. При имплантации в костную ткань экспериментальных животных признаками отсутствия биосовместимости скаффолдов являются разрастание соединительной ткани и формирование отграничивающего барьера вокруг матриц, а также накопление в них гигантских многоядерных клеток. Отсутствие биосов-

местимости препятствует васкуляризации и остеогенезу в скаффолдах, а также их остеоинтеграции при имплантации в костную ткань экспериментальных животных. ПКЛ/СаСО₃-скаффолды биосовместимы, хорошо интегрируются в костную ткань экспериментальных животных, обладают выраженным остеоиндуктивным свойством, что проявляется образованием костных балок в матрице, анастомозирующих с костными балками, расположенными по периферии и краям дефекта кортикальной пластинки. Результаты имплантационных тестов ПКЛ/СаСО₃-скаффолдов могут рассматриваться в качестве экспериментального обоснования для клинической апробации данного типа матриц с целью стимуляции регенерации костной ткани у пациентов травматологического и ортопедического профиля.

Работа выполнена в рамках государственного задания ГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» № 154018–04 «Разработка технологии оценки регенераторного потенциала матриц для замещения дефектов костной ткани на основе параметров их васкуляризации».

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Н. И., М. С. С., Р. А. С., И. А. Н., Б. В. П.

Сбор и обработка материала: М. С. С., М. О. К., С. Н. Г.

Статистическая обработка данных: Д. А. Т., М. О. К.

Анализ и интерпретация данных: А. Н. И., С. Н. Г., И. О. Б.

Написание текста: А. Н. И., Д. А. Т., М. С. С., Р. А. С., В. Ю. У.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов А.Н., Козадаев М.Н., Богомолова Н.В., Матвеева О.В., Пучиньян Д.М., Норкин И.А., Сальковский Ю.Е., Любунь Г.П. Исследование биосовместимости матриц на основе поликапролактона и гидроксиапатита в условиях *in vivo* // Цитология. 2015. Т. 57, вып. 4. С. 286–293 [Ivanov A.N., Kozadaev M.N., Bogomolova N.V., Matveeva O.V., Puchinyan D.M., Norkin I.A., Sal'kovskii Yu.E., Lyubun' G.P. In vivo evaluation of polycaprolactone-hydroxyapatite scaffold biocompatibility // Cytologiya. 2015. Vol. 57, № 4. P. 286–293. In Russ.]
2. Новочадов В.В. Проблема управления клеточным заселением и ремоделированием тканеинженерных матриц для восстановления суставного хряща // Вестн. Волгоградск. гос. ун-та. 2013. Т. 1, вып. 5. С. 19–28 [Novochadov V.V. The problem of cell settling and remodeling of tissue-engineered matrices for regeneration of the articular cartilage // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013. Vol. 1, № 5. P. 19–28. In Russ.]
3. Садовой М.А., Ларионов П.М., Самохин А.Г., Рожнова О.М. Клеточные матрицы (скаффолды) для целей регенерации кости: современное состояние проблемы // Хирургия позвоночника. 2014. № 2. С. 79–86 [Sadovoi M.A., Larionov P.M., Samokhin A.G., Rozhnova O.M. Cellular Matrices (Scaffolds)

- for Bone Regeneration: State of the Art // *Khirurgiya pozvonochnika*. 2014. № 2. P. 79–86. In Russ.]
4. Do A.V., Khorsand B., Geary S.M., Salem A.K. 3D Printing of Scaffolds for Tissue Regeneration Applications // *Adv. Healthcare Mater.* 2015. Vol. 4, № 12. P. 1742–1762. doi: 10.1002/adhm.201500168
 5. El-Fiqi A., Kim J.H., Kim H.W. Osteoinductive fibrous scaffolds of biopolymer/mesoporous bioactive glass nanocarriers with excellent bioactivity and long-term delivery of osteogenic drug // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2015. Vol. 7, № 2. P. 1140–1152. doi: 10.1021/am5077759
 6. Mkhabela V., Ray S.S. Biodegradation and bioresorption of poly (ε-caprolactone) nanocomposite scaffolds // *Int. J. Biol. Macromol.* 2015. № 79. P. 186–192. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.04.056
 7. Neto A.S., Ferreira J.M.F. Synthetic and Marine-Derived Porous Scaffolds for Bone Tissue Engineering // *Materials (Basel)*. 2018. Vol. 11, № 9. P. E1702. doi: 10.3390/ma11091702
 8. Savelyeva M.S., Abalymov A.A., Lyubun G.P., Vidyasheva I.V., Yashchenok A.M., Douglas T.E.L., Gorin D.A., Parakhonskiy B.V. Vaterite coatings on electrospun polymeric fibers for biomedical applications // *J. Biomed. Mater. Res. Part A*. 2017. № 105, № 1. P. 94–103. doi: 10.1002/jbm.a.35870
 9. Savelyeva M.S., Ivanov A.N., Kurtukova M.O., Atkin V.S., Ivanova A., Lyubun G.P., Martyukova A.V., Cherevko E.I., Sargsyan A.K., Fedonnikov A.S., Norkin I.A., Skirtach A.G., Gorin D.A., Parakhonskiy B.V. Hybrid PCL/CaCO₃ scaffolds with capabilities of carrying biologically active molecules: synthesis, loading and in vivo applications // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2018. Vol. 85. P. 1–12. doi: 10.1016/j.msec.2017.12.019
 10. Schröder R., Besch L., Pohlit H., Panthöfer M., Roth W., Frey H., Tremel W., Unger R.E. Particles of vaterite, a metastable CaCO₃ polymorph, exhibit high biocompatibility for human osteoblasts and endothelial cells and may serve as a biomaterial for rapid boneregeneration // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2018. Vol. 12, № 7. P. 1754–1768. doi: 10.1002/term.2703
 11. Svenskaya Y., Gorin D., Parakhonskiy B.V., Sukhorukov G. Point-wise laser effect on NIH/3T3 cells impregnated with photosensitizer-loaded porous calcium carbonate microparticles // 2015 IEEE Int. Conf. on Nanotechnol. 2015. P. 1513–1516. doi: 10.1109/NANO.2015.7388931
 12. Svenskaya Y., Parakhonskiy B.V., Haase A., Atkin V., Lukyanets E., Gorin D.A., Antolini R. Anticancer drug delivery system based on calcium carbonate particles loaded with a photosensitizer // *Biophys. Chem.* 2013. № 182. P. 11–15. doi: 10.1016/j.bpc.2013.07.006
 13. Zhang Y., Xia L., Zhai D., Shi M., Luo Y., Feng C., Fang B., Yin J., Chang J., Wu C. Mesoporous bioactive glass nanolayer-functionalized 3D-printed scaffolds for accelerating osteogenesis and angiogenesis // *Nanoscale*. 2015. Vol. 7, № 45. P. 1–28. doi: 10.1039/c5nr05421d
- Поступила в редакцию 02.08.2018
Получена после доработки 06.11.2018
- EXPERIMENTAL BASIS OF THE USE OF POLYCAPROLACTONE-BASED SCAFFOLDS MINERALIZED WITH VATERITE FOR STIMULATION OF BONE TISSUE REGENERATION**
- A. N. Ivanov*¹, *M. S. Savelyeva*², *M. O. Kurtukova*³, *D. A. Tyapkina*³, *R. A. Surmenev*⁴, *M. A. Surmeneva*⁴, *B. V. Parakhonskiy*², *S. N. Shkarina*⁴, *V. Yu. Ul'yanov*¹, *I. O. Bugaeva*³, *I. A. Norkin*¹
- Objective** — to investigate the regeneration of bone tissue in albino rats after bone defect replacement with a scaffold made of polycaprolactone (PCL) and vaterite (CaCO₃).
- Material and methods.** The experiment was carried out on 20 outbred albino rats. The PCL-scaffolds with a foreign protein were implanted into the femoral defect area in animals of the control group (n=10), and PCL/CaCO₃-scaffolds were implanted into the rats of the experimental group (n=10). The evaluation of reparative processes was performed using microscopy of the hematoxylin- and eosin-stained femoral diaphysis cross-sections.
- Results.** In animals of the control group 28 days after implantation the scaffold was separated by a connective and bone tissue, no signs of osteogenesis were detected in the matrix. In animals of the experimental group, the formation of bone trabeculae was observed in the matrix due to its osteoinductive properties.
- Conclusion.** PLC/CaCO₃-scaffolds are biocompatible, integrate well into bone tissue of experimental animals, and have pronounced osteoinductive effect. The prospects of clinical approbation of this type of matrix for the stimulation of bone tissue regeneration in traumatological and orthopedic patients have been experimentally substantiated.
- Key words:** *bone tissue, regeneration, lower limbs, biocompatibility, scaffolds, vaterite, polycaprolactone*
- ¹ Department of Fundamental, Clinical and Experimental Researches, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University, 148 Chernyshevskogo St., Saratov 410002; ² Remote Controlled Theranostics Systems Lab, Education and Research Institute of Nanostructures and Biosystems, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya Street, Saratov 410012; ³ Department of Histology, Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012; ⁴ Research Center for Physical Materials Science and Composite Materials, National Research Tomsk Polytechnic University, 30 Lenin av., Tomsk 634050