

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-3-5-13

УДК 616.314-089.23

СОВРЕМЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Демяшкин Г. А.¹, Фидаров А. Ф.², Иванов С. Ю.^{1,2}, Орлов А. А.³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

³ НИИ общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Россия

Аннотация

Актуальной проблемой современной имплантологии остается разработка материалов и методов восстановления целостности костной ткани при возникновении ее дефектов. Важный аспект проблемы — обоснованность выбора остеопластического материала. Несмотря на достаточно успешное применение различных видов остеопластических материалов в клинической имплантологии, вопрос закрытия дефектов костной ткани остается предметом дискуссий и требует дальнейшего поиска и апробации различных остеопластических материалов.

Цель исследования — провести анализ специализированной научной литературы по вопросу применяемых современных материалов при репаративной регенерации костной ткани челюстно-лицевой области и описать характеристики наиболее часто встречающихся остеопластических материалов для лечения дефектов костной ткани.

Методология. Основу настоящего литературного обзора составили 63 источника из следующих баз данных: PubMed, PubMed Central, Scopus, Medscape, Elibrary, ResearchGate, Google Scholar.

Результаты. Представлено описание остеоиндуктивных материалов, применяемых при замещении костных дефектов в современной клинической практике: керамики, биокомпозиты на их основе, кораллы, синтетические кости, культуры мезенхимальных стволовых клеток, 3D-принтинг и др. Акценты сделаны на преимуществах и недостатках этих материалов.

Выводы. На основании проведенного анализа литературы можно заключить, что проблема разработки и внедрения в клиническую практику остеопластических материалов — это сложная и многоуровневая сфера совместной деятельности специалистов различных областей. Наиболее перспективными направлениями для дальнейших исследований являются модификации остеопластических материалов на основе керамики с целью повышения их плотности, а также дополнительное культивирование мезенхимальных стволовых клеток и 3D-принтинг. Однако данные методы замещения обширных дефектов костной ткани также нуждаются в совершенствовании и в новых исследованиях.

Ключевые слова: остеорегенерация, остеопластический материал, мезенхимальные стволовые клетки, 3D-принтинг, костный дефект

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Григорий Александрович ДЕМЯШКИН ORCID ID 0000-0001-8447-2600

д.м.н., заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии, Институт трансляционной медицины и биотехнологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Россия
dr.dga@mail.ru

Асланбек Феликсович ФИДАРОВ ORCID ID 0000-0003-4857-7629

аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия
08082012@bk.ru

Сергей Юрьевич ИВАНОВ ORCID ID 0000-0001-5458-0192

д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия
ivanov-syu@rudn.ru

Андрей Алексеевич ОРЛОВ ORCID ID 0000-0001-2436-8278

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИ общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Россия
doctororlov@gmail.com

Адрес для переписки: Асланбек Феликсович ФИДАРОВ

121609, г. Москва, ул. Крылатская д.21

+7 (910) 4195522

08082012@bk.ru

Образец цитирования:

Демяшкин Г. А., Фидаров А. Ф., Иванов С. Ю., Орлов А. А.

СОВРЕМЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ. Проблемы стоматологии. 2024; 3: 5-13.

© Демяшкин Г. А. и др., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-3-5-13

Поступила 22.07.2024. Принята к печати 22.09.2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-3-5-13

MODERN MATERIALS USED IN THE REPARATIVE REGENERATION OF BONE TISSUE OF THE MAXILLOFACIAL REGION (REVIEW)

Demyashkin G.A.¹, Fidarov A.F.², Ivanov S.Yu.^{1,2}, Orlov A.A.³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Annotation

An urgent problem of modern implantology remains the development of means and methods for restoring the integrity of bone tissue when defects occur. An important aspect of the problem remains the validity of the choice of osteoplastic material. Despite the fairly successful use of various types of osteoplastic materials in clinical implantology for the closure of small bone defects, the treatment of large diastases remains a subject of debate and requires further search and testing of various osteoplastic materials.

Aim of the study: to analyze specialized scientific literature and describe the characteristics of the most common osteoplastic materials for replacing bone tissue defects.

Methodology. This literature review was based on 63 sources from the following databases: PubMed, PubMed Central, Scopus, Medscape, Elibrary, ResearchGate, Google Scholar.

Results. A description of osteoinductive materials used to replace bone defects in modern clinical practice is presented: ceramics, biocomposites based on them, corals, synthetic bones, mesenchymal stem cell cultures, 3D printing, etc. Emphasis is placed on the advantages and disadvantages of these methods.

Conclusions. Based on the analysis of the literature, we can conclude that the problem of developing and introducing osteoplastic materials into clinical practice is a complex and multi-level area of joint activity of specialists in various fields. The most promising areas for further research are modifications of ceramic-based osteoplastic structures to increase their density, as well as additional cultivation of mesenchymal cells and 3D printing. However, these methods for replacing extensive bone tissue defects also need to be improved and new research conducted.

Keywords: osteoregeneration, osteoplastic material, mesenchymal stem cells, 3D printing, bone defect

The authors declare no conflict of interest.

Grigory A. DEMYASHKIN ORCID ID 0000-0001-8447-2600

Grand PhD in Medical sciences, Head of the Laboratory of Histology and Immunohistochemistry, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov University, Moscow, Russia
dr.dga@mail.ru

Aslanbek F. FIDAROV ORCID ID 0000-0003-4857-7629

Postgraduate Student of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia
08082012@bk.ru

Sergey Y. IVANOV ORCID ID 0000-0001-5458-0192

Grand PhD in Medical sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery in Sechenov University; Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia
ivanov-syu@rudn.ru

Andrey A. ORLOV ORCID ID 0000-0001-2436-8278

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Chief Researcher in Laboratory of Cell Technologies in the Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia
doctororlov@gmail.com

Correspondence address: Aslanbek F. FIDAROV

Krylatskaya str. 21, Moscow, 121609

+7 (910) 419 55 22

08082012@bk.ru

For citation:

Demyashkin G.A., Fidarov A.F., Ivanov S.Yu., Orlov A.A.

MODERN MATERIALS USED IN THE REPARATIVE REGENERATION OF BONE TISSUE OF THE MAXILLOFACIAL REGION (REVIEW). *Actual problems in dentistry.* 2024; 3: 5-13. (In Russ.)

© Demyashkin G.A. et al., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-3-5-13

Received 22.07.2024. Accepted 22.09.2024

Введение

Актуальной проблемой современной имплантологии остается разработка материалов и методов восстановления целостности костной ткани при возникновении ее дефектов вследствие травмы, патологических процессов воспалительно-деструктивной или опухолевой природы [60]. Важным представляется обобщение существующих на настоящий момент знаний о свойствах материалов, применяемых для восстановления костной ткани.

В ряде работ предлагались различные методики с использованием комплексных материалов, которые обладают способностью индуцировать образование кости. Однако, по мере накопления информации о том, как происходит остеогистогенез на различных этапах онтогенеза, начиная с антенатального периода, представления о базовых механизмах, лежащих в основе этого комплексного процесса, включающего в себя ангиогенез и остеогенетическую дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (МСК), подверглись значительным изменениям. В последние годы эта идея получила современное дефинитивное оформление и адекватную доказательную базу [48].

Важным аспектом проблемы остается обоснованность выбора остеопластического материала, который претерпевает комплекс превращений в тканевой среде в результате активного биогенного взаимодействия с компонентами местных защитно-приспособительных реакций организма [59]. Несмотря на достаточно успешное применение различных видов остеопластических материалов в клинической имплантологии при закрытии дефектов стенок лунок зубов, а также дефектов костной ткани верхней и нижней челюстей, лечение крупных диастазов остается предметом дискуссий и требует дальнейшего поиска и апробации различных остеопластических материалов.

На основании вышеизложенного можно судить об актуальности цели данного литературного обзора как с точки зрения проблем теоретической медицины, так и с позиции практической значимости применения различных имплантационных материалов, используемых для лечения обширных, длительно не заживающих костных дефектов челюстно-лицевой области.

Цель работы — провести анализ специализированной научной литературы по вопросу применяемых современных материалов при репаративной регенерации костной ткани и описать характеристики наиболее часто встречающихся остеопластических материалов для лечения дефектов костной ткани.

Материалы исследования

Проведен поиск и анализ современной специализированной научной литературы с использованием научных поисковых библиотечных баз данных: PubMed, PubMed Central, Scopus, Medscape, Elibrary, ResearchGate, Google Scholar. Основу настоящего лите-

ратурного обзора составили 63 источника, большинство из которых зарубежные.

Результаты и их обсуждение

Одной из ключевых проблем в современной ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии является создание и совершенствование новых имплантационных материалов, не вызывающих негативные реакции в окружающих тканях. С момента принятия решения о целесообразности широкого применения титановых имплантатов появлялись многочисленные работы, посвященные изучению механизмов взаимодействия и совершенствованию имплантационных материалов и устройств, а также имплантатов типа «искусственная кость с прилежащими тканями», однако единого идеального решения данной проблемы до сих пор не было разработано.

Механизмы заживления костных дефектов

Переломы представляют собой наиболее частые травматические повреждения костей скелета. Их заживление — это постнатальный регенеративный процесс, который в определенной степени повторяет многие онтологические события эмбрионального развития костной ткани. И хотя в процессе заживления переломов она, в большинстве случаев, восстанавливается в своем клеточном составе и биомеханической функции до уровня, предшествовавшего травме, тем не менее, в 10% случаев кость не восстанавливается полностью [47]. В связи с этим, проблема адекватного заживления переломов без осложнений представляется важной и по-прежнему остается актуальной как в теории, так и в практике. По современным представлениям, в основе механизмов регенерации костной ткани лежат как генетические, так и эпигенетические факторы. Предполагается, что одни и те же группы генов контролируют фетальные и постнатальные процессы остеогистогенеза; при этом события, происходящие после рождения, оказывают непосредственное влияние на течение регенерации этой ткани [46].

Ведущую роль в регенеративных механизмах играют такие субстраты, как костный морфогенетический белок (BMP), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), β -трансформирующий фактор роста (TGF- β) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [46]. Эти факторы обычно депонированы в экстрацеллюлярном матриксе, клетках и α -гранулах тромбоцитов и высвобождаются после травматизации [8]. В естественных условиях этот процесс протекает индивидуально, однако применяемые в лечебных целях протетические устройства могут снижать интенсивность выделения перечисленных факторов роста. В условиях клиники это требует дополнительного введения препаратов этого типа, в том числе рекомбинантных. Процесс репаративной регенерации костной ткани, по современным представлениям, можно схематично изобразить, как показано на рисунке.

Основные остеопластические материалы, искусственная кость

Основным требованием к остеопластическим материалам является их биосовместимость, выражающаяся в способности сосуществовать в контакте с живой тканью при закрытии костных дефектов либо для восстановления функций утраченного органа или ткани без явлений отторжения и нарушения процессов клеточной дифференцировки [59].

Особое внимание при исследовании биосовместимости остеопластических материалов уделяется оценке воспалительных реакций, мутагенных эффектов и канцерогенного действия имплантированных материалов. Такой подход положен в основу стандартизированных критериев для соответствующих тест-систем, обязательных при проведении доклинических испытаний.

Для оценки степени биосовместимости были предложены следующие ее уровни, в зависимости от выраженности и характера реакций тканевых структур в области имплантации:

- ♦ **Биотолерантные материалы.** Кость контактирует с этими материалами без выраженных конфликтных реакций. Обычно в области контакта формируется фиброзная капсула. Таким материалом являются полиакрилат.
- ♦ **Биоинертные материалы.** Контакт между материалом и костью может быть прямым, без образования фиброзной прослойки, однако формирования нового костного вещества также не наблюдается. Таким образом происходит, например, остеоинтеграция титановых дентальных имплантатов;
- ♦ **Биоактивные материалы.** В области контакта с остеопластическим материалом обычно формируется нечеткая граница (остеокоалесценция). Между материалом и костью происходит активный обмен веществ, материал, постепенно метаболизируясь, подвергается резорбции и замещается вновь образованным костным веществом. Примером таких материалов могут служить карбонат кальция, некоторые фосфаты кальция или биостекло;
- ♦ **Остеоиндуктивные материалы.** Остеопластические материалы активно вступают в обменные процессы в области имплантации. В процессе метаболических взаимодействий с костью остеопластические материалы этого типа постепенно резорбируются, индуцируя интенсивное образование нового костного вещества.
- ♦ **Кораллы и керамика на основе кости животных.** Материалы этого типа представляют собой промежуточную форму между трансплантатом и синтетическим материалом. Речь идет о материалах, полученных из кости животных, которые сохраняют определенные характеристики «живой» костной ткани: их основу составляет гидроксиапатит, сохраняющий присущую биоапатиту пространственную организацию. Материалы на основе кораллов, в свою очередь, имеют высоко развитую сквозную пористость и чрезвычайно высокую аффинность



Рис. Механизмы репаративной регенерации костной ткани в ответ на травматическое повреждение
Fig. Mechanisms of reparative regeneration of bone tissue in response to traumatic injury

к костной ткани. В исследованиях используются две категории таких материалов:

- Коралл (CaCO_3), более известный как *араконит*. Такие материалы обычно подвергаются специфической обработке (гидротермическому воздействию и замещению карбоната фосфатом), что обеспечивает их безопасность; полученные материалы обладают более выраженной аффинностью к костной ткани и высокой пористостью, что способствует прорастанию клеточных элементов в сквозные каналулярные системы материалов этого типа и интенсификации в них процесса остеогистогенеза. Кораллы и материалы на их основе использовались главным образом для пластики костных дефектов лицевого скелета, в частности, скуло-орбитальной области и челюстных костей [21];
- Второй тип материалов получают обычно из бычьей кости, подвергнутой высокотемпературной обработке (свыше 1000°C). Таким образом прежде всего достигается исключение возможности иммунологического конфликта в результате элиминации белкового компонента материала, причем исключается возможность инфицирования реципиента. Тем не менее, материал практически полностью сохраняет структурную организацию биоапатита [63].
- ♦ **Синтетические заменители кости (искусственная кость).** Это сложная, еще не решенная проблема, требующая сочетания глубоких научных знаний в области материаловедения с новейшими методологическими и техническими подходами для изучения биологических механизмов на всех уровнях организации живых систем — молекулярном, клеточном, органном, тканевом и организменном, что определяется как системный подход [52]

Заменители кости на основе керамики

Современная биокерамика относится к керамическим материалам, используемым в медицинской практике благодаря биосовместимости, трибологическим свойствам, высокой химической стабильности (выше, чем у металлов) и osteoconductive [58]. Кальций-фосфатные керамики характеризуются широкой вариабельностью молярных отношений Ca/P, от 0,5 до 2, и могут существовать в различных конформациях. Из фосфатов кальция, имеющих важное значение для физиологических процессов, протекающих в твердых тканях человека и животных, следует указать на следующие: аморфный кальций фосфат (АКФ), дикальций фосфат дигидрат (ДКФД), дикальций фосфат (ДКФ), октакальций фосфат (ОКФ), трикальций фосфат (ТКФ), кальций пирофосфат (КПФ) и гидроксиапатит (ГА). Наиболее известный из них — гидроксиапатит (ГА), составляющий 30–70% биоапатитов костной ткани и зубов. Его использование в материаловедении и клинической практике оказалось высокоэффективным, поскольку дополнительное введение ГА в состав керамик значительно увеличивает их osteoinductive потенциал [62].

Однако биокерамики имеют определенные ограничения в практическом применении, связанные с их несовершенством по механическим показателям; в частности, они имеют низкий модуль упругости по сравнению с другими металлическими или полимерными материалами. В связи с этим, до недавнего времени было принято считать, что биокерамики не должны использоваться там, где возможны большие нагрузки. В то же время, их можно успешно применять в качестве наполнителей и покрытий металлических устройств, в частности имплантатов, и материалов, обладающих высокими прочностными характеристиками [2]. Эти покрытия способствуют первичной стабилизации имплантатов, и, стимулируя оппозитное образование костного вещества на поверхности имплантатов, обуславливают быструю и надежную фиксацию.

Несмотря на то, что синтетический гидроксиапатит демонстрирует многообещающие результаты в качестве основы для создания биоинженерных моделей для репаративной регенерации костных дефектов, он по-прежнему обладает относительно низкой прочностью при воздействии нагрузки [41]. Некоторыми авторами была предложена методика улучшения прочности гидроксиапатита путем легирования ионами металлов/неметаллов; было обнаружено не только достоверное улучшение прочности биокompозита, но и стимуляция мезенхимальных стволовых клеток в остеогенном направлении [20, 24]. Однако данную комбинацию еще предстоит изучить с использованием современных методов на предмет отсроченных нежелательных реакций тканей реципиента. Другим существенным недостатком применения гидроксиапатита при замещении диастаза костной ткани является риск интра- и постоперационных инфекционных

осложнений ввиду активации патогенных микроорганизмов. Это приводит к повышению финансовых затрат на лечение пациента, а также к увеличению сроков реабилитации [43]. На основании этого факта было предложено легирование гидроксиапатита ионами серебра, цинка, стронция, церия, титана, магния, меди и др. [11].

Кроме того, для увеличения биодоступности были предложены структурные изменения — структуру гидроксиапатита можно модифицировать путем:

- замены центров Ca^{2+} ионами Zn^{2+} , Sr^{2+} , Mg^{2+} и Na^+ ;
- замены центров PO_4^{3-} на ионы CO_3^{2-} или SiO_3^{2-} ;
- замены группы $-\text{OH}$ ионами Cl^- , F^- и CO_3^{2-} .

Предложенный авторами ионный обмен приводит к нарушению кристалличности, изменению поверхностного заряда, параметров решетки и морфологии, влияя тем самым на показатели термической стабильности, биодеградации, механических свойств и др. [16].

Кроме того, недавно некоторыми отечественными авторами были исследованы эффекты имплантации сложной биоконструкции на основе биокompозитной кальций-силикатной керамики (CaSiO_3 -НAp), армированной матрицей титанового сплава Ti6Al4V с целью увеличения прочности. Применение такого биоматериала демонстрировало многообещающие промежуточные результаты, однако требует дальнейших исследований [42].

Таким образом, по-прежнему остаются нерешенными проблемы хрупкости и сложности моделирования сложных биокompозитов на основе керамики (в т. ч. гидроксиапатита), что требует проведения новых исследований в этой области с целью поиска и апробации новых комбинаций для репаративной регенерации в экспериментальных моделях диастаза костной ткани [44]. Кроме того, существуют единичные публикации, описывающие применение аналогов керамики, которые не обладают недостатками гидроксиапатита — биоактивное стекло, фосфаты кальция и некоторые силикаты кальция и магния (диоксид ($\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$) и акерманит ($\text{Ca}^2\text{MgSi}_2\text{O}_7$)) [40, 54].

Октакальций-фосфатная керамика. Особый интерес в процессе создания синтетических заменителей кости представляют кальций-фосфатные керамики. Известна их способность вступать в метаболические процессы в области контакта с костью реципиентной зоны и подвергаться замещению новообразованным костным веществом. Благодаря ионному обмену, на границе «материал–кость» появляется слой аморфного вещества, состоящего из октакальций фосфата, представляющего собой фазу перехода в гидроксиапатит (ГА).

Пристальное внимание привлекают к себе виды кальций-фосфатной керамики, обладающие нестабильностью и высокой степенью ионной активности. К ним, в частности, относится октакальций фосфат (ОКФ). В тканевой среде ОКФ более растворим и менее стабилен, чем гидроксиапатит. Он обладает слоистой структурой из перемежающихся гидратированных и апатитных слоев. Гидролиз ОКФ в ГА — процесс тер-

модинамически негэнтропийный, и поэтому происходит спонтанно и необратимо. ОКФ является центром кристаллизации минеральной фракции кости и эмали. Гидролиз ОКФ сопровождается присоединением к его молекуле ионов Ca^{2+} из раствора и переходом части фосфат-ионов в раствор. Формирование ГА из ОКФ является одним из факторов, стимулирующих дифференцировку остеобластных клеток, который в свою очередь имеет большой потенциал остеоиндуктивных свойств [28]. Экспериментальные данные показали, что синтетический ОКФ способен вызывать эктопический остеогистогенез в мышечной и подкожной тканях. Было установлено, что вслед за резорбцией ОКФ происходит его замещение новой костью.

Некоторые авторы доказали, что ОКФ с адсорбированными стромальными клетками костного мозга человека достоверно повышает экспрессию ($p < 0.01$) маркеров остеогистогенеза по сравнению с контрольной группой (ОКФ без стромальных клеток костного мозга) [64].

Вариативность клинических ситуаций зачастую требует поиска индивидуальных оптимальных решений. Например, известно, что одним из обычных последствий потери зубов является атрофия альвеолярного гребня. Это сильно затрудняет оказание ортопедической помощи пациентам, в том числе установку денальных имплантатов. Исследование Froum Stuart с соавт. было посвящено проблеме профилактики этого состояния. Авторы изучали процесс репаративной регенерации костной ткани постэкстракционных альвеол зубов при их заполнении различными материалами: биоактивным стеклом и лиофилизированным аллогенным трансплантатом. Результаты исследования показали, что регенерировавшая костная ткань обнаруживалась в альвеолах у 59,5% пациентов с имплантированным биостеклом, у 34,7% с лиофилизированным аллотрансплантатом и у 32,4% в контрольной группе. Таким образом, была доказана наибольшая эффективность биостекла (керамики) [18].

В другом мультицентровом исследовании клинических наблюдений (80 пациентов) было установлено, что рекомбинантный BMP-2, внесенный в альвеолы удаленных зубов на коллагеновой губке, проявляет мощное остеоиндуцирующее действие и может быть использован при атрофии альвеолярного отростка [17]. Аналогичные комбинации были усовершенствованы путем создания композитов, состоящих из октакальций фосфата в комбинации с коллагеном [29].

Синтетический материал «БАК-1000». В нашей стране также ведется активная разработка новых остеопластических материалов. В частности, был разработан и разрешен к широкому применению в хирургической ортопедии имплантационный материал «БАК-1000». В состав материала входит силикатная матрица — до 35,0%; волостанин (CaSiO_3) — не более 5,0%; гидроксипатит ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) — не менее 40,0%; β -трикальцийфосфат ($\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) — не менее 20,0%. Эффективность этого материала и его безопасность

в эксперименте в настоящее время исследуются [1]. Ниже будут рассмотрены результаты современных исследований, посвященных выбору остеопластического материала, с целью их анализа как с теоретических, так и с практических позиций системного, комплексного и многоуровневого подхода.

Мезенхимальные стволовые клетки

В последнее десятилетие постепенно увеличивается количество исследований в области тканевой инженерии с разработкой материалов, обогащенных мезенхимальными стволовыми клетками (МСК). Они обладают остеогенным потенциалом и могут способствовать усилению роста костей при их включении в керамику или полимеры при помощи различных методов культивирования и формирования сложных биоконструкций [34]. Активно исследуется возможность применения аутологичных МСК в тканевой инженерии в составе биоконструкций (например, в сочетании с остеокондуктивным каркасом) с целью стимуляции ангиогенеза, пролиферации/дифференцировки, а также потенцирования остеointеграции [51].

МСК способны к синтезу большого количества биологически активных веществ, выполняя следующие функции: остеогенная дифференциация (TGF β , BMP-1 and miR-196a), противовоспалительная (IL-10, TGF β , TSG-6, LIF, miR-146a-5p, miR-548e-5p, let 7, miR-145), иммуномодулирующая (PGE-2, HLA-G5, HGF, iNOS, TGF β , IL-10), антиапоптотическая (VEGF, HGF, IGF-1, stanniocalcin-1, GM-CSF, TGF β), ангиогенетическая (VEGF, IGF-1, PIGF, MCP-1, FGF-2, IL-6), ауто- и паракринная поддержка роста и дифференцировки стволовых клеток (SCF, LIF, M-CSF, SDF-1, ангиопоэтин-1), высвобождение хемоаттрактантов (CCL2, 3, 4, 5, 6, 20, 26, а также CXCL5, 11, 1, 2, 8, 10, 12), антифибротическая (HGF, FGF-2 и адреномедуллин) и др. [5].

Исследователями была разработана двумерная культура клеток на плоской поверхности, до сих пор применяемая в некоторых регенеративных и фундаментальных работах с применением стволовых клеток [5]. Однако 2D-культивирование связано с неестественной полярностью в трехмерной нише с потерей мультипотентности, преждевременным клеточным старением, а также генерацией хромосомных aberrаций МСК [9]. В связи с этими недостатками было разработано и предложено для широкого использования в различных сферах регенеративной медицины 3D-культивирование мезенхимальных стволовых клеток: культивирование в виде сфероидов без каркасов [45], а также с применением различных гидрогелевых каркасов, включая альгинаты, коллаген, матригель [5], различные составы целлюлозы [49].

По сравнению с 2D-культурой, 3D-культивирование стволовых клеток обладает следующими различиями: отсутствие полярности и возможность 3D-адгезии, возможность создания градиента диффузии метаболитических веществ, формирование фибрилл и/или пор, вариативность упругости и прочности, комплексность [5].

Очевидно, что данный метод культивирования обладает преимуществами, которые позволяют исследователям использовать его в регенеративной медицине, в том числе при замещении костных дефектов и индукции репарации костной ткани [61].

3D-принтинг

3D-принтинг, или 3D-печать, — это новое, бурно развивающееся направление разработок, проводимых в самых различных областях медицины, которое уже послужило базисом для дешевых и в то же время широкодоступных методик создания устройств и приспособлений, характеризующееся высокой точностью исполнения и отсутствием лимита тиражирования.

В стоматологии применение 3D-печати произвело переворот в подходах к решению специфических для специальности задач. Важным является то, что эта технология позволяет решать задачи подбора и создания индивидуальных имплантатов и ортопедических конструкций; появилась возможность резкого сокращения числа посещений, а также дистанционного исполнения [22].

Таким образом, 3D-биопечать — это многообещающая технология в области современной регенеративной медицины, а широкий выбор биочернил позволяет быстро и точно изготовить стабильные конструкции для восстановления, поддержания и улучшения утраченных или поврежденных тканей [50]. Большинство исследований конкретных приложений в стоматологии все еще находятся на предварительной стадии [3]. Эта технология в сочетании с тканевой инженерией потенциально способна помочь исследователям в решении некоторых ключевых задач черепно-лицевой реконструкции и функциональной регенерации тканей зуба, таких как альвеолярная кость, периодонтальная связка и комплекс «дентин — пульпа» [31, 37].

В настоящее время технология 3D-биопечати с включением клеточного компонента в биочернила стала предпочтительным выбором по сравнению с традиционным методом посева клеток, который имеет несколько существенных недостатков: относительно низкая регенеративная эффективность, гибель части клеток из-за неэффективного посева и миграции, трудности при создании сосудистой системы в каркасе и построении более толстых и сложных тканей. Таким образом, новая технология 3D-биопечати способна устранить ограничения традиционного подхода, а в качестве клеточного компонента могут быть использованы многофункциональные клетки, например МСК [36].

В современной стоматологии наиболее популярны техники 3D-биопечати, основанные на экструзии, или струйной и лазерной печати [37]. Метод биопечати с экструзией является предпочтительным в связи с широким выбором биоматериалов с высокими показателями концентрации и вязкости ($30\text{--}60 \times 10^7$ мПа/с), относительно точной печатью, высокой производитель-

ностью и низкой стоимостью [57]. Кроме того, возможно создание каркасов сложной структуры с порами и высокой плотностью клеточного компонента [6]. Недостатками этого метода считают сложность достижения структурной целостности и адекватной механической стабильности при создании больших структур произвольной формы, а также вероятность гибели клеток из-за высокого давления и напряжения сдвига.

Другая техника биопечати — метод струйной печати, который может быть термическим или акустическим. Преимуществами являются высокие скорость обработки и разрешение, низкая стоимость, простота эксплуатации и возможность коррекции параметров печати. Однако такой метод требует относительно низкой вязкости биоматериала ($3,5\text{--}12$ мПа/с), ограничен концентрацией клеточного компонента ($<5 \times 10^6$ клеток/мл), а также лишен возможности создания целостных структур ввиду низкой вязкости биоматериала [33].

Лазерная биопечать является бесконтактным методом и осуществляется по принципу лазерно-индуцированного прямого переноса (LIFT), используя высокоэнергетический лазерный импульс для создания в слое биоматериала под высоким давлением везикул с биочернилами. Такая печать обеспечивает высокую точность конструкции (до нанометров) и высокое разрешение, что позволяет достигать высокой плотности клеточного компонента (до 1×10^8 клеток/мл) [37]. Однако и этот метод не лишен недостатков: низкая скорость печати, сложности в изготовлении крупных конструкций, а также необходимость в предварительной подготовке клеток реципиента, так как ультрафиолетовое излучение лазера способно повреждать живые ткани [12].

Ключевым моментом в контексте биопечати является выбор биочернил. Это суспензия клеток, которая может содержать в себе как биоматериалы, так и биологически активные вещества. Важным целевым критерием является легкость печати в стабильных 3D-структурах с обеспечением подходящей среды для инкапсуляции клеток во время и после печати [19].

В стоматологии принято использовать материалы для биочернил из природных (коллаген I типа [26], альгинат [4], гиалуроновая кислота, желатин, фибрин [23], хитозан [39] и др.) или синтетических (диметакрилат поли(этиленгликоль) [35] и синтетический сополимер поли(этиленгликоль) и поли(пропиленгликоль) [15]) полимеров, а также модифицированных природных полимеров (метакрилоил желатина [35] и метакрилированная гиалуроновая кислота [30]). Кроме того, проводились эксперименты с добавлением в биочернила керамических соединений (гидроксипатит [25, 39], трикальцийфосфат [27, 56], наносиликаты) для повышения стабильности и прочности конструкций. Широкое использование получили природные полимеры в связи с их сходством с физиологическим внеклеточным матриксом и биосовместимостью в реципиентной зоне [7], однако их серьезным недостатком

считается низкая прочность во время и после печати. Это побуждает исследователей разрабатывать и апробировать новые комбинации природных полимеров (с высокой биосовместимостью и физиологичностью) с полимерами, придающими конструкции прочность (соединения кальция, кремния, фосфатов) [32, 39].

Не менее важен выбор типа клеток, добавляемых в биочернила. Исследования в стоматологии ведутся в направлении использования клеток эпителия полости рта человека (стволовые клетки пульпы [14], периодонтальной связки [55] или апикального сосочка [56]), стволовых клеток недентального генеза (из костного мозга [39], пуповинной вены [13], околоплодных вод [23]), а также мезенхимальных стволовых клеток свиней, крыс, человека, способных к дифференцировке в различных направлениях, в том числе остеогенном [10, 38].

Тем не менее, при таком широком спектре выбора биочернил и клеточного компонента, 3D-печать до сих пор не является идеальным методом для создания субстратов, замещающих дефекты костной ткани, и, очевидно, не лишена недостатков. В связи с этим, поиск и разработка новых способов создания субстратов (в том числе комбинированных) для репаративной регенерации костной ткани по-прежнему актуальны.

Таким образом, проблема остеопластических материалов и на сегодняшний день остается одной из центральных, требующих комплексного подхода и проведения исследований на различных уровнях организации живых систем при участии специалистов различных областей.

Заключение

На основании проведенного анализа литературы можно заключить, что проблема разработки и внедрения в клиническую практику остеопластических материалов — это сложная и многоуровневая сфера совместной деятельности специалистов различных областей. Каждый из существующих способов стимуляции костной регенерации обладает как преимуществами, так и недостатками. Наиболее перспективными направлениями для дальнейших исследований являются модификации остеопластических материалов на основе керамики с целью повышения их плотности, а также дополнительное культивирование мезенхимальных клеток и 3D-принтинг. Однако данные методы замещения обширных дефектов костной ткани также нуждаются в совершенствовании и проведении новых исследований.

Литература/References

1. Демьяшкин Г.А., Иванов С.Ю., Нуруев Г.К., Фидаров А.Ф., Чуев В.В., Чуева А.А., Вадюхин М.А., Бондаренко Ф.Н. Морфофункциональные особенности остеорегенерации через четыре месяца после имплантации «БАК-1000» в комбинации с ангиостимулированными МСК. Проблемы стоматологии. 2022;18(3):114-118. [G.A. Demyashkin, S.Yu. Ivanov, G.K. Nuruyev, A.F. Fidarov, V.V. Chuev, A.A. Chueva, M.A. Vadyukhin, F.N. Bondarenko. Morphofunctional features of osteoregeneration four months after implantation of «BAK-1000» in combination with angiostimulated MSCs. Actual Problems in dentistry. 2022;18(3):114-118. (In Russ.).] [https://doi.org/10.33556/2022-4\(101\)34-38](https://doi.org/10.33556/2022-4(101)34-38)
2. Ajami E., Fu C., Wen H.B., Bassett J., Park S.J., Pollard M. Early Bone Healing on Hydroxyapatite-Coated and Chemically-Modified Hydrophilic Implant Surfaces in an Ovine Model // *Int J Mol Sci.* – 2021;22(17):9361. <https://doi.org/10.3390/ijms22179361>
3. Atala A., Forgacs G. Three-Dimensional Bioprinting in Regenerative Medicine: Reality, Hype, and Future // *Stem Cells Transl Med.* – 2019;8:744-745. <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0089>
4. Athirasala A., Tahayeri A., Thirvikraman G., França C.M., Monteiro N., Tran V., Ferracane J., Bertassoni L.E. A dentin-derived hydrogel bioink for 3D bioprinting of cell laden scaffolds for regenerative dentistry // *Biofabrication.* – 2018;10:024101. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa9b4e>
5. Bicer M., Cottrell G.S., Widera D. Impact of 3D cell culture on bone regeneration potential of mesenchymal stromal cells // *Stem cell research & therapy.* – 2021;12(1):31. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02094-8>
6. Bishop E.S., Mostafa S., Pakvasa M., Luu H.H., Lee M.J., Wolf J.M., Ameer G.A., He T.C., Reid R.R. 3-D bioprinting technologies in tissue engineering and regenerative medicine: Current and future trends // *Genes Dis.* – 2017;4:185-195. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.10.002>
7. Busra M.F.M., Lokanathan Y. Recent Development in the Fabrication of Collagen Scaffolds for Tissue Engineering Applications: A Review // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2019;20:992-1003. <https://doi.org/10.2174/1389201020666190731121016>
8. Buza J.A., Einhorn T. Bone healing in 2016 // *Clin Cases Miner Bone Metab.* – 2016;13(2):101-105. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.2.101>
9. Cacciamali A., Villa R., Dotti S. 3D Cell Cultures: Evolution of an Ancient Tool for New Applications // *Front Physiol.* – 2022;13:836480. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.836480>
10. Chimene D., Miller L., Cross L.M., Jaiswal M.K., Singh I., Gaharwar A.K. Nanoengineered Osteoinductive Bioink for 3D Bioprinting Bone Tissue // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2020;12:15976-15988. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b19037>
11. de Lima C.O., de Oliveira A.L.M., Chantelle L., Silva Filho E.C., Jaber M., Fonseca M.G. Zn-doped mesoporous hydroxyapatites and their antimicrobial properties // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* – 2021;198:111471. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111471>
12. Dou C., Perez V., Qu J., Tsin A., Xu B., Li J. A State-of-the-Art Review of Laser-Assisted Bioprinting and its Future Research Trends // *ChemBioEng Rev.* – 2021;8:517-534. <https://doi.org/10.1002/cben.202000037>
13. Duarte Campos D.F., Zhang S., Kreimendahl F., Köpf M., Fischer H., Vogt M., Blaeser A., Apel C., Esteves-Oliveira M. Hand-held bioprinting for de novo vascular formation applicable to dental pulp regeneration // *Connect Tissue Res.* – 2020;61:205-215. <https://doi.org/10.1080/03008207.2019.1640217>
14. Dubey N., Ferreira J.A., Malda J., Bhaduri S.B., Bottino M.C. Extracellular Matrix/Amorphous Magnesium Phosphate Bioink for 3D Bioprinting of Craniomaxillofacial Bone Tissue // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2020;12:23752-23763. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c05311>
15. Dutta S.D., Bin J., Ganguly K., Patel D.K., Lim K.T. Electromagnetic field-assisted cell-laden 3D printed poloxamer-407 hydrogel for enhanced osteogenesis // *RSC Adv.* – 2021;11:20342-20354. <https://doi.org/10.1039/d1ra01143j>
16. El-Bassouini G.T., Kenawy S.H., El-Aty A.A.A., Hamzawy E.M.A., Turkey G.M. Influence of ZnO doped into hydroxyapatite: Structural, electrical, biocompatibility, and antimicrobial assessment // *J. Mol. Struct.* – 2022; 1268:133700. DOI:10.1016/j.molstruc.2022.133700
17. Angela M. Coomes, Brian L. Mealey, Guy Huynh-Ba, Concepcion Barboza-Arguello, William S. Moore, David L. Cochran. Buccal bone formation after flapless extraction: randomized, clinical trial comparing recombinant human bone morphogenetic protein 2A/absorbable collagen carrier and collagen sponge alone. // *J. Periodontol.* 2014 Apr 85(4):525-35. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130207>
18. Tyler D Borg I, Brian L Mealey. Histologic healing following tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus combined mineralized-demineralized freeze-dried bone allograft: a randomized controlled clinical trial. // *J Periodontol.* 2015 Mar;86(3):348-55. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140483>
19. Groll J., Burdick J.A., Cho D.W., Derby B., Gelinsky M., Heilshorn S.C., Jüngst T., Malda J., Mironov V.A., Nakayama K. A definition of bioinks and their distinction from biomaterial inks // *Biofabrication.* – 2018;11:013001. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aaec52>
20. Gu M., Li W., Jiang L., Li X. Recent progress of rare earth doped hydroxyapatite nanoparticles: Luminescence properties, synthesis and biomedical applications // *Acta Biomater.* – 2022;148:22-43. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.06.006>
21. Huang Q., Liu Y., Ouyang Z., Feng Q. Comparing the regeneration potential between PLLA/Aragonite and PLLA/Vaterite pearl composite scaffolds in rabbit radius segmental bone defects // *Bioact Mater.* – 2020;5(4):980-989. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.06.018>
22. Jeong M., Radomski K., Lopez D., Liu J.T., Lee J.D., Lee S.J. Materials and Applications of 3D Printing Technology in Dentistry: An Overview // *Dent J (Basel).* – 2023;12(1):1. <https://doi.org/10.3390/dj12010001>

23. Kang H.W., Lee S.J., Ko I.K., Kengla C., Yoo J.J., Atala A. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity // *Nat. Biotechnol.* – 2016;34:312-319. <https://doi.org/10.1038/nbt.3413>
24. Karunakaran G., Cho E.-B., Kumar G.S., Kolesnikov E., Govindaraj S.K., Mariyappan K., Boobalan S. CTAB enabled microwave-hydrothermal assisted mesoporous Zn-doped hydroxyapatite nanorods synthesis using bio-waste *Nodipecten nodosus* scallop for biomedical implant applications // *Environ. Res.* – 2023;216:114683. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114683>
25. Keriquel V., Oliveira H., Rémy M., Ziane S., Delmond S., Rousseau B., Rey S., Catros S.; Amédée, J.; Guillemot, F. In situ printing of mesenchymal stromal cells, by laser-assisted bioprinting, for in vivo bone regeneration applications // *Sci. Rep.* – 2017;7:1778. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01914-x>
26. Kérouredan O., Hakobyan D., Rémy M., Ziane S., Dusserre N., Fricain J.C., Delmond S., Thébaud N.B., Devillard R. In situ prevascularization designed by laser-assisted bioprinting: Effect on bone regeneration // *Biofabrication.* – 2019;11:045002. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab2620>
27. Kim D., Lee H., Lee G.H., Hoang T.H., Kim H.R., Kim G.H. Fabrication of bone-derived decellularized extracellular matrix/ceramic-based biocomposites and their osteo/odontogenic differentiation ability for dentin regeneration // *Bioeng. Transl. Med.* – 2022;7:e10317. <https://doi.org/10.1002/btm2.10317>
28. Kim J., Kim S., Song I. Biomimetic Octacalcium Phosphate Bone Has Superior Bone Regeneration Ability Compared to Xenogeneic or Synthetic Bone // *Materials (Basel).* – 2021;14(18):5300. <https://doi.org/10.3390/ma14185300>
29. Koutketsu A., Matsui K., Kawai T. Octacalcium phosphate collagen composite stimulates the expression and activity of osteogenic factors to promote bone regeneration // *J Tissue Eng Regen Med.* – 2020;14(1):99-107. <https://doi.org/10.1002/term.2969>
30. Kuss M.A., Harms R., Wu S., Wang Y., Untrauer J.B., Carlson M.A., Duan B. Short-term hypoxic preconditioning promotes prevascularization in 3D bioprinted bone constructs with stromal vascular fraction derived cells // *RSC Adv.* – 2017;7:29312-29320. <https://doi.org/10.1039/c7ra04372d>
31. Latimer J.M., Maekawa S., Yao Y., Wu D.T., Chen M., Giannobile W.V. Regenerative Medicine Technologies to Treat Dental, Oral, and Craniofacial Defects // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2021;9:704048. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.704048>
32. Lin Y.T., Hsu T.T., Liu Y.W., Kao C.T., Huang T.H. Bidirectional Differentiation of Human-Derived Stem Cells Induced by Biomimetic Calcium Silicate-Reinforced Gelatin Methacrylate Bioink for Odontogenic Regeneration // *Biomedicines.* – 2021;9:929. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080929>
33. Mandrycky C., Wang Z., Kim K., Kim D.H. 3D bioprinting for engineering complex tissues // *Biotechnol. Adv.* – 2016;34:422-434. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.12.011>
34. Marcondes G.M., Paretis N.F., Fülber J., Navas-Suárez P.E., Mori C.M.C., Plepis A.M.G., Martins V.C.A., Fantoni D.T., Zoppa A.L.V. Evaluation of the Biocompatibility and Osteoconduction of the Carbon Nanotube, Chitosan and Hydroxyapatite Nanocomposite with or without Mesenchymal Stem Cells as a Scaffold for Bone Regeneration in Rats // *Osteology.* – 2021;1:118-131. <https://doi.org/10.3390/osteology1030013>
35. Ma Y., Ji Y., Zhong T., Wan W., Yang Q., Li A., Zhang X., Lin M. Bioprinting-Based PDLSC-ECM Screening for in vivo Repair of Alveolar Bone Defect Using Cell-Laden, Injectable and Photocrosslinkable Hydrogels // *ACS Biomater. Sci. Eng.* – 2017;3:3534-3545. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.7b00601>
36. Mohd N., Razali M., Fauzi M.B., Abu Kasim N.H. In Vitro and In Vivo Biological Assessments of 3D-Bioprinted Scaffolds for Dental Applications // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023;24:12881. <https://doi.org/10.3390/ijms241612881>
37. Mohd N., Razali M., Ghazali M.J., Abu Kasim N.H. Current Advances of Three-Dimensional Bioprinting Application in Dentistry: A Scoping Review // *Materials.* – 2022;15:6398. <https://doi.org/10.3390/ma15186398>
38. Moncal K.K., Gudapati H., Godzik K.P., Heo D.N., Kang Y., Rizk E., Ravnin D.J., Wee H., Pepley D.F., Ozbolat V. Intra-Operative Bioprinting of Hard, Soft, and Hard/Soft Composite Tissues for Craniomaxillofacial Reconstruction // *Adv. Funct. Mater.* – 2021;31:2010858. <https://doi.org/10.1002/adfm.202010858>
39. Moncal K.K., Tigli Aydın R.S., Godzik K.P., Acri T.M., Heo D.N., Rizk E., Wee H., Lewis G.S., Salem A.K., Ozbolat I.T. Controlled Co-delivery of pPDGF-B and pBMP-2 from intraoperatively bioprinted bone constructs improves the repair of calvarial defects in rats // *Biomaterials.* – 2022;281:121333. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121333>
40. Nicoara A.I., Alecu A.E., Balaceanu G.-C., Puscasu E.M., Vasile B.S., Trusca R. Fabrication and Characterization of Porous Diopside/Akermanite Ceramics with Prospective Tissue Engineering Applications // *Materials.* – 2023;16:5548. <https://doi.org/10.3390/ma16165548>
41. Nisar A., Iqbal S., Atiq Ur Rehman M., Mahmood A., Younas M., Hussain S.Z., Taryaba Q., Shah A. Study of physico-mechanical and electrical properties of cerium doped hydroxyapatite for biomedical applications // *Mater. Chem. Phys.* – 2023;299:127511. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.127511>
42. Papynov E.K., Shichalin O.O., Belov A.A., Buravlev I.Y., Mayorov V.Y., Fedorets A.N., Buravleva A.A., Lembikov A.O., Gritskov D.V., Kapustina O.V. CaSiO₃-HAp Metal-Reinforced Biocomposite Ceramics for Bone Tissue Engineering // *J. Funct. Biomater.* – 2023,14:259. <https://doi.org/10.3390/jfb14050259>
43. Radovanović Z., Jokić B., Veljović D., Dimitrijević S., Kojić V., Petrović R., Janačković D. Antimicrobial activity and biocompatibility of Ag⁺- and Cu²⁺-doped biphasic hydroxyapatite/ α -tricalcium phosphate obtained from hydrothermally synthesized Ag⁺- and Cu²⁺-doped hydroxyapatite // *Appl. Surf. Sci.* – 2014;307:513-519. DOI:10.1016/j.apsusc.2014.04.066
44. Radulescu D.-E., Vasile O.R., Andronescu E., Ficai A. Latest Research of Doped Hydroxyapatite for Bone Tissue Engineering // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023;24:13157. <https://doi.org/10.3390/ijms241713157>
45. Redondo-Castro E., Cunningham C.J., Miller J., Brown H., Allan S.M., Pinteaux E. Changes in the secretome of tri-dimensional spheroid-cultured human mesenchymal stem cells in vitro by interleukin-1 priming // *Stem Cell Res Ther.* – 2018;9(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0753-5>
46. Salhotra A., Shah H.N., Levi B., Longaker M.T. Mechanisms of bone development and repair // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2020;21(11):696-711. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00279-w>
47. Schlickewei C.W., Kleinertz H., Thiesen D.M. Current and Future Concepts for the Treatment of Impaired Fracture Healing // *Int J Mol Sci.* – 2019;20(22):5805. <https://doi.org/10.3390/ijms20225805>
48. Schott N.G., Friend N.E., Stegemann J.P. Coupling Osteogenesis and Vasculogenesis in Engineered Orthopedic Tissues // *Tissue engineering. Part B, Reviews.* – 2021;27(3):199-214. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0132>
49. Sheard J.J., Bicer M., Meng Y., Frigo A., Aguilar R.M., Vallance T.M., Iandolo D., Widera D. Optically transparent anionic nanofibrillar cellulose is cytocompatible with human adipose tissue-derived stem cells and allows simple imaging in 3D // *Stem Cells Int.* – 2019;2019:3106929. <https://doi.org/10.1155/2019/3106929>
50. Skeldon G., Lucendo-Villarín B., Shu W. Three-dimensional bioprinting of stem-cell derived tissues for human regenerative medicine // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* – 2018;373:20170224. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0224>
51. Starnitz S., Klimeczak A. Mesenchymal Stem Cells, Bioactive Factors, and Scaffolds in Bone Repair: From Research Perspectives to Clinical Practice // *Cells.* – 2021;10(8):1925. <https://doi.org/10.3390/cells10081925>
52. Stejvers E., Ghei A., Xia Z. Manufacturing artificial bone allografts: a perspective // *Biomater Transl.* – 2022;3(1):65-80. <https://doi.org/10.12336/biomatertransl.2022.01.007>
53. Tavangarian F., Zolko C.A., Sadeghzade S., Fayed M., Davami K. Fabrication, Mechanical Properties and In-Vitro Behavior of Akermanite Bioceramic // *Materials.* – 2020;13:4887. <https://doi.org/10.3390/ma13214887>
54. Tian Y., Liu M., Liu Y., Shi C., Wang Y., Liu T., Huang Y., Zhong P., Dai J., Liu X. The performance of 3D bioscaffolding based on a human periodontal ligament stem cell printing technique // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2021;109:1209-1219. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37114>
55. Touya N., Devun M., Handschin C., Casenave S., Ahmed Omar N., Gaubert A., Dusserre N., De Oliveira H., Kérouredan O., Devillard R. In vitro and in vivo characterization of a novel tricalcium silicate-based ink for bone regeneration using laser-assisted bioprinting // *Biofabrication.* – 2022;14:024104. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ac584b>
56. Unagolla J.M., Jayasuriya A.C. Hydrogel-based 3D bioprinting: A comprehensive review on cell-laden hydrogels, bioink formulations, and future perspectives // *Appl. Mater. Today.* – 2019;18:100479. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2019.100479>
57. Vaiani L., Boccaccio A., Uva A.E. Ceramic Materials for Biomedical Applications: An Overview on Properties and Fabrication Processes // *J Funct Biomater.* – 2023;14(3):146. <https://doi.org/10.3390/jfb14030146>
58. Vasilyev A.V., Kuznetsova V.S., Bukharova T.B. Development prospects of curable osteoplastic materials in dentistry and maxillofacial surgery // *Heliyon.* – 2020;6(8):e04686. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04686>
59. Xue N., Ding X., Huang R. Bone Tissue Engineering in the Treatment of Bone Defects // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2022;15(7):879. <https://doi.org/10.3390/ph15070879>
60. Yu L., Wu Y., Liu J., Li B., Ma B., Li Y., Huang Z., He Y., Wang H., Wu Z. 3D culture of bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) could improve bone regeneration in 3D-printed porous Ti6Al4V scaffolds // *Stem Cells Int.* – 2018;2018:2074021. <https://doi.org/10.1155/2018/2074021>
61. Zastulka A., Clichici S., Tomoaia-Cotisel M. Recent Trends in Hydroxyapatite Supplementation for Osteoregenerative Purposes // *Materials (Basel).* – 2023;16(3):1303. <https://doi.org/10.3390/ma16031303>
62. Zhao R., Yang R., Cooper P.R., Khurshid Z., Shavandi A., Ratnayake J. Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments // *Molecules.* – 2021;26(10):3007. <https://doi.org/10.3390/molecules26103007>
63. Zorin V.L., Komlev V.S., Zorina A.I. Octacalcium phosphate ceramics combined with gingiva-derived stromal cells for engineered functional bone grafts // *Biomedical Materials.* – 2014;9:1-12. <https://doi.org/10.1088/1748-6041/9/5/055005>