

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.72-018.3-08

*В.Б.Богатов¹, П.В.Зейналов¹, Г.П.Любунь², М.Н.Козадаев¹, О.В.Матвеева¹,
Ю.Е.Сальковский², А.М.Раджабов¹, Д.М.Пучиньян¹*

ПЕРЕСТРОЙКА СУСТАВНОГО ХРЯЩА ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ ЕГО ДЕФЕКТА БИОКОМПОЗИТНЫМ МАТЕРИАЛОМ

¹ Отдел инновационных проектов в травматологии (зав. — проф. А.П.Барабаш), Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии; ² отдел электроформования (зав. — Ю.Е.Сальковский), Образовательно-научный институт наноструктур и биосистем, Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского

Исследована регенераторная способность суставного хряща у животных при замещении его дефектов биокomпозитными материалами на основе поликапролактона в сочетании с гидроксипатитом. Были использованы 6 образцов материала, которые состояли из различного пропорционального соотношения данных полимеров. В эксперименте на овцах (n=6) обнаружено, что указанные биокomпозитные материалы при заживлении искусственно созданных дефектов суставного хряща коленного сустава замещаются гиалиноподобным хрящом, при этом пропорциональные соотношения композитных составляющих не влияют на качество образованных регенератов. Полученные данные подтверждают представления о возможном использовании биокomпозитных материалов при лечении дегенеративно-дистрофических и травматических повреждений гиалинового хряща.

Ключевые слова: суставной хрящ, дефект, тканевые реакции, поликапролактон, гидроксипатит

Суставной хрящ обладает очень низкой способностью к самозаживлению, и его повреждения без дополнительного лечения могут прогрессировать в дегенеративно-дистрофические заболевания. Значительные остеохондральные дефекты способны вызывать биомеханические нарушения в суставах и требуют хирургического вмешательства. Современный подход к лечению пациентов с патологическими изменениями суставного хряща предполагает на ранних стадиях повреждения суставной поверхности выполнение мозаичной аутохондропластики, на более поздних — тотального эндопротезирования сустава [3]. Однако данные методики имеют ряд недостатков. Так, аутохондропластика требует взятия аутохряща, что неизбежно ведет к дополнительной травматизации суставной поверхности, а эндопротезирование, с одной стороны, — травматичная операция, имеющая целый ряд ограничений, с другой — нежелательное хирургическое вмешательство для людей молодого возраста в связи с необходимостью замены конструкции через определенные временные интервалы [9]. Таким образом, использование синтетических материалов, которые могли бы

выступать в качестве имплантатов для замещения дефектов суставного хряща и, к тому же, были способны к биоинтеграции в суставную поверхность, выглядит привлекательным.

Среди инновационных, так называемых «клеточных технологий» лечения данных заболеваний, предлагаются трансплантаты, содержащие матрицы с *in vitro* культивированными на них клетками суставного хряща. Ряд исследований, выполненных на кроликах [2], овцах [10] и козах [16], показали эффективность данной методики для восстановления поврежденной суставной поверхности. Однако при проведении исследований появились ряд вопросов, в первую очередь, насколько важна степень зрелости культивированных хондроцитов в пересаживаемой матрице, во-вторых, какое оптимальное количество клеток, содержащихся в матрице, необходимо для регенерации хряща. Так, S.T.Ball и соавт. [2] считают, что чем выше степень дифференцировки клеток, тем лучше регенерирующая способность трансплантата. С другой стороны — V.Obradovic и соавт. [17] полагают, что чем меньше в матрице содержится культивированных клеток, тем выше

Сведения об авторах:

Богатов Виктор Борисович (e-mail: vicbogatov@rambler.ru), *Зейналов Парвин Видадиевич* (e-mail: parvin1985@mail.ru), *Козадаев Максим Николаевич* (e-mail: m_kozadaev_ortoped@mail.ru), *Матвеева Ольга Викторовна* (e-mail: ol-sar@bk.ru), *Раджабов А. М.*, *Пучиньян Даниил Миронович* (e-mail: puchinyan@mail.ru), отдел инновационных проектов в травматологии, Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, 410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, 148;

Любунь Герман Павлович (e-mail: lyubungp@gmail.com), *Сальковский Юрий Евгеньевич* (e-mail: salkovsky@mail.ru), отдел электроформования, Образовательно-научный институт наноструктур и биосистем, Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского Минобрнауки России, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83

вероятность интеграции трансплантата в суставную поверхность за счёт наличия в нём «большого пространства» для прорастания близлежащих клеток суставного хряща. Методика использования культивированных хондроцитов более трудоёмка по сравнению с применением лишённых клеток матриц, кроме того, она требует двух оперативных вмешательств: первого — для взятия аутохондроцитов и второго — для замещения дефекта суставного хряща [15]. Поэтому идея одномоментного использования бесклеточных матриц на основе биополимеров выглядит весьма интересной. В качестве трансплантата было решено выбрать биокомпозит на основе поликапролактона (ПКЛ) и гидроксиапатита (ГА), так как ранее проведённые исследования показали достаточно хорошую биоинтеграцию этих веществ в костную и хрящевую ткани человека и животных и способность этих материалов к биодеградации в течение 2 лет [20].

Цель данного исследования — экспериментальное обоснование возможности замещения дефектов суставного хряща биокомпозитными материалами на основе ПКЛ в сочетании с ГА.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 6 беспородных овцах в возрасте около 1 года и массой 28–35 кг с соблюдением «Правил проведения работ с экспериментальными животными» на базе вивария Саратовского государственного аграрного университета им. Н.И.Вавилова. Все оперативные вмешательства выполняли при участии специалистов-ветеринаров в операционной факультета ветеринарной медицины и биотехнологии после одобрения комиссией по этике работы с экспериментальными животными. В качестве аллотрансплантата использовали биокомпозитный материал, содержащий различные пропорции ГА $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ производства Norian Corporation (США) и ПКЛ (табл. 1).

Биокомпозитный материал был получен из 9% раствора ПКЛ — формула $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2)_n$, молекулярная масса 70–90 килодальтон, Sigma-Aldrich (США) в смеси дихлорметана и N-N-диметилформамида в соотношении 77:23 по массе. Предыдущие исследования показали, что аналогичный материал обладает способностью к биоинтеграции у лабораторных мышечей [11]. У одного животного исследовали только один вид материала, второй коленный сустав являлся контрольным. Таким образом, было апробировано 6 образцов искусственного материала (см. табл. 1).

Под комбинированным наркозом на основе паров эфира, кетамина гидрохлорида 40 мг/кг (Ketaset, США) и ксилозиногидрохлорида 5 мг/кг (LLOYD laboratories, США) животным

с соблюдением правил асептики медиопателлярным разрезом послойно вскрывали коленные суставы. Надколенник смещали латерально, обнажая, таким образом, переднюю поверхность мышечков бедренной кости. При помощи хирургического инструментария на опорной поверхности медиального мышечка бедренной кости формировали дефект суставного хряща размером 3×4 мм и глубиной на всю его толщину до субхондральной кости. Дефект закрывали аллотрансплантатом, который фиксировали при помощи 1 мм спиц (Johnson&Johnson согр., США) из биодеградируемого материала на основе полиглициллактида (основная группа, правый коленный сустав). Контралатеральный левый коленный сустав (контроль) оперировали аналогичным образом, однако в образованный дефект вводили лишь спицу из биодеградируемого материала без закрытия дефекта аллотрансплантатом. После этого суставы послойно ушивали с наложением асептической повязки. Каждое животное впоследствии содержали в индивидуальном вольере, на обычном питании. Антибиотики назначали в 1-ю неделю после операции — 500 мг цефтриаксона (МАКИЗ-ФАРМА, Россия) 2 раза/сут внутримышечно, дополнительное обезболивание проводили препаратом «Кеторол» (Dr. REDDY's, Индия) 0,5 мл 1 раз/сут внутримышечно в течение 3 сут.

Все животные находились под наблюдением ветеринара и были выведены из эксперимента через 6 мес после операции ингаляционной передозировкой паров эфира. После вскрытия коленных суставов были получены кусочки суставной поверхности зон оперативного вмешательства в пределах здоровых тканей, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезжизняли в этаноле возрастающей концентрации, заливали в парафин и готовили срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином — эозином. Срезы, полученные на одном уровне по отношению к суставной поверхности в одинаковой плоскости, исследовали под микроскопом Olympus CX 31 (Olympus, Япония) с цифровым модулем визуализации VIDI-CAM (ЛОМО-Фотоника, Россия).

Гистологическую оценку производили по методике OsScore [4], при этом учитывали следующие параметры. При макроскопическом анализе оценивали конгруэнтность суставной поверхности, а именно, насколько заполнен дефект хряща новообразованным регенератом, сохраняется ли проседание суставной поверхности или, наоборот, появилась её выпуклость, либо кривизна восстановлена до нормального радиуса. При этом качество регенерации оценивали по поверхности, определяя ее как гладкую, шероховатую или неровную.

Интеграцию аллотрансплантата в субхондральную кость и прилежащий хрящ определяли по наличию или отсутствию промежутка между трансплантатом и окружающими тканями, а также по наличию клеток в трансплантате у зон контакта с окружающими тканями (базальная интеграция). При этом учитывали размеры и протяжённость образованных изогенных групп хондроцитов в данных областях трансплантата. На гистологических препаратах визуально (в баллах)

Таблица 1

Характеристика аллотрансплантатов из поликапролактона (ПКЛ) и гидроксиапатита (ГА)

Исследованные показатели	Номер образца материала					
	1	2	3	4	5	6
Поверхностная плотность, г/м ²	8,64	10,12	13,46	14,41	16,14	16,5
Соотношение веществ (ПКЛ/ГА), %	93,5/6,5	81,2/18,8	78,2/22,8	75,7/24,3	74,3/25,7	75,1/24,9

Таблица 2

Гистологическая оценка хряща по OsScore

Признаки, определяющие величину индекса	Индекс
Вид ткани	Гиалиновый хрящ=3 Гиалиновый/фиброзный хрящ=2 Фиброзный хрящ=1 Плотная соединительная ткань=0
Цвет матрикса	Обычный=1 Изменён=0
Состояние поверхности	Гладкая=2 Слегка шероховатая=1 Неровная=0
Изогенные группы хондроцитов	Отсутствуют=1 ≤25% клеток=0,5 >25% клеток=0
Минерализация	Отсутствует=1 Присутствует=0
Кровеносные сосуды	Отсутствуют=1 Присутствуют=0
Интеграция с окружающими тканями	Хорошая=1 Плохая=0

оценивали изменение цвета матрикса в зоне трансплантата по сравнению с окружающими здоровыми тканями. При наличии признаков минерализации в трансплантате уменьшалось количество баллов, что свидетельствовало о более низком качестве регенерата. Аналогично проводили оценку наличия или отсутствия сосудов в регенерате (табл. 2).

Хрящ считали гиалиновым, если его матрикс был прозрачным, а клетки имели строение, характерное для хондроцитов, т.е. были округлой или овальной формы с перичеллюлярной капсулой или наличием лакуны. Хрящ считали фиброзным, если выявлялись коллагеновые волокна, расположенные хаотично или малоорганизованно, а клетки были продолговатой формы и их количество резко возрастало. Для демонстрации регенераторных возможностей аллотрансплантата из ПКЛ и ГА, помимо оценки клеточного состава и матрикса на срезах здорового суставного хряща и регенератов, измеряли их толщину и рассчитывали средние значения и стандартную ошибку. Препараты, в которых активно проявлялись васкуляризация и минерализация, дополнительно окрашивали по Маллори. Для сравнения с методикой OsScore препараты оценивали по шкале MOD (модифицированный индекс O'Driscoll) [18]. При использовании обеих методик оценки лучшим считали результат с максимальным количеством баллов.

Для репрезентативности гистологических индексов производили расчёты внутригрупповых коэффициентов корреляции (ICC 2,1) по методике P.E.ShROUT и J.L.Fleiss [21], а также коэффициента корреляции по Спирмену.

Результаты исследования. В раннем послеоперационном периоде состояние всех животных было удовлетворительным, и они могли самостоятельно передвигаться с полной опорой на оперированные конечности. Инфекционных осложнений не наблюдалось, и все послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Впоследствии животных содержали в индивидуальных вольерах, они имели хороший аппетит и не снизили массу тела. Амплитуда активных и пассивных движений в оперированных суставах не была нарушена. Сохранялся незначительный

отёк параартикулярных тканей, который прошёл через 2 нед после операции. После отделения дистальных отделов бедренной кости от окружающих мягких тканей на суставной поверхности всех образцов можно было различить место образованного во время операции дефекта. Особенно отчетливо были видны следы от введённой в субхондральную кость спицы из полиглициллактида (рис. 1).

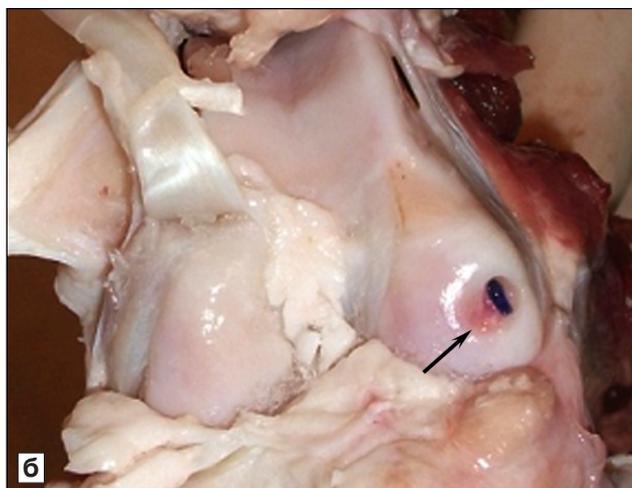
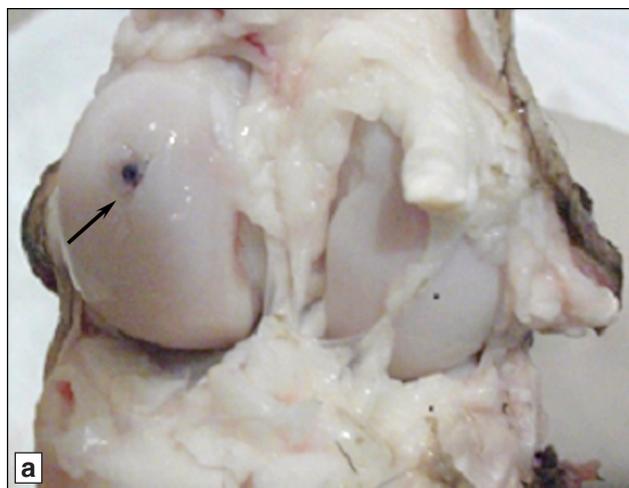


Рис. 1. Препарат бедренной кости овцы.

а — дефект суставного хряща после применения аллотрансплантата; б — дефект суставного хряща без применения аллотрансплантата. Стрелка — зона регенерации

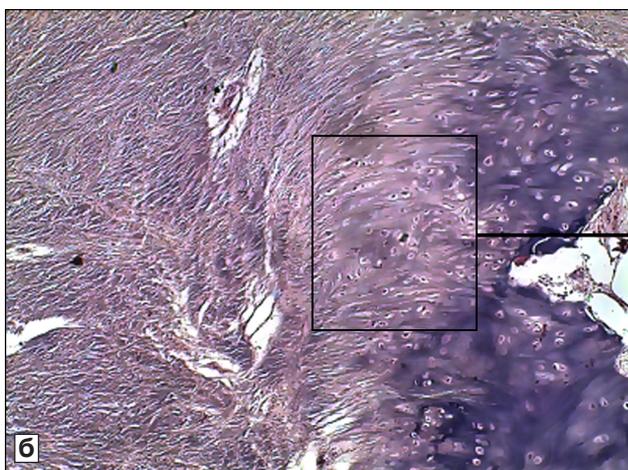
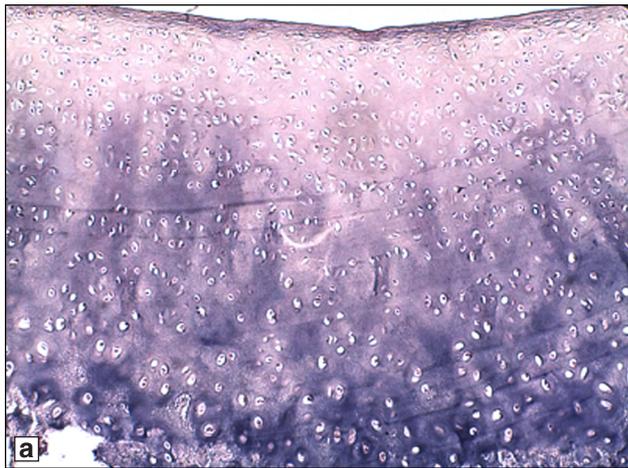
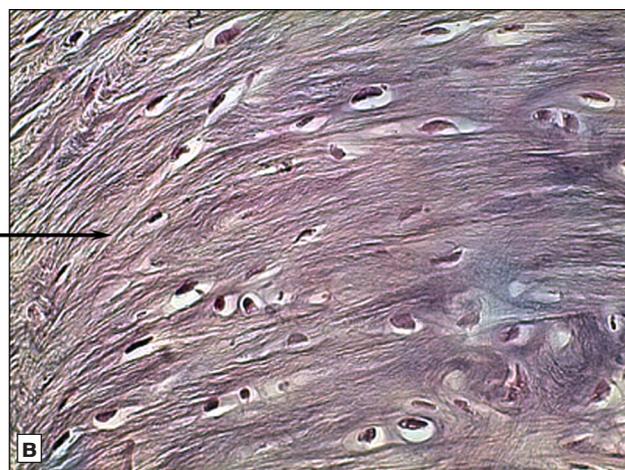


Рис. 2. Суставной хрящ овцы в норме (а) и регенерат после применения аллотрансплантата № 3 (б, в).

б — в правой части препарата виден участок субхондральной кости, покрытый гиалиновым хрящом, ближе к поверхности переходящий в фиброзный; в — участок на рис. б, очерченный квадратом. В гиалиновом хряще видны хондроциты, имеющие ядра веретенообразной и округлой формы; клетки с веретенообразными ядрами сконцентрированы ближе к фиброному хрящу (т.е. к поверхности препарата). Окраска гематоксилином — эозином. Ув.: а, б — 100; в — 400



Можно констатировать, что биодegradации данной спицы через 3 мес после ее введения не наступило. Во всех случаях закрытия дефекта хряща аллотрансплантатом из биополимера имелось покрытие субхондральной кости тканью. На препаратах, которые служили контролем, субхондральная кость оставалась обнажённой или была покрыта тонким слоем плотной соединительной ткани. Толщина вновь образованного регенерата в зоне аллотрансплантата варьировала от 1,2 до 2,4 мм ($1,8 \pm 0,5$ мм), в то время как в контрольных образцах она была 0,4–0,8 мм ($0,60 \pm 0,20$ мм). В образцах аллотрансплантатов хрящ в основном был гиалиноподобным (60%). Фиброзная хряще-

вая ткань составляла около 30%, плотная соединительная — примерно 10% (рис. 2). В контрольных образцах, напротив, регенерат был представлен плотной соединительной (90%) и фиброзной хрящевой тканью (10%).

Таким образом, при макроскопическом осмотре можно было заметить, что регенерат суставного хряща прорастает биополимер, границы которого уже визуальнo неразличимы от окружающих тканей. Поверхность регенерата не выступает над окружающим хрящом, напротив, имеет некоторое кратерообразное углубление. Характеристика тканей аллотрансплантатов и контрольных регенератов хряща представлена в табл. 3.

Таблица 3

Гистоморфологические характеристики хряща ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

Группа животных	Тип хряща	Толщина регенерата, мм	Индекс OsScore, усл. ед	Индекс MOD, усл. ед
Интактные	Суставной хрящ (норма)	$3,2 \pm 1,1$	10	20
Контрольная	Фиброзно-хрящевой	$0,8 \pm 0,3$	$4,3 \pm 1,5$	$10,5 \pm 2,3$
	Фиброзный	$0,60 \pm 0,10$	$3,3 \pm 1,2$	$8,7 \pm 1,6$
Экспериментальная при аллотрансплантации	Гиалиноподобный	$2,4 \pm 0,8$	$8,7 \pm 1,1$	$17,2 \pm 2,2$
	Фиброзно-хрящевой	$2,0 \pm 0,6$	$6,2 \pm 1,4$	$15,4 \pm 2,3$
	Фиброзный	$1,20 \pm 0,20$	$4,4 \pm 1,7$	$11,1 \pm 1,8$

Таким образом, гистологические индексы хрящевой ткани варьировали от 2,1 до 9,8 (OsScore) и от 7,1 до 19,4 (MOD), но при применении аллотрансплантата оба индекса превышали аналогичные показатели контрольной группы примерно на 30%. Корреляция между двумя типами индексов составила 0,9 ($P < 0,001$) для всех гистологических образцов. Значимость гистологического индекса OsScore была выше, чем MOD (ICC=0,77 и 0,52 соответственно). Значимых различий качества регенерата по шкалам оценок для всех 6 образцов исследованных биокомпозитных материалов получено не было.

Обсуждение полученных данных. Одной из наиболее часто выполняемых органосохраняющих операций на суставном хряще является мозаичная аутохондропластика, которая позволяет получить хорошие результаты в 74–90% случаев [5]. Однако данная операция имеет очень важный недостаток — травматичность, а именно, необходимость взятия аутотрансплантата. Технологии, использующие применение пластин матрицы и бластных клеток для закрытия дефекта, требуют длительной иммобилизации сустава, чтобы сформировался достаточно прочный регенерат. Более того, культивированные на мембранах хондроциты при трансплантации в полость сустава испытывают недостаток кислорода, так как являются молодыми активными клетками, которые изначально культивировались в оптимальных условиях *in vitro*, с этим связана высокая степень их гибели *in vivo* и, как следствие, отсутствие интеграции трансплантата в окружающие ткани. Кровь, попадающая в полость сустава во время и после операции, содержит лейкоциты, которые выделяют медиаторы воспаления, губительно действующие на культивированные хондробласты. Чтобы избежать данных проблем, ряд исследователей предложили использовать для замещения остеохондральных дефектов матрицу, лишённую клеток, что дало неплохие результаты у экспериментальных животных [22]. Аналогичная проблема возникла и в отношении самой матрицы. Изначально это были мембраны из коллагена, который быстро рассасывался в полости сустава под воздействием литических ферментов синовиальной жидкости, что не давало достаточно времени для формирования полноценного регенерата. Были предложены различные типы матриц, которые в своей структуре уже имели более прочные нановолокна биополимеров, таких как полиглициллактид [6].

Таким образом, представлялось интересным проверить регенераторные способности матрицы, которая бы не имела в себе бластных кле-

ток, была медленно деградируемой в агрессивной синовиальной среде и позволяла бы благодаря своей механической прочности разрешать раннюю нагрузку на сустав. Наши коллеги из отдела электроформования Образовательно-научного института наноструктур и биосистем ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского» смогли синтезировать биокомпозитный материал, состоящий из ПКЛ и ГА в различных пропорциях. Эти составляющие способны к длительной биодеградации (до двух лет) и не вызывают аллергических реакций у животных (белых лабораторных мышей) [8]. Мы наблюдали аналогичную картину и у овец. Биокомпозитный материал не вызывал реакции окружающих тканей. Он обладал достаточной механической прочностью, что позволило дать полную опору на оперированную конечность уже сразу после оперативного вмешательства. Механизм биоинтеграции окружающих тканей происходил путем прорастания клеток в аллотрансплантат. Соотношение двух составляющих биокомпозитного материала (ПКЛ — от 93,5 до 75,1% и ГА — от 6,5 до 24,9%) на результат эксперимента не влияло.

Особый интерес вызывает способность данных биополимеров интегрироваться в суставную поверхность и стимулировать регенерацию хряща. Остаётся открытым вопрос о необходимой прочности данных полимеров, а также наиболее оптимальном соотношении композитов, их составляющих. Данные, полученные в результате настоящего исследования, показывают, что биополимеры на основе ПКЛ и ГА способны встраиваться в суставную поверхность коленного сустава у животных. Механизм интеграции этих веществ заключается, скорее всего, в том, что они служат матриksom для хондроцитов, которые проникают в них из окружающих здоровых тканей. Имея волокнистую структуру, они способствуют адаптации в них клеточных элементов суставного хряща и, в то же время, выполняют протективную роль для экспонированной субхондральной кости во время нагрузок. Пока трудно сказать, какой из компонентов данного биополимера играет более важную роль в этих процессах, так как не было получено значимых различий в гистологическом строении регенерата при использовании аллотрансплантатов с различными соотношениями ПКЛ и ГА.

Гистологическая оценка регенератов хряща у экспериментальных животных была сложной. В экспериментальных работах на здоровых животных используются шкалы оценки для кроликов [19] и собак [6], но для овец аналогичных кри-

териев найти не удалось. Осуществление экспериментальной модели на кроликах, на наш взгляд, не очень удачно в плане гистологической оценки. У этих животных суставной хрящ слишком тонкий, поэтому при искусственном формировании дефектов суставной поверхности образуются повреждения слоя субхондральной кости. Таким образом, изучается гистологическая реакция кости, а не суставного хряща [12]. Что касается экспериментов на более крупных животных — свиньях, собаках, овцах или лошадях [1, 7], то также приходится сталкиваться с тем, что исследуются не только гистологические реакции окружающего суставного хряща, но и субхондральной кости, так как формируется довольно глубокий дефект. Дополнительная стимуляция субхондральной кости, по мнению ряда авторов, улучшает регенераторные процессы, способствуя лучшей интеграции трансплантата [13]. Более того, отсутствуют какие-либо стандартизированные схемы послеоперационного лечения и реабилитации экспериментальных животных, поэтому некоторые исследователи позволяли раннюю полноценную нагрузку на коленный сустав, другие — накладывали иммобилизацию [14], что также влияло на качество регенерата.

В нашей работе была использована методика оценки регенерата суставного хряща S.W.O'Driscoll и соавт. [18], так как при этом используются для гистологической оценки регенерата хряща наиболее важные, на наш взгляд, характеристики, которые отражают его качественные показатели. Это, в первую очередь, наличие в регенерате кровеносных сосудов и тип образованного хряща, а также интеграция регенерата с подлежащей костью и его клеточная составляющая. Для более объективной оценки полученный регенерат исследовали и по шкале OsScore.

Проведённая экспериментальная работа показывает, что применение биополимеров не ограничивает осевую нагрузку на оперированный сустав у животных уже на следующие сутки после операции. При этом, трансплантат не «сминается» и не мигрирует со своего ложа. К сожалению, мы не смогли изучить такие важные характеристики образованного регенерата, как тип коллагена и его гистохимическое строение, поэтому данные показатели были исключены из упомянутых выше шкал оценок.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahern B.J., Parvizi J., Boston R., Schaer T.P. Preclinical animal models in single site cartilage defect testing: a systematic review // *Osteoarthritis Cartilage*. 2009. Vol. 17. P. 705–713.

- Ball S.T., Goomer R.S., Ostrander R.V. et al. Preincubation of tissue engineered constructs enhances donor cell retention // *Clin. Orthop*. 2004. Vol. 420. P. 276–285.
- Bentley G., Minas T. Treating joint damage in young people // *Brit. Med. J*. 2000. Vol. 320. P. 1585–1588.
- Breinan H.A., Minas T., Barone L. et al. Histological evaluation of the course of healing of canine articular cartilage defects treated with cultured autologous chondrocytes // *Tissue Engl*. 1998. Vol. 4. P. 101–114.
- Brittberg M., Tallheden T., Sjørgren-Jansson E. et al. Autologous chondrocytes used for articular cartilage repair // *Clin. Orthop*. 2001. Vol. 391 (Suppl.). P. 337–348.
- Chiari C., Koller U., Dorotka R. et al. A tissue engineering approach to meniscus regeneration in a sheep model // *Osteoarthritis Cartilage*. 2006. Vol. 14. P. 1056–1065.
- Chu C.R., Szczydry M., Bruno S. Animal models for cartilage regeneration and repair // *Tissue Engl. Part B Rev*. 2010. Vol. 16. P. 105–115.
- Dhollander A.A., Liekens K., Almqvist K.F. et al. A pilot study of the use of an osteochondral scaffold plug for cartilage repair in the knee and how to deal with early clinical failures // *Arthroscopy*. 2012. Vol. 28. P. 225–233.
- Feeley B.T., Gallo R.A., Shermans S., Williams R.J. Management of osteoarthritis of the knee in the active patient // *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2010. Vol. 18. P. 406–416.
- Kandel R.A., Grynblas M., Pilliar R. et al. Repair of osteochondral defects with biphasic cartilage-calcium polyphosphate constructs in a sheep model // *Biomaterials*. 2006. Vol. 27. P. 4120–4131.
- Kitahara S., Nakagawa K., Sah R.L. et al. In vivo maturation of scaffold-free engineered articular cartilage on hydroxyapatite // *Tissue Engl. Part A*. 2008. Vol. 14 (11). P. 1905–1913.
- Lavery S., Girard C.A., Williams J.M. et al. The OARSI histopathology initiative — recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rabbit // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18. P. 53–65.
- Lories R.J., Luyten F.P. The bone-cartilage unit in osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol*. 2011. Vol. 7. P. 43–49.
- Madry H., Orth P., Cucchiari M. Gene therapy for cartilage repair // *Cartilage*. 2011. Vol. 2. P. 201–225.
- Nejadnik H., Hui J.H., Feng Choong E.P. et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observation cohort study // *Am. J. Sports Med*. 2010. Vol. 38. P. 1110–1116.
- Niederauer G.G., Slivka M.A., Leatherbury N.C. et al. Evaluation of multiphase implants for repair of focal osteochondral defects in goats // *Biomaterials*. 2000. Vol. 21. P. 2561–2574.
- Obradovic B., Martin I., Padera R.F. et al. Integration of engineered cartilage // *J. Orthop. Res*. 2001. Vol. 19. P. 1089–1097.
- O'Driscoll S.W., Marx R.G., Beaton D.E. et al. Validation of a simple histological, histochemical cartilage scoring system // *Tissue Engl*. 2001. Vol. 7. P. 313–320.
- Pineda S., Pollack A., Stevenson S. et al. A semiquantitative scale for histologic grading of articular cartilage repair // *Acta Anat*. 1992. Vol. 143. P. 335–340.
- Potter K., Butler J.J., Horton W.E., Spencer R.G.S. Response of engineered cartilage tissue to biochemical agents as studied by proton magnetic resonance microscopy // *Arthritis Rheum*. 2000. Vol. 43. P. 1580–1590.

21. Shrout P. E., Fleiss J. L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability // *Psychol. Bull.* 1979. Vol. 86. P. 420–428.
22. Zhu J. Bioactive modification of poly (ethyleneglycol) hydrogels for tissue engineering // *Biomaterials*. 2010. Vol. 31. P. 4639–4656.

Поступила в редакцию 30.01.2014

Получена в редакции 17.03.2014

REMODELING OF THE ARTICULAR CARTILAGE DURING THE REPLACEMENT OF ITS DEFECT BY A BIOCOMPOSITE MATERIAL

*V.B. Bogatov¹, P.V. Zeinalov¹, G.P. Liubun²,
M.N. Kozadayev¹, O.V. Matveyeva¹, Yu. Ye. Sal'kovskiy²,
A.M. Radzhabov¹, D.M. Puchinyan¹*

The regenerative capacity of articular cartilage was studied in animals in which its defects were replaced by biocomposite mate-

rials based on polycaprolactone in combination with hydroxyapatite. Six specimens of the material were used, which consisted of different proportions of these polymers. In the experiment on sheep (n=6) it was found that these biocomposite materials were replaced by hyaline-like cartilage during healing of artificially created defects in the articular cartilage of the knee joint, while the ratio of composite components had no effect on the quality of the regenerates formed. These results support the view of a possible application of biocomposite materials in the treatment of degenerative and traumatic lesions of hyaline cartilage.

Key words: *articular cartilage, defect, tissue reactions, polycaprolacton, hydroxyapatite*

¹Department of Innovation Projects in Traumatology, Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics;

²Department of Electroforming, Educational-Scientific Institute of Nanostructures and Biosystems, N. G. Chernyshevskiy Saratov State University