УДК 57.085.23

КОЛЛАГЕН-ГИДРОКСИАПАТИТОВЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Александрова С.А.
Институт цитологии РАН

COLLAGEN-HYDROXYAPATITE COMPOSITES FOR BONE TISSUE REGENERATION

Aleksandrova S.A.
Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences

Аннотация

Восстановление костной ткани при дефектах критического размера остаётся одной из центральных проблем ортопедии, травматологии и челюстно-лицевой хирургии. Несмотря на разнообразие доступных костнозамещающих материалов продолжается поиск оптимальных решений. Биомиметические коллаген-гидроксиапатитовые (КГА) композиты представляют собой перспективное направление благодаря сочетанию высокой биосовместимости, остеокондуктивности и широким возможностям для функционализации. В настоящем обзоре прослежена эволюция КГА- матриксов от первых попыток комбинирования коллагена и гидроксиапатита до современных наноструктурированных биогибридных систем с ионным допированием и контролируемой биорезорбцией.

Ключевые слова: коллаген I типа, наногидроксиапатит, коллаген-гидроксиапатитовый композит, костная регенерация, биомиметика, остеоиндукция, биогибридный скаффолд

Abstract

Bone defect regeneration of critical sizes remains a pivotal challenge in orthopedics, traumatology, and maxillofacial surgery. Despite the diversity of available bone-grafting materials, the search for optimal scaffold solutions continues. Biomimetic collagen-hydroxyapatite (Col/HAp) composites, mimicking the native bone niche, represent a highly promising strategy due to their synergistic combination of biocompatibility, osteoconductivity, and versatile functionalization potential. This review outlines the evolutionary timeline of Col/HAp matrices, tracking their transition from baseline mechanical blends to sophisticated, nanostructured biohybrid systems enhanced by ionic doping and controlled bioresorption kinetics.

Keywords: type I collagen, nanohydroxyapatite, collagen-hydroxyapatite composite, bone regeneration, biomimetics, osteoinduction, biohybrid scaffold

Ссылка для цитирования: Александрова С.А. Коллаген-гидроксиапатитовые материалы для восстановления костной ткани // Бюллетень инновационных технологий. – 2026. – Т. 10. – № 4 (40). – С. 63-68. – EDN BIXKQX.

Введение

Реконструкция костных дефектов критического размера, возникающих вследствие тяжелых травм, онкологических резекций, инфекционных процессов или системных нарушений регенерации (таких как остеопороз и аваскулярный некроз), невозможна без применения костнопластических материалов. Аутотрансплантаты, несмотря на статус «золотого стандарта», существенно ограничены в доступном объеме, а их забор сопряжен с дополнительной хирургической травмой и стойким болевым синдромом в донорской зоне. В свою очередь, алло- и ксеногенные имплантаты несут в себе риски иммунного отторжения и трансмиссии инфекционных агентов. Альтернативные синтетические материалы, как правило, обеспечивают лишь пассивную остеокондуктивность, но при этом обладают высокой хрупкостью и полностью лишены остеоиндуктивных свойств [1].

В связи с этим в мировой практике продолжается непрерывный поиск и разработка новых поколений костных заменителей. Идеальный остеопластический матрикс должен воспроизводить нативную архитектуру кости - естественного двухфазного композита, состоящего из волокнистой органической матрицы (преимущественно коллагена I типа) и неорганической фазы (нанокристаллов гидроксиапатита) [2]. Данная биомиметическая концепция легла в основу создания коллаген-гидроксиапатитовых (КГА) композитов, способных эффективно симулировать свойства костного микроокружения.

Химический состав костной ткани. Костная ткань представляет собой уникальный биомиметический композит, в котором неорганическая (минеральная) и органическая фазы находятся в тесном структурно-функциональном единстве. Данный синергизм обеспечивает костной архитектуре уникальные физико-механические свойства: минеральный компонент отвечает за твердость и устойчивость к сжимающим нагрузкам, в то время как органический матрикс определяет упругость, вязкость и сопротивление растяжению. В сухом остатке межклеточное вещество (матрикс) кости распределено в соотношении

примерно 70 мас. % неорганической и 30 мас. % органической составляющих.

Органический матрикс занимает преобладающий объем ткани, формируя гибкий пластичный каркас. Более 90 % этой фазы представлено фибриллами коллагена I типа. Остальная часть приходится на неколлагеновые белки (остеонектин, остеопонтин, остеокальцин, костные сиалопротеины, морфогенетические белки кости), а также гликозаминогликаны (хондроитинсульфат, кератансульфат, гиалуроновую кислоту), которые выполняют регуляторную и трофическую функции.

Будучи ключевым структурообразующим элементом, коллаген определяет пространственную организацию кости и её механическую прочность. В процессе минерализации КГА-систем коллагеновые волокна приобретают выраженную биоактивность и остеокондуктивные свойства, критически важные для направленной регенерации. Кроме того, нативная белковая матрица служит естественной платформой для адгезии и пролиферации мультипотентных стволовых клеток, активно индуцирует их остеогенную дифференцировку и одновременно ингибирует активность остеокластов, предотвращая преждевременную резорбцию формирующегося регенерата [3].

Коллаген I типа. В тканевой инженерии коллаген I типа применяется в различных фазовых и структурно-механических состояниях. Наибольшее распространение получили коллагеновые гидрогели. Благодаря высокой скорости биодеградации, способности формировать трехмерное микроокружение (сходное с нативной матрицей) и превосходной адаптивности к геометрии тканевого дефекта, они служат эффективными носителями для клеточных культур. Однако клиническое использование чистых гелей существенно ограничено их неудовлетворительными прочностными характеристиками и высокой скоростью ферментативного гидролиза in vivo [4].

Для преодоления этих недостатков, помимо гидрогелевых систем, активно применяются твердофазные производные коллагена: лиофилизированные пористые скаффолды, электроформованные (электроспиннинговые) волокна, а также химически сшитые пленки и композитные мембраны. Подобные трехмерные структуры обладают повышенной механической стабильностью и контролируемой кинетикой резорбции, что делает их применимыми для реконструкции фрагментов скелета, подверженных умеренным осевым и функциональным нагрузкам [5].

Неорганическая фаза. Гидроксиапатит. Минеральный компонент костной ткани представлен преимущественно нанокристаллическим гидроксиапатитом (ГА) состава $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, а также незначительным количеством лабильного аморфного фосфата кальция Ca3(PO4)2·xH2O. Основными химическими элементами этой фазы являются кальций (~36–40 мас. %) и фосфор (~15–17 мас. %). Помимо них, в кристаллическую решетку ГА интегрирован широкий спектр биологически активных катионов и анионов, выполняющих регуляторные функции в процессах метаболизма и остеогенеза. В макроколичествах в костной ткани присутствуют магний (Mg2+) – до 0,6% в кости, натрий (Na^+) – до 1%, калий (K+), стронций (Sr2+) и барий (Ba2+), а также микроэлементы: цинк (Zn), медь (Cu), марганец (Mn), бор (B), хром (Cr), кобальт (Co), кремний (Si), фтор (F) и даже алюминий (Al) и свинец (Pb) – в следовых количествах. Дисбаланс или замещение этих ионов в процессе ремоделирования скелета способны индуцировать тяжелые системные патологии и метаболические нарушения [6].

Благодаря высокой биосовместимости и выраженной остеокондуктивности, ГА признан одним из наиболее предпочтительных биоматериалов для инженерии костной ткани [7]. Вектор современных технологических разработок направлен на получение синтетических аналогов ГА с контролируемой мультимасштабной пористостью, наноразмерной морфологией кристаллов и катион-анионным допированием, что позволяет регулировать кинетику их биорезорбции и локально активировать остеогенез.

Тем не менее изолированное применение каждого из компонентов имеет существенные ограничения. Плотная индивидуальная ГА-керамика, обладая модулем упругости, близким к кортикальной кости, характеризуется высокой хрупкостью, низкой трещиностойкостью и крайне медленной резорбцией in vivo. Напротив, чистые биоразлагаемые полимерные скаффолды механически совместимы с трабекулярной (губчатой) костной тканью и обладают управляемой деградацией, но полностью лишены жесткости и структурной стабильности. Комбинирование этих фаз в составе коллаген-гидроксиапатитовых (КГА) композитов позволяет синергетически объединить преимущества полимера и биокерамики, обеспечивая точную адаптацию физико-химических и биологических свойств материала под конкретные клинические задачи.

Первое поколение КГА-композитов (1980–1990-е годы). В конце 1980-х и в 1990-х годах в области костной тканевой инженерии произошел фундаментальный сдвиг парадигмы: исследователи перешли от использования простых инертных имплантатов к проектированию биомиметических материалов, воспроизводящих естественную архитектонику кости. В основе этой концепции лежало понимание того, что нативная костная ткань является высокоорганизованным природным нанокомпозитом, в котором волокна фибриллярного коллагена I типа (гибкий органический матрикс) тесно интегрированы с нанокристаллами гидроксиапатита (минеральная фаза). Пионерский вклад в разработку и оптимизацию таких систем внесли западные материаловеды, в частности группа У. Бонфилда (W. Bonfield), а

также японские ученые из Национального института материаловедения (NIMS) под руководством М. Кикучи (M. Kikuchi) и Д. Танаки (J. Tanaka).

Профессор Бонфилд сформулировал фундаментальную концепцию «аналога кости» (bone-analogue concept) [8]. В рамках этого подхода его научной группой был создан композиционный материал на основе полиэтилена высокой плотности, армированного частицами синтетического ГА, получивший коммерческое название HAPEX™. Несмотря на то, что в качестве матрицы использовался нерезорбируемый синтетический полимер, данный материал успешно воспроизводил модуль упругости кортикальной кости и демонстрировал высокую остеоинтеграцию, что обеспечило его успешное внедрение в клиническую практику челюстно-лицевой хирургии и отопластики.

Параллельно с этим группа японских исследователей из NIMS совершила технологический прорыв в области синтеза полностью биодеградируемых костных матриксов на основе белков [9]. Ими был впервые предложен и реализован метод биомиметического соосаждения (co-precipitation) из растворов солей кальция, фосфатов и ателоколлагена в контролируемых условиях, максимально приближенных к физиологическим параметрам организма (показателям pH и температуры). В ходе этих экспериментов ученым удалось добиться феномена самоорганизации (self-organization) макромолекул, при котором зарождающиеся нанокристаллы гидроксиапатита ориентировались своей кристаллографической осью строго вдоль продольной оси волокон коллагена, в точности повторяя нативный механизм внутритканевой минерализации скелета. Фундаментальные работы этого периода заложили основу для проектирования современных «умных» скаффолдов, способных индуцировать направленную костную регенерацию.

Контроль пористости, трехмерной микроархитектуры и межмолекулярного сшивания (начало 2000-х годов). После успешного освоения методов наноразмерного синтеза гидроксиапатита на коллагеновых матрицах фокус исследователей сместился с фазового состава на пространственную архитектонику и механическую стабильность скаффолдов. Стала очевидной необходимость формирования высокопористой внутренней структуры (в идеале с открытой сквозной пористостью более 80–90%), обеспечивающей беспрепятственную миграцию остеогенных клеток и последующий ангиогенез. Недостаточный размер пор приводил к инкапсуляции имплантата фиброзной тканью, тогда как избыточный - критически снижал механическую прочность каркаса. Ключевым технологическим решением стала сублимационная сушка (freeze-drying). Метод основан на контролируемом замораживании композитного геля, при котором формирующиеся кристаллы льда выступают в роли порогенов, с их последующей сублимацией в вакууме. Регулируя скорость и температурный градиент кристаллизации, ученые научились задавать оптимальный размер пор в диапазоне от 100 до 400 мкм [10].

Параллельно велся поиск путей преодоления структурной лабильности и высокой скорости биодеградации коллагена I типа. Под воздействием физиологических сред in vivo немодифицированные коллагеновые губки подвергались ферментативному гидролизу в течение нескольких суток, не успевая выполнить каркасную функцию. Внедрение методов физического и химического сшивания (кросслинкинга) позволило не только программировать кинетику резорбции матрикса in vivo, синхронизируя ее с темпами новообразования костной ткани, но и существенно повысить модуль упругости трехмерных каркасов. Физическая модификация включает УФ-облучение, а также дегидротермическую обработку (DHT) в глубоком вакууме при температурах 100–120 °C, индуцирующую образование межцепочечных амидных связей. Химическое сшивание реализуется с использованием глутарового альдегида, генипина или водорастворимого карбодиимида (EDC/NHS). Система EDC/NHS признана «золотым стандартом» биоконъюгации, так как, в отличие от альдегидных агентов, она не встраивается в структуру полимера и не оставляет токсичных побочных продуктов в матриксе [11].

Функционализация биомолекулами, внедрение факторов роста и клеточных систем (конец 2000-х - начало 2010-х годов). В этот период исследователи столкнулись с ограничением пассивной остеокондукции: при критических размерах дефектов миграция собственных клеток пациента вглубь имплантируемого матрикса происходила неэффективно. Возникла необходимость придать скаффолдам выраженные остеоиндуктивные свойства - способность активно индуцировать дифференцировку регионарных стволовых клеток в остеобласты. Ключевым технологическим трендом стало использование КГА-матриксов в качестве систем контролируемой локальной доставки терапевтических агентов. Каркасы начали насыщать рекомбинантными человеческими факторами роста, в частности костными морфогенетическими белками (rhBMP-2, rhBMP-7) для стимуляции остеогенеза и фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) для ускорения неоваскуляризации глубоких слоев имплантата [12].

Однако простая поверхностная адсорбция (пропитка) макромолекул приводила к их «лавинообразному вымыванию» (burst release) в первые часы после операции, что не только нивелировало терапевтический эффект, но и вызывало локальные побочные реакции, включая выраженное воспаление и отек. Для стабилизации белков ученые начали использовать наночастицы гидроксиапатита в качестве естественных ионообменных центров [13]. За счет электростатических взаимодействий нано-ГА прочно удерживал молекулы факторов роста, обеспечивая их пролонгированное и строго контролируемое высвобождение в течение нескольких недель.

Параллельно с этим активно развивалось направление клеточной инженерии in vitro, предполагающее предварительное заселение пористых каркасов мультипотентными мезенхимальными стволовыми клетками (ММСК) костного мозга или жировой ткани перед их последующей трансплантацией [14, 15].

Технологии 3D-биопринтинга и аддитивного производства (середина 2010-х годов). Несмотря на то, что традиционные методы (в частности, лиофилизация) позволяли получать изотропную пористую структуру, они не обеспечивали точного воспроизведения сложной внешней анатомической формы кости конкретного пациента и строгого контроля внутренней геометрии каналов. Внедрение аддитивных технологий в середине 2010-х годов ознаменовало переход к эпохе персонализированной костной инженерии.

Главным прорывом на этом этапе стал отказ от формования готовых губок в пользу разработки гидрогелевых биочернил (bioinks) на основе смеси растворимого коллагена и нанодисперсного гидроксиапатита. Новые подходы позволили прецизионно настраивать реологические свойства композиционных систем. Оптимальные биочернила должны были обладать выраженным сдвиговым разжижением (shear-thinning) - способностью легко течь через тонкую дюзу экструдера под действием давления и мгновенно восстанавливать высокую вязкость (удерживать форму филамента) сразу после выхода из иглы [16].

Параллельно решалась задача поиска нетоксичных систем полимеризации, совместимых с инкапсулированными клеточными культурами. Для фиксации напечатанной 3D-структуры требовались методы мгновенного отверждения, не снижающие жизнеспособность клеток в процессе экструзии. Модификация белковой матрицы фоточувствительными функциональными группами открыла возможности для высокоточной пространственной укладки нитей с одновременным сохранением жизнеспособности инкапсулированных клеточных сфероидов или ММСК. В практику стали активно внедряться методы фотополимеризации под воздействием ультрафиолетового или видимого света. Наиболее востребованным решением стала химическая модификация белков до метакрилированного коллагена или желатина (Col-MA/Gel-MA) в сочетании с биосовместимыми фотоинициаторами LAP или Irgacure 2959 [17].

Интеграция аддитивного подхода и методов лучевой диагностики позволила осуществлять полноценный 3D-биопринтинг - послойное формирование индивидуальных имплантатов по данным компьютерной томографии (КТ) пациента с прецизионно заданной топографией внутренних пор. Это обеспечило возможность строгого программирования внутренней архитектоники каркаса, включая создание непрерывных градиентных каналов для направленного прорастания магистральных сосудов и ускоренной остеоинтеграции.

4D-биомиметика, мультиматериальные платформы и ионное допирование (конец 2010-х - настоящее время). Современный этап развития КГА-скаффолдов знаменует собой полный отказ от концепции изотропного однородного материала. Поскольку нативная кость глубоко анизотропна и сочетает в себе плотный кортикальный слой, трабекулярную зону и участки градиентного перехода в суставной хрящ, вектор актуальных исследований сместился в сторону воспроизведения этой структурной сложности в пространстве и времени. Технологический прогресс в данной области реализуется в рамках нескольких взаимосвязанных стратегий.

Классический высокочистый гидроксиапатит уступает место мультидопированным аналогам. В его кристаллическую решетку изоморфно внедряют следовые количества катионов, выступающих в роли биологических триггеров остеогенеза. Так, допирование магнием (Mg^{2+}) и стронцием (Sr^{2+}) направлено на форсирование пролиферации остеобластов. Модификация медью (Cu^{2+}) и кобальтом (Co^{2+}) активирует ангиогенез за счет симуляции гипоксического сигнального пути (HIF-1α), а включение цинка (Zn^{2+}) и серебра (Ag^{+}) обеспечивает пролонгированный антибактериальный эффект матрикса [6].

Гомогенные системы замещаются функционально-градиентными мультиматериальными скаффолдами, воссоздающими зональную анатомию остеохондральных сегментов. Их ключевая задача - формирование бесшовного перехода от упругого бессосудистого хряща к минерализованной субхондральной кости, что полностью решает проблему деламинации (расслоения) импланта на межфазной границе. Это достигается созданием монолитных каркасов с непрерывным контролируемым изменением концентрации ГА: от минимальных значений в хондральной зоне до максимальных - в костном основании [18].

Концепция 4D-биопринтинга позволила обеспечить адаптивный отклик имплантируемой конструкции на динамические биомеханические и биохимические стимулы микроокружения in vivo. В рамках этой концепции под «четвертым измерением» понимается не только пространственное изменение формы (shape-morphing) под воздействием внешних факторов (например, сжатие жесткого полимерного каркаса из поликапролактона для микрохирургического введения и его последующее расправление от тепла тела), но и функциональное созревание клеточного конструкта во времени. При этом КГА-композит выступает в роли активного хроно-детерминированного участника регенерации [19].

Высокая биомиметичность КГА-матрицы запускает автономную дифференцировку инкапсулированных стволовых клеток (ММСК) в остеогенном направлении без избыточного введения

экзогенных факторов роста. По мере постепенного расщепления коллагеновой основы клеточными металлопротеиназами происходит контролируемое высвобождение наночастиц ГА. Это локально насыщает среду ионами кальция и фосфора, индуцируя обызвествление формирующегося de novo матрикса. Интеграция ГА в коллагеновые и фибриновые гидрогели не только оптимизирует их реологический профиль (обеспечивая удержание формы филамента при экструзии), но и резко повышает адгезию и выживаемость клеток в постпечатный период.

Поскольку мягкие гидрогели лишены выраженного эффекта памяти формы, КГА-композиты все чаще применяются в качестве биоактивных покрытий на несущих полимерных каркасах. Подобный синергизм гарантирует немедленный биологический отклик, ускоренный ангиогенез и полноценную интеграцию биоинженерного графта в костное ложе [20].

Заключение

Эволюция коллаген-гидроксиапатитовых (КГА) композитов за последние четыре десятилетия наглядно демонстрирует вектор в регенеративной медицине от разработки пассивных остеокондуктивных матриксов исследователи перешли к проектированию высокотехнологичных «умных» биогибридных платформ. Современное направление развития КГА-систем сфокусировано на переходе от простого механического замещения дефектов к индукции полноценного и синхронного гистогенеза in vivo. Это требует глубокого понимания фундаментальных структурно-функциональных связей внутри естественной костной ниши и точного управления поведением клеточных систем во времени и пространстве.

Анализ пройденного технологического пути позволяет утверждать, что наибольшим регенеративным потенциалом обладают мультиматериальные функционально-градиентные скаффолды. Синергетическое сочетание нативного или химически модифицированного коллагена (Col-MA/Gel-MA) и наноструктурированного мультидопированного гидроксиапатита обеспечивает не только оптимальный реологический профиль биочернил, но и физиологичное микромеханическое окружение для инкапсулированных клеток. Внедрение биосовместимых методов физико-химического сшивания (в частности, систем EDC/NHS и фотополимеризации с инициаторами LAP/Irgacure) позволило успешно программировать кинетику биорезорбции матрикса без риска цитотоксических эффектов. Благодаря этому современные КГА-платформы способны запускать таргетную остеогенную дифференцировку стволовых клеток и направленный ангиогенез за счет внутренней биоактивности и ионных триггеров (Mg, Sr, Cu), минимизируя необходимость применения дорогостоящих и небезопасных экзогенных факторов роста вроде rhBMP-2.

Успешный трансфер этих фундаментальных концепций наглядно подтверждается современным состоянием профильного рынка медицинских изделий. На глобальном и российском рынках КГА-материалы сегодня представлены широким спектром коммерческих линеек: от классических остеокондуктивных губчатых композитов, пластин и инъекционных гелей (КоллапАн, Колапол, bioOST) до сложнейших многослойных остеохондральных матриксов (Maioregen) и жестких биорезорбируемых структур (Agili-C).

Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи, перед исследователями остается ряд нерешенных задач. Дальнейшее развитие данного направления лежит в плоскости персонализированного аддитивного производства и 4D-биопринтинга. Ключевыми задачами на ближайшие годы станут: оптимизация пространственной топографии сквозных пор для ускорения васкуляризации крупных имплантатов, отработка прецизионного послойного распределения КГА-композита на полимерах с памятью формы, а также стандартизация отечественных протоколов синтеза светочувствительных биочернил. Решение этих научно-технологических задач позволит сделать индивидуализированные, биологически безопасные и высокоэффективные КГА-скаффолды доступными для широкого внедрения в повседневную практику ортопедии, травматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания FMFU-2026-0012.

Список литературы

1. Valtanen R.S., Yang Y.P., Gurtner G.C., Maloney W.J., Lowenberg D.W. Synthetic and Bone tissue engineering graft substitutes: What is the future? // Injury – 2021. – Suppl 2. – P. S72-S77. – doi: 10.1016/j.injury.2020.07.040.

2. Intravaia J.T., Graham T., Kim H.S., Nanda H.S., Kumbar S.G., Nukavarapu S.P. Smart Orthopedic Biomaterials and Implants // Curr Opin Biomed Eng. – 2023. – P. 100439. – doi: 10.1016/j.cobme.2022.100439.

3. Frantz C., Stewart K.M., Weaver V.M. The extracellular matrix at a glance // J. Cell Sci. – 2010. – Vol. 123 (Pt 24). – P. 4195-200. – doi: 10.1242/jcs.023820.

4. Блинова М. И., Юдинцева Н. М., Александер-Синклер Э. И. и др. Эквивалент дермальный ЭД. Разработка и практика применения: Монография. – СПб.: Издательско-полиграфическая ассоциация высших учебных заведений, 2022. – 270 с.

5. 5 Кириллова И.А. Анатомо-функциональные свойства кости как основа создания костно-пластических материалов для травматологии и ортопедии. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2019. – 256 с.

6. Фадеева И. В. Материалы из катион- и анион-замещенных фосфатов кальция для медицины. – Москва, 2024. – 217 с.

7. Hou X., Zhang L., Zhou Z., Luo X., Wang T., Zhao X., Lu B., Chen F., Zheng L. Calcium Phosphate-Based Biomaterials for Bone Repair // J.

Funct. Biomater. – 2022. – Vol.13(4). – P.187. – doi: 10.3390/jfb13040187.

8. Bonfield W., Grynpas M.D., Tully A.E., Bowman J., Abram J. Hydroxyapatite reinforced polyethylene - a mechanically compatible implant material for bone replacement // Biomaterials. – 1981. – Vol. 3. – P. 185-6. – doi: 10.1016/0142-9612(81)90050-8.

9. Kikuchi M., Tanaka J. Preparation of Hydroxyapatite/Collagen Composites Using Biomimetic Process and their Biocompatibility // MRS Online Proceedings Library. – 1999. – Vol. 599(1) – P. 51–53.

10. Schoof H., Apel J., Heschel I., Rau G. Control of pore structure and size in freeze-dried collagen sponges // J. Biomed. Mater. Res – 2001. – Vol. 58(4) – P.352-357. – doi: 10.1002/jbm.1028.11410892.

11. Davidenko N., Schuster C.F., Bax D.V., Raynal N., Farndale R.W., Best S.M., Cameron R.E. Control of crosslinking for tailoring collagen-based scaffolds stability and mechanics // Acta Biomater. – 2015. – Vol. 25 – P.131-142. – doi: 10.1016/j.actbio.2015.07.034.

12. Curtin C.M., Tierney E.G., McSorley K., Cryan S.A., Duffy G.P., O'Brien F.J. Combinatorial gene therapy accelerates bone regeneration: non-viral dual delivery of VEGF and BMP2 in a collagen-nanohydroxyapatite scaffold // Adv Healthc Mater. – 2015. – Vol. 4(2). – P. 223-7. – doi: 10.1002/adhm.201400397.

13. Bose S., Roy M., Bandyopadhyay A. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds // Trends Biotechnol. – 2012. – Vol. 30(10). – P. 546-54. – doi: 10.1016/j.tibtech.2012.07.005.

14. Amini A.R., Laurencin C.T., Nukavarapu S.P. Bone tissue engineering: recent advances and challenges // Crit Rev Biomed Eng. – 2012. – Vol. 40(5). – P.363-408. – doi: 10.1615/critrevbiomedeng.v40.i5.10.

15. Valtanen R.S., Yang Y.P., Gurtner G.C., Maloney W.J., Lowenberg D.W. Synthetic and Bone tissue engineering graft substitutes: What is the future? // Injury. – 2021. – Vol. 52 Suppl 2. – P. S72-S77. – doi: 10.1016/j.injury.2020.07.040.

16. Guo C., Wu J., Zeng Y., Li H. Construction of 3D bioprinting of HAP/collagen scaffold in gelation bath for bone tissue engineering // Regenerative Biomaterials. – 2023. – Vol. 10.– P. rbad067. – doi.org/10.1093/rb/rbad067.

17. Jeong Y.G., Yoo J.J., Lee S.J., Kim M.S. 3D digital light process bioprinting: Cutting-edge platforms for resolution of organ fabrication // Mater Today Bio. – 2024. – No. 29. – P. 101284. – doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101284.

18. Fu J-N., Wang X., Yang M., Chen Y-R., Zhang J-Y., Deng R-H., Zhang Z-N., Yu J-K., Yuan F-Z. Scaffold-Based Tissue Engineering Strategies for Osteochondral Repair // Front. Bioeng. Biotechnol. – 2022. – No 9. – P. 812383. – doi: 10.3389/fbioe.2021.812383.

19. Wan Z., Zhang P., Liu Y., Lv L., Zhou Y. Four-dimensional bioprinting: Current developments and applications in bone tissue engineering // Acta Biomater. – 2020. – No 101. – P. 26-42. – doi: 10.1016/j.actbio.2019.10.038.

20. Zhang X., Yang Y., Yang Z., Ma R., Aimaijiang M., Xu J., Zhang Y., Zhou Y. Four-Dimensional Printing and Shape Memory Materials in Bone Tissue Engineering // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24(1). – P. 814. – doi: 10.3390/ijms24010814.

Поступила в редакцию 23.10.2026

Сведения об авторе:

Александрова Светлана Алексеевна – старший научный сотрудник Лаборатории клеточных технологий Центра клеточных технологий ФГБУН «Институт цитологии» РАН (г. Санкт-Петербург, Россия), кандидат биологических наук, e-mail: alekssvet2205@gmail.com

Электронный научно-практический журнал "**Бюллетень инновационных технологий**" (**ISSN 2520–2839**) является сетевым средством массовой информации регистрационный номер **Эл № ФС77-73203**
по вопросам публикации в Журнале обращайтесь по адресу bitjournal@yandex.ru