

Г.В. Сорокин², В.Н. Боровков², А.В. Еремин², А.А. Орлов¹, И.Н. Сабурин¹

Стимуляция репаративной регенерации при лечении переломов конечностей с применением новых биотехнологий

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г.Москвы «Городская клиническая больница №71 Департамента здравоохранения г.Москвы», 121374, Москва, Можайское ш., 14

В обзоре представлены результаты исследования российских и зарубежных авторов по современным методам стимуляции репаративной регенерации костной ткани. Освещены общие принципы подхода к изготовлению и использованию биопластических материалов. Предпринята попытка классификации наиболее известных биоматериалов в зависимости от их физико-химических и биологических свойств, а также намечены тенденции дальнейшего развития тканевой инженерии, и ее значение в травматологии и ортопедии.

Ключевые слова: костная ткань, репаративная регенерация, биоматериалы, стволовые клетки, гидроксиапатит, гликозоаминогликаны, имплантаты

G.V. Sorokin², V.N. Borovkov², A.V. Eremin², A.A. Orlov¹, I.N. Saburina¹

The stimulation of reparative regeneration in the treatment of fractures of the extremities with the use of new biotechnologies

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, 8, Baltyiskaya str., Moscow, 125315, Russia

² City Clinical Hospital №71, 14, Mozhaikoye hwy., Moscow, 121374, Russia

The paper presents the results of a study of Russian and foreign authors on modern methods of stimulation of reparative regeneration of bone tissue. Highlight general principles for the construction and use of bioplastic materials. An attempt to classify the most famous of biomaterials based on their physico-chemical and biological properties, as well as identified trends in the further development of tissue engineering and its importance in traumatology and orthopedics.

Key words: bone tissue, reparative regeneration, biomaterials, stem cells, hydroxyapatite, glycosaminoglycans, implants

Вопросы клиники, диагностики и лечения повреждений опорно-двигательного аппарата являются актуальными проблемами современной травматологии. Это в первую очередь связано с общим «старением» населения в связи с увеличением продолжительности жизни, перенаселением мегаполисов, воздействием высокоэнергетического травмирующего агента (автотравма, производственная травма и пр.), изменением экологии, режима и качества питания. Среди пострадавших особую группу составляют больные пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией. Лечение этих пациентов является одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем в настоящее время. В последние годы отмечается рост числа пострадавших, с сопутствующим остеопорозом различной степени тяжести, сахарным диабетом, аутоиммунными заболеваниями. Это, в

свою очередь, приводит к возникновению многооскольчатых переломов, увеличению сроков их консолидации, создает существенную проблему оперирующему хирургу в выборе наиболее эффективного метода лечения.

Выбор наиболее адекватного метода остеосинтеза является определяющим для исхода лечения и восстановления функции поврежденной конечности. Даже применение накостного и интрамедуллярного остеосинтеза не всегда дают хорошие результаты при лечении переломов, что объясняется излишней травматизацией окружающих мягких тканей, дополнительным нарушением кровообращения в зоне перелома и повышенным риском тромбоэмболических осложнений.

К проблеме репаративной регенерации костной ткани постоянно приковано внимание ученых. Стадии регенерации при переломах, а также морфологическая и биохимическая картина у таких больных изучалась многими исследователями [3, 4, 5, 13]. К факторам, влияющим на состояние остеорепарации, относятся особенности васкуляризации, иннервации костных от-

Для корреспонденции: Сорокин Григорий Валентинович, канд. мед. наук, ординатор ГБУЗ «ГКБ №71 ДЗМ», старш. науч. сотр. лаб. трансляционной медицины ФГБУ НИИОПП РАМН. E-mail: GSorokin72@rambler.ru

ломков в зоне повреждения, нарушения метаболизма и многие другие [4]. Нарушение процессов регенерации приводят к замедлению консолидации или несращению фрагментов при переломах длинных костей в 3—35% случаев [13]. Поэтому детальное изучение причин, приводящих к нарушению метаболизма в костной ткани и в организме в целом, имеет огромное значение. А разработка методов стимуляции остеопарации при расстройствах костной регенерации всегда остается актуальной [2].

В настоящее время в мире существует большое количество разнообразных биопластических материалов синтетического, полусинтетического или лишенного видоспецифических свойств биологического происхождения, предназначенных для введения в живой организм с целью постоянного или временно-го замещения дефектов тканей или пораженных структур.

К наиболее известным в заместительной хирургии относятся коллагены, гидроксипатиты, биокерамика, декальцинированный костный матрикс и т.д.

Применение биотрансплантатов наиболее целесообразно:

- 1) у больных с изолированными многооскольчатыми переломами длинных трубчатых костей с относительными и абсолютными дефектами кости;
- 2) у больных с множественными переломами длинных трубчатых костей;
- 3) у больных с сочетанной травмой, включая переломы длинных трубчатых костей.

Биотрансплантат применяется в сочетании со стандартными методами лечения переломов, дополняя их. По данным литературы, применение биотрансплантата в большинстве случаев способствует сокращению сроков сращения кости на 30—50%.

Дальнейшего исследования требует изучение механизмов репаративного костеобразования и определения наиболее эффективных способов стимуляции восстановительных процессов при нарушении целостности костной ткани.

Решением именно этих вопросов занимается одна из современных отраслей биологии и медицины — тканевая инженерия, основные задачи которой заключаются в разработке новых биоконпозиционных материалов, трансплантации на таких носителях клеток в различные ткани и органы, повышении репаративных процессов в них и создании «искусственных» органов и органо-тканевых композиций [22].

По мере накопления опыта, связанного с биоимплантологией, процесс создания новых материалов становится все более трудоемким и высокотехнологичным, который сопровождается обязательным соблюдением клинической безопасности и наличием доказуемой эффективности «конечного продукта».

В современной имплантологии можно выделить несколько уровней технологических разработок в изготовлении биопластических материалов, в данном случае костных алло- и ксеноимплантатов.

На I уровне не предусматривается глубокая переработка донорских тканей. На этом уровне ткани или забираются в асептических условиях и консервируются низкими температурами, либо очищаются, обезжириваются и обрабатываются химическими реагентами, достигая тем самым одновременной консервации и стерилизации [20].

На II уровне ткани подвергаются более серьезной обработке, которая заключается в изменении соотношения минерального и органического компонентов. В таких случаях материал приобретает наряду с остеокондуктивными и дополнительные остеоиндуктивные свойства [6].

III уровень предполагает создание биоконпозиционных материалов, содержащих компоненты костной ткани, заселенные биоактивными субстанциями. К последним относятся факторы роста, морфогенетические белки и другие компоненты костного матрикса. Биоактивным субстанциям отводят роль активаторов и регуляторов физиологической регенерации тканей. Кроме того, на стадии имплантации в состав таких материалов могут быть включены и трансплантируемые различные клетки-предшественники [14].

За последние 10 лет были разработаны и внедрены в медицинскую практику ряд новых биопластических материалов второго и третьего технологических уровней.

Прежде всего, это созданный в тканевом банке ЦИТО, «Перфоост», представляющий собой лиофилизированные деминерализованные костные аллоимплантаты (ДКИ), выполненные в виде пластин, стружки, чипсов и т.д. Разная степень деминерализации и геометрия данных биопластических материалов позволили использовать его во многих областях реконструктивной хирургии, как для заполнения любых костных дефектов, так и для ускорения процессов остеогенеза [7, 12]. Для практической медицины банком ЦИТО были также предложены ДКИ, изготовленные из костей свода черепа. Благодаря их большой площади и высокой степени деминерализации этот материал в настоящее время широко используется в ортопедии при проведении ревизионного эндопротезирования для замещения значительных дефектов дна и стенок вертлужной впадины тазобедренного сустава. Более того, они нашли широкое применение в нейрохирургии, офтальмологии, челюстно-лицевой хирургии, стоматологии и т.д. [1].

Базируясь на принципах тканевой инженерии и результатах собственных научных исследований, фирма ООО «КОНЕКТБИОФАРМ» разработала биоконпозиционные материалы для хирургической стоматологии, травматологии и ортопедии.

Они представляют собой новое поколение остеопластических материалов, полученных с помощью оригинальных технологий из высокоочищенного костного коллагена, костных сульфатированные гликозаминогликаны (сГАГ) и костного минерального компонента — гидроксиапатита (ГА).

Особый интерес представляют препараты, содержащие костные сульфатированные гликозаминогликаны (биоматрикс, биоимплант, алломатрикс-имплант, остеоматрикс).

«Биоимплант» — гранулированный остеоиндуктивный и остеокондуктивный материал на основе склерального ксеноколлагена, костного ксено-ГА и костных ксено-сГАГ.

«Биоматрикс» — остеоиндуктивный и остеокондуктивный материал на основе костного ксеноколлагена и костных ксено-сГАГ.

«Алломатрикс-имплант» — остеоиндуктивный материал на основе аллоколлагена и костных алло-сГАГ (разработан совместно с ГУН ЦИТО им. Н.Н. Приорова).

«Остеоматрикс» — один из наиболее эффективных отечественных пластических материалов в травматологии и ортопедии нового поколения. Разработан фирмой ООО «Конектбиофарм» совместно с тканевым банком ГУН ЦИТО им. Н.Н. Приорова. Основное различие между этими материалами состоит в том, что «Алломатрикс-имплант» содержит костный коллаген и костные сГАГ, а «Остеоматрикс», имея в своем составе те же два основных компонента костной ткани, содержит ещё и ГА в природной форме. За счет сохранной архитектоники ГА и коллагена, наличие биологической активности сГАГ материал обладает выраженными механическими и остеоиндуктивными свойствами. Они выпускаются в форме блоков и гранул.

Для вышеуказанных материалов аналогов нет, хотя для сравнения можно привести такие материалы, как Allograft фирмы SeraMed, USA (деминерализованная кость человека в виде частиц различного размера), AlloGro компании AlloSource, USA (деминерализованная кость человека в виде костной «крошки» с доказанной остеоиндуктивной активностью) и CapSet фирмы LifeCore, USA (деминерализованная кость человека в композиции с сульфатом кальция).

Существенными отличиями этих материалов является то, что все они не сохраняют структурно-тканевую организацию кости, содержат множество антигенных факторов и сГАГ в них слабо доступны для клеток.

Таким образом, фирмой ООО «КОНЕКТБИОФАРМ» на настоящий момент разработаны современные технологии получения основных компонентов соединительной ткани, что способствует дальнейшему развитию нового направления в медицине и биологии тканевой инженерии.

Другую важнейшую группу биологически активных костных имплантатов составляет гидроксиапатит и содержащие его препараты. Известно, что прочность кости связана с наличием в её составе ГА. Однако при изготовлении многих пластических материалов из костной ткани ГА обычно удаляют. Это делается для того, чтобы после имплантации органический матрикс кости был максимально доступен для процессов ремоделирования и формирования костной ткани реципиента. С другой стороны, если готовят материалы из природного ГА то они, как правило, достаточно хрупки и их прочностные характеристики значительно уступают нативной кости. Следовательно, прочность костной ткани зависит в первую очередь от структурного взаимодействия коллагена и ГА [10].

Так, ЗАО «Полистом» реализует гидроксиапол и его композиции с коллагеном, в частности колапол КП-3. Аналогичные материалы в виде гранул, пластик и геля выпускает фирма «Интермедапатит».

Большинство используемых остеопластических материалов для оптимизации остеогенеза, наряду с хорошей эффективностью применения, имеют большое количество недостатков.

Можно перечислить основные качества, которыми должен обладать идеальный остеопластический материал:

- 1) хорошая переносимость тканями и отсутствие нежелательных реакций;
- 2) пористость, что обеспечивает возможность миграции сосудов и клеток, способствующих образованию и формированию *de novo* образованной ткани;
- 3) биодegradация, что предотвращает потерю механической прочности или инфицирования материала после образования костной ткани;
- 4) возможность стерилизации без изменения качеств;
- 5) доступность и низкая цена.

Для ускорения процессов остеоинтеграции в последние годы стали использовать остеопластический материал, заселенный мезенхимальными стволовыми клетками (МСК). Проведение исследований по использованию стволовых мезенхимальных клеток при лечении заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата затруднено жесткими правовыми рамками. Эксперименты *IN VITRO* по использованию мезенхимальных стволовых клеток показали, что они обладают большим потенциалом для лечения дефектов тканей. Последние данные убедительно доказывают, что МСК могут с успехом применяться в оперативной ортопедии и травматологии, особенно для лечения костных дефектов. К сожалению, по-прежнему существует огромный разрыв между множеством данных исследований на животных и клиническими испытаниями.

Открытое моноцентрированное контролируемое исследование проводилось и в ФГУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Росздрава» совместно с Санкт-Петербургским Государственным Медицинским Университетом им. академика И.П. Павлова и ООО «Транс-Технологии», Санкт-Петербург, Россия. В данном исследовании для замещения ограниченных костных дефектов применялась костная пластика деминерализованными костными трансплантатами, заселенными аутологичными мезенхимными стволовыми клетками (МСК). Исследование утверждено Ученым советом и разрешено Этическим комитетом РНИИТО им. Р.Р. Вредена. Таким образом, данный метод перспективен для дальнейшего изучения и клинического использования.

В последнее время активно разрабатывается и **IV технологический уровень**, характеризующийся созданием синтетических биокomпозиционных материалов на базе современных технологий. К последним относятся стерилитографическое копирование тканей [16], технологии создания 3-мерных имплантатов [15, 18], жидкостно-распределительное моделирование [21] и фазовоизменяющее создание имплантатов [19]. Соединение этих методов позволяет с высокой точностью копировать тканевые объекты и создавать материалы с четко определенными размерами, геометрией и распределением пор, а так же полностью воспроизводить архитектуру organного участка и его внутренних каналов в создаваемом имплантате.

Наша научная работа проводится с IV технологическим уровнем, который основывается на синтетическом биокomпозиционном материале на основе аутологичных МСК в виде сфероидов, изготавливаемых по системе CAD-CAM; созданием из него биокomпозиций на основе сфероидов с протеканием в них процессов остеогенеза и ангиогенеза и выходом на V технологический уровень создания кости по генотипу. Целью является создание объекта для устранения дефекта и деформации кости в виде 3D композиции по системе CAD-CAM и заселением её аутологичными МСК в виде сфероидов, что дает возможность называть этот биологический материал по генотипическому признаку собственной костью, соответствующего больного.

Для реализации поставленной цели необходимо изучить формирование остеопластического процесса регенерации кости, поэтому необходимо создать биологическую модель по генотипическому и фенотипическому типу больного, устраняющей дефект и деформацию кости по её антропометрическим данным; создать искусственную кость, приближающуюся по своим характеристикам к «золотому стандарту» собственной кости из нерезорбирующегося остеопластического материала, заселенного аутологичными МСК; определить критерии

выбора материала для создания 3D композиций и заселения аутологичных МСК; определение типа аутологичных клеток для заселения на носитель.

Насыщенный материал стволовыми клетками или группами клеток (сфероидами), как показали эксперименты IN VITRO, формируют собственную систему микроциркуляторного русла. А наличие аутоиммунных МСК самого пациента в искусственном материале говорит о том, что по данной кости по генетическому и фенотипическому типу принадлежит этому пациенту. Такие структурные пластические процессы начинаются с 5—7 суток, а процессы остеointegrации начинаются практически с момента фиксации сфероидов на поверхности остеопластического материала [8].

В НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН проведено доклиническое исследование эффективности и безопасности остеопластического материала chronOSTM, в ходе которого выявлены существенные преимущества этого материала перед другими остеопластическими материалами, используемыми в настоящее время в стоматологии.

Остеопластический материал с торговой маркой chronOSTM появился в 1999 г. Основой материала является β -Трикальций фосфат, который имеет пористую структуру и представляет собой систему сообщающихся ячеек. В ячейки активно мигрируют сосуды, клетки окружающих тканей. В ячейках формируется *de novo* образованная костная ткань, а кальциевый матрикс резорбируется за счет деятельности гигантских многоядерных клеток.

В качестве тест-системы были использованы крысы CD в возрасте 16 недель, полученные из НПП «Питомник лабораторных животных ФИБХ РАН». Для создания модели остеointegrации на теле и ветви нижней челюсти крысы с применением остеопластического материала chronOSTM (β -Трикальций фосфат) с фиксацией блоков chronOSTM стальной проволочной лигатурой была проведена хирургическая операция на животных. Проведенные эксперименты позволили прийти к следующему заключению:

1. Благодаря ячеистой структуре остеопластического материала chronOSTM уже на 7 сутки гистологического анализа можно было наблюдать миграцию кровеносных сосудов в ячейки chronOSTM, а к 40 суткам во всех ячейках сформировалась сообщающаяся система микроциркуляторного русла.

2. Иммунологическая реакция организма тест-системы на чужеродный агент, которым являлся остеопластический материал chronOSTM, наблюдалась на 7 и 21 сутки, к 40 суткам количество мононуклеаров было резко снижено до единичных клеток.

3. Показана способность остеопластического материала chronOSTM подвергаться резорбции, что в конечном итоге приводит к полному замещению chronOSTM

de novo образованной костной тканью. Было выявлено, что активную роль в этом процессе выполняют гигантские клетки Пирогова—Лангханса. Уже к 7-м суткам была отмечена миграция клеток Пирогова—Лангханса со стороны прилежащей к остеопластическому материалу *chronOS*TM мышечной ткани. Количество клеток Пирогова—Лангханса выражено увеличивалось к 21 и 40 суткам и в каждом случае большее их количество регистрировалось в области *chronOS*TM со стороны прилежащей мышечной ткани.

4. Анализируя морфологическую структуру *de novo* образованной костной ткани с учетом области ее локализации, начиная с 21 суток, мы обнаружили в организме тест-системы три независимых источника остеогенеза.

5. Основным источником клеток, обладающих остеогенным потенциалом, явились низкодифференцированные фибробластоподобные клетки, которые наблюдались уже на 7 сутки гистологического анализа со стороны прилежащей к остеопластическому материалу *chronOS*TM мышечной ткани. На более поздние сроки гистологического анализа низкодифференцированные фибробластоподобные клетки активно мигрируют и заполняют ячейки *chronOS*TM, в которых отмечалась дифференцировка этих клеток в остеобласты, образующих костный матрикс. Следует отметить, что уже на 21 сутки гистологического анализа в отдельных ячейках *chronOS*TM наблюдалась *de novo* образованная молодая ретикулофиброзная костная ткань. А к 40 суткам отмечалась морфологическая перестройка структуры ретикулофиброзной костной ткани в более зрелую пластинчатую кость. Вероятно, остеопластический материал *chronOS*TM, обладая физико-химическими свойствами, идентичными костной ткани, способствует миграции низкодифференцированных клеток и обеспечивает их дифференцировку в остеобласты.

6. Другим источником клеток, обладающих остеогенным потенциалом, являются клетки надкостницы костного ложа. Уже на 21 и 40 сутки гистологического анализа наблюдались участки *de novo* образованной ретикулофиброзной костной ткани со стороны костного ложа. На 120 сутки, в большей части ячеек *chronOS*TM со стороны костного ложа отмечалась более зрелая пластинчатая *de novo* образованная кость.

7. Также были отмечены в ячейках остеопластического материала *chronOS*TM участки *de novo* образованной ретикулофиброзной костной ткани по морфологическим признакам не имеющих отношение ни к одному из выше перечисленных источников остеогенеза. Можно предположить, что третьим источником клеток остеогенеза являются малодифференцированные периваскулярные клетки.

8. Результаты гистологического анализа на 120 сутки позволили регистрировать факт, что большая часть площади остеопластического материала

*chronOS*TM заместились *de novo* костной тканью, имеющей структуру зрелой пластинчатой кости.

9. Важно отметить, что во всех случаях на 120 сутки в *de novo* образованной кости сформировались участки красного костного мозга, из чего следует, что *de novo* образованная костная ткань обладает не только опорной функцией, но также является органом кроветворения.

10. Нами также был отмечен факт, в случае, если контакт между остеопластическим материалом и костным ложем недостаточно плотный и или в области контакта недостаточное кровоснабжение, то остеохондрогенные клетки надкостницы дифференцируются в хондробласты, итогом чего является формирование гиалинового хряща. Поэтому важно во время трансплантации, прежде, обеспечить хороший контакт остеопластического материала *chronOS*TM с костным ложем.

11. Результаты гистологического анализа на разных сроках остеointegrации показали, что остеопластический материал *chronOS*TM обладает рядом преимуществ, позволяющих обеспечить этому материалу приоритет перед другими остеопластическими материалами.

Однако использование этого материала в травматологии и ортопедии, по нашему мнению, не всегда возможно в связи с его резорбируемостью. Основной задачей при реконструкции любой кости является то, что она должна быть восстановлена по анатомическому и физиологическому соответствию, особенно в местах диастаза. В связи с чем предполагается дальнейшее изучение процесса остеointegrации с использованием нерезорбируемого остеопластического материала с заселением его аутологичными МСК.

Учитывая совокупность биологических критериев предполагается получить кость, состоящую из кальция фосфата, гидроксиапатита или других материалов, заселенных сфероидными из МСК, которая фактически будет являться собственной костью, т.е. «золотым стандартом» трансплантологии за исключением важного аспекта: она не резорбируется, тем самым позволяет сохранить все свойства собственной кости и постоянную геометрию.

Изучение механизмов репаративного остеогенеза, являющегося ключевой теоретической проблемой клиники травматологии и ортопедии, в течение последних десятилетий находится в центре внимания специалистов различного профиля. За этот период, в качестве потенциальных стимуляторов остеогенеза, были испытаны сотни биологически активных препаратов и факторов.

Благодаря использованию новейших биохимических и биофизических методик, предложен ряд аргументированных механизмов, детальное изучение которых позволит раскрыть интимные стороны биохимии и физической химии процесса минерализации. Интерес к данному вопросу обусловлен как необходимостью познания ее закономерностей, так и возможностью влиять на механизмы ее регуляции.

Список литературы

1. **Волошин В.П., Мартыненко Д.В., Лекишвили М.В.** Способ лечения вертлужной впадины. 2004; Патент РФ: 2289339.
2. **Денисов-Никольский Ю.И., Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Матвейчук И.В.** Актуальные проблемы теоретической и клинической остеоартрологии. — М., 2005.
3. **Корж А.А.** Репаративная регенерация кости / А.А. Корж, А.М. Белоус, Е.Я. Панков. — М.: Медицина, 1972. — 232 с.
4. **Корж Н.А., Романенко К.К., Горидова Л.Д.** Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Нарушение регенерации (Сообщение 2). Ортопед. Травматология. — 2006. — 1. — С. 84-90. Медицина сьогодні і завтра.
5. **Лаврищева Г.И.** Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко. — М.: Медицина, 1996. — 208 с.
6. **Лекишвили М.В.** Технологии изготовления костного пластического материала для применения в восстановительной хирургии: Дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 2005.
7. **Лекишвили М.В., Родионова С.С., Ильина В.К.** и др. Основные свойства деминерализованных аллоимплантатов, изготавливаемых в тканевом банке ЦИТО // Вестник травматологии и ортопедии. — 2007. — 3. — С. 80-86.
8. **Орлов А.А., Ипполитов В.П., Сабурова И.Н., Репин В.С.** и др. Экспериментальное моделирование 3-D заданного остеогенеза костной ткани на базе аутологичных культур плюрипотентных мезенхимальных стромальных клеток крыс и остеопластических материалов для устранения дефектов кости // Маэстро стоматологии. — 2008. — 1(27). — С. 6-12.
9. **Панасюк А.Ф., Ларионов Е.В.** Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани // Науч.-практ. Ревматология. — 2000. — 2. — С. 46-55.
10. **Панасюк А.Ф., Лекишвили М.В., Ларионов Е.В.** и др. Биоматериалы для восстановления костных дефектов на основе костных аллоколлагена, гидроксиапатита и сульфатированных гликозаминогликанов. Мат. II Всероссийского симп. с межд. уч.: «Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии». — Самара, 2004. — С. 43-44.
11. **Серов В.В., Шехтер А.Б.** Соединительная ткань. — М.: Медицина; 1981. — С. 103-122.
12. **Снетков А.И., Лекишвили М.В., Касымов И.А.** и др. Использование пластического материала «Перфост» в клинике детской костной патологии // Вестник травматологии и ортопедии. — 2003. — 4. — С. 74-79.
13. **Ткаченко С.С., Руцкий В.В.** Электростимуляция остеорепарации. — М.: Медицина, 1989. — 208 с.
14. **Щепкина Е.А., Кругляков П.В., Соломин Л.Н.** и др. Трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на деминерализованном костном матриксе при пластике ложных суставов и костных дефектов. Мат. III Всероссийского симп. с межд. уч.: «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии». — М., 2007. — С. 113.
15. **Bredt J.F., Sach E., Brancazio D.** et al. Three dimensional printing sistem.1998; US Patent: 5807437.
16. **Hull C.** Method for production of three-dimensional objects by stereolithography. 1990; US Patent: 4929402.
17. **Ioannis V. Yannas.** Tissue And Organ Regeneration In Adults. Pub. Date: November 2010; Springer-Verlag New York, LLC.
18. **Landers R., Pfister A., Hubner U.** et al. Fabrication of soft tissue engineering scaffolds by means of rapid prototyping techniques // J. Mater. Sci. — 2002. — 37. — P. 3107-3116.
19. **Sachlos E., Czernuszka J.T.** Making tissue engineering scaffolds work. Review on the application of solid free-form fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds // Europ. Cells Materials. — 2003. — 5. — P. 29-40.
20. **Salai M., Brosh T., Keller N.** et al. The effects of prolonged cryopreservation on the biomechanical properties of bone allografts: A microbiological, histological and mechanical study // Cell and Tissue Banking. — 2000. — 1. — P. 69-73.
21. **Taboas J.M., Maddox R.D., Krebsbach P.H., Hollister S.J.** Indirect solid free form fabrication of local and global porous, biomimetic and composite 3D polymer-ceramic scaffolds // Biomaterials. — 2003. — 24. — P. 181-194.
22. **Vacanti J.P., Langer R., Upton J., Marler J.J.** Transplantation of cells in matrices for tissue regeneration // Adv. Drug Deliv. Rev. — 1998. — Aug. 3. — 33(1-2). — P. 165-182.

Поступила 15.02.13

Сведения об авторах:

Боровков Валентин Николаевич, д-р мед. наук, зав. 1-м травматологическим отделением ГБУЗ «ГКБ №71 ДЗМ», вед. науч. сотр. лаб. трансляционной медицины ФГУЗ НИИОПП РАМН

Еремин Александр Викторович, ординатор 1-го травматологического отделения ГБУЗ «ГКБ №71 ДЗМ»

Орлов Андрей Алексеевич, д-р мед. наук, зав. лаб. трансляционной медицины, вед. науч. сотр. ФГБУ НИИОПП РАМН

Сабурова Ирина Николаевна, д-р биол. наук, зав. лаб. клеточной биологии и патологии развития ФГБУ НИИОПП РАМН