

DOI: 10.56871/RBR.2023.19.73.005
УДК 615.46

ХАРАКТЕРИСТИКА ХОНДРОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

© Юрий Алексеевич Новосад¹, Полина Андреевна Першина¹, Марат Сергеевич Асадулаев¹,
Антон Сергеевич Шабунин¹, Ирина Сергеевна Чустрак², Вероника Владимировна Траксова²,
Александра Сергеевна Байдикова², Евгений Владимирович Зиновьев², Сергей Валентинович Виссарионов¹

¹ НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера. 196603, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Парковая ул., 64–68

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Юрий Алексеевич Новосад — научный сотрудник Лаборатории экспериментальной травматологии и ортопедии с виварием имени профессора Г.И. Гайворонского Центра экспериментальной и трансляционной медицины НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера. E-mail: novosad.yur@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-6150-374X SPIN: 3001-1467

Для цитирования: Новосад Ю.А., Першина П.А., Асадулаев М.С., Шабунин А.С., Чустрак И.С., Траксова В.В., Байдикова А.С., Зиновьев Е.В., Виссарионов С.В. Характеристика хондропластических материалов: преимущества и недостатки // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 32–44. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.19.73.005>

Поступила: 12.09.2023

Одобрена: 02.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Введение. Суставной хрящ, ввиду особенностей своего строения и отсутствия активной трофики, не способен к самостоятельной регенерации. Существующие клинические методы восстановления хрящевой ткани имеют множество ограничений, из-за чего разработка тканеинженерных конструкций остается актуальной задачей в области медицины, биологии и материаловедения. **Цель исследования:** провести анализ существующих материалов для хондропластики и выявить их преимущества и недостатки. **Материалы и методы.** Дизайн исследования представлен несистематическим обзором литературы. Поиск данных осуществляли в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary, Google Scholar. Глубина поиска составила 15 лет, большинство работ, включенных в исследование, опубликованы в последние 5 лет. Критерии включения работ: наличие полного текста рукописи, наличие гистологических исследований, статистического анализа данных. Критериями исключения работ считали: поглощающий характер статей одного автора (в анализ включали более позднюю публикацию). **Результаты исследования.** В ходе работы было установлено, что в разработке хондропластических материалов применяются как биологические, так и синтетические полимеры. Биологические полимеры обладают высоким сродством к культурам клеток, при этом не способны выдерживать значительные механические нагрузки. Решением проблемы механической прочности является применение синтетических полимеров. В качестве основной культуры клеток, которая влияет на ускорение восстановления дефекта, используются хондроциты. Активное применение находят также дифференцировочные факторы, в особенности факторы из числа костных морфогенетических белков (ВМР). **Заключение.** И природные биополимеры, и синтетические полимеры имеют как преимущества, так и недостатки, что приводит к необходимости применения разных типов полимеров для обеспечения мимикрических свойств разрабатываемых конструкций. Применение факторов роста, факторов дифференцировки, клеточных культур и биологически активных веществ способствует ускорению процессов регенерации.

Ключевые слова: хондропластика; тканевая инженерия; биологические полимеры; хондроциты.

CHARACTERISTICS OF CHONDROPLASTIC MATERIALS: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

© Yury A. Novosad¹, Polina A. Pershina¹, Marat S. Asadulaev¹, Anton S. Shabunin¹, Irina S. Chustrac²,
Veronika V. Traxova², Alexandra S. Baidicova², Evgeny V. Zinoviev², Sergey V. Vissarionov¹



¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery. Parkovaya St., 64–68, Saint Petersburg, Russian Federation, 196603

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Yuri A. Novosad — Researcher, Laboratory of Experimental Traumatology and Orthopedics named after G.I. Gaivoronsky, H. Turner's National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery. E-mail: novosad.yur@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-6150-374X SPIN: 3001-1467

For citation: Novosad YuA, Pershina PA, Asadulaev MS, Shabunin AS, Chustrac IS, Traxova VV, Baidicova AS, Zinoviev EV, Vissarionov SV. Characteristics of chondroplastic materials: advantages and disadvantages // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):32-44. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.19.73.005>

Received: 12.09.2023

Revised: 02.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Introduction. Articular cartilage, due to the peculiarities of its structure and the lack of active trophism, is not capable of independent regeneration. Existing clinical methods for cartilage tissue restoration have many limitations. The development of tissue-engineered structures remains an urgent task in the fields of medicine, biology, and materials science. **Purpose of the study:** to analyze existing materials for chondroplasty and identify their advantages and disadvantages. **Materials and methods.** The study design was a non-systematic literature review. The data search was carried out in the following databases: PubMed, ScienceDirect, eLibrary, Google Scholar. The search period was 15 years; most of the works included in the study were published in the last 5 years. Criteria for inclusion of works: availability of the full text of the articles, availability of histological studies, availability of statistical data analysis. The exclusion criteria for works were the absorbing nature of articles by one author (a more recent publication was included in the analysis). **Results.** During the work, it was found that both biological and synthetic polymers are used in the development of chondroplastic materials. Biological polymers have a high affinity for cell cultures but are not able to withstand significant mechanical loads. The solution of mechanical strength is the use of synthetic polymers. Chondrocytes are used as the main cell culture that influences the acceleration of defect restoration. Differentiation factors, especially factors from bone morphogenetic proteins group (BMPs), are also actively used. **Conclusion.** Biopolymers and synthetic polymers have both advantages and disadvantages, which leads to the need to use different types of polymers to ensure the mimicry properties of the structures being developed. The use of growth factors, differentiation factors, cell cultures and biologically active substances accelerate regeneration processes.

Key words: chondroplasty; tissue engineering; biological polymers; chondrocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение травматических повреждений и дегенеративных изменений суставных хрящей представляет собой одну из сложных задач в практике врачей — травматологов-ортопедов. Суставной хрящ (СХ) представляет собой уникальную соединительную ткань, имеет решающее значение в сохранении подвижности суставов, снижая механическое трение в сочленениях и обеспечивая амортизацию при передаче нагрузки.

Отсутствие васкуляризации и иннервации, незначительный объем клеток-предшественников и ограниченная пролиферативная способность зрелых хондроцитов обуславливают неспособность хрящевой ткани самостоятельно восстанавливаться. Применяемые методы пересадки хрящевой ткани, а также субхондральной кости имеют множество преимуществ, но при этом обладают негативными чертами, такими как недостаточность материала, иммуногенность, сложная подготовка имплантируемых образцов. Альтернативой могут рассматриваться синтетические и природные биополимеры,

которые лишены указанных недостатков. При этом сложные композиции полимеров в совокупности с клетками — факторами роста и дифференцировки, могут быть использованы для тканевой инженерии хрящевой ткани. Биосовместимость, высокий период резорбции, усиление хондрогенеза и имитация структуры внеклеточного матрикса хрящевой ткани являются основными требованиями к синтетическим трансплантатам хряща.

На данный момент не существует единой классификации повреждения суставного хряща различной локализации. Наиболее распространенными в клинической практике являются классификации, предложенные Outerbridge [60] и Bauer, Jackson [9]. Наиболее всесторонней можно назвать классификацию, предложенную Международным обществом восстановления хряща (ICRS — International Cartilage Repair Society) в 2000 году. В основе каждой из классификаций лежат гистоморфологические изменения суставного хряща, характеризующиеся стадийностью развития или тяжестью повреждения. При описании состояния СХ также принято учитывать размеры дефекта, анатомическую и функциональную локализацию.

Эпидемиологически наиболее значимым заболеванием, приводящим к развитию дегенеративно-дистрофическим изменениям СХ, посвящено множество количество публикаций по тематике «Клиническая медицина». К первопричинам развития остеоартроза, в основе патогенеза которых лежат аутоиммунные процессы, можно отнести ювенильный идиопатический артрит и болезнь Бехтерева, исследователи ссылаются на высокие дозы глюкокортикостероидов в основе терапии подобных состояний, а также изменения состава и количества синовиальной жидкости. Встречались также публикации, посвященные рассекающему остеохондриту мыщелка бедренной кости, или болезни Кёнига [15, 71]. Заболеванием, наиболее часто приводящим к остеоартрозу тазобедренного сустава ввиду формирования многоплоскостных деформаций проксимального отдела бедренной кости и децентрации сустава, считается болезнь Легга–Кальве–Пертеса. Ишемический компонент патогенеза заболевания может быть связан с последующей дегенерацией суставного хряща головки бедренной кости, и исход заболевания в деформирующий артроз неоднократно подтверждался публикациями ряда авторов [56, 62]. Единичные исследования посвящены характерным для детского возраста остеохондропатиям, таким как болезнь Осгуд–Шляттера и болезнь Блаунта, различным типам эпифизарных дисплазий, врожденным и приобретенным деформациям нижней конечности, которые при длительном агрессивном течении способны приводить к инконгруэнтности суставных поверхностей, вследствие чего неравномерно распределенная нагрузка на суставной хрящ приводит к его истончению и дегенеративным изменениям [4].

В работе приведен анализ преимуществ и недостатков наиболее часто применяемых в тканевой инженерии хрящевой ткани материалов. Рассматриваются способы улучшения адгезии и пролиферации клеток, а также применение композиций для нивелирования недостатков рассмотренных скаффолдов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представлен несистематическим обзором литературы. Поиск данных осуществляли в базах данных: PubMed, ScienceDirect, eLibrary, Google Scholar. Глубина поиска составила 15 лет, большинство работ, включенных в исследование, опубликованы в последние 5 лет. Критерии включения работ: наличие полного текста рукописи, гистологических исследований, наличие статистического анализа данных. Критерием исключения работ считали поглощающий характер статей одного автора (в анализ включали более позднюю публикацию).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хрящевая ткань — особый тип соединительной ткани, отличающийся плотным и упругим соединительным межклеточным веществом. Выделяют три типа хрящевой ткани:

- гиалиновый хрящ — прозрачная хрящевая ткань с большим содержанием коллагеновых волокон; формирует суставные поверхности длинных костей, а также края ребер;
- эластический хрящ — желтоватый из-за содержания эластиновых волокон; формирует ушную раковину и хрящи гортани;
- волокнистый хрящ — разновидность гиалинового хряща, содержащий множество пучков коллагеновых волокон; из волокнистого хряща формируются межпозвоночные диски и точки фиксации сухожильно-мышечных волокон к костям.

Суставной хрящ — разновидность гиалинового хряща, который покрывает эпифизы костей и является прослойкой между ними. СХ состоит из коллагеновых волокон с клетками-хондроцитами, которые имеют сферическую форму со средним диаметром 13 мкм [44]. Хондроциты составляют 5–10% объема хряща, при этом их основная роль — формирование внеклеточного матрикса (ВКМ), который состоит из коллагена и протеогликанов. В матриксе содержится также большое количество воды с растворенными ионами натрия, хлора и калия. ВКМ, кроме суставной роли, также является барьером, защищающим хондроциты от повреждений [34].

Суставной хрящ — ткань, полностью лишенная нервных окончаний и сосудистой системы. Питание хондроцитов происходит диффузно из синовиальной жидкости. Отсутствие питания и иннервации не позволяет хрящевой ткани восстанавливаться самостоятельно, поэтому разработка высокоэффективных материалов для пластики суставных поверхностей остается актуальной задачей в медицине [50].

Суставной хрящ, кроме защитной функции для эпифизов костей, также выполняет амортизирующую роль, благодаря наличию синовиальной жидкости и гладкой поверхности снижает трение в суставах при движении, обеспечивая конгруэнтность суставных поверхностей. Тем не менее под действием различных факторов может происходить разрушение СХ.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ХРЯЩЕВОЙ ПЛАСТИКИ

Все вышеуказанные гистологические и морфологические особенности гиалинового хряща, а также множество нозологий, приводящих к его повреждению, подтверждают необходимость разработки материалов, восстанавливающих и восполняющих объем утраченной хрящевой ткани. Материалы для хондропластики — полного или фрагментарного восстановления суставных хрящей в хирургии — можно разделить на биологические (ауто- и алломатериалы, ксеноматериалы, биологически активные молекулы белковой и небелковой природы), искусственные материалы (например, полиэтиленгликоль и полилактид), полученные химическим синтезом, композиционные материалы, то есть сочетание нескольких биологических и/или синтетических материалов.

ТРАНСПЛАНТАТЫ

Говоря про трансплантаты хряща, необходимо в начале классифицировать их на аутологичные (донор является реципиентом ткани), аллогенные трансплантаты (донор и реципиент относятся к одному виду), ксенотрансплантаты (донор и реципиент принадлежат к разным видам).

Аутоотрансплантация. Аутологичная пластика является «золотым стандартом» в регенеративной медицине. Поскольку забор трансплантата происходит из донорского участка непосредственно реципиента, нивелируются многие иммунологические аспекты данного подхода к восстановлению дефектов. В качестве трансплантатов зачастую используют небольшие фрагменты хрящевой ткани или фрагменты костной ткани вместе с покрывающим хрящом [2].

Основным недостатком такого подхода является крайняя ограниченность объема забираемого материала, также следует отметить необходимость дополнительных хирургических вмешательств при проведении аутопсии материала для трансплантата и возникновение болевых ощущений в области забора материала [24]. Тем не менее, по данным И.М. Закирова, Р.Я. Шмигельски (2015), в более чем 70% вмешательств наблюдалось улучшение состояния пациентов [3]. При массивных дефектах хрящевой поверхности возникает проблема недостаточности донорской ткани, ограниченность областей взятия трансплантата. Для решения данной проблемы некоторые группы врачей прибегают к комбинированной пластике с применением аутоотрансплантаций и добавлением различных материалов, в том числе коллагеновых губок, для восполнения объема суставного хряща [5].

Аллоотрансплантация. Иным методом решения сложностей, возникающих при проведении аутоотрансплантации, является использование аллогенных трансплантатов. Хрящевые аллотрансплантаты активно применялись до 2010 года, после чего число публикаций на данную тему снижается. Тем не менее данный способ достаточно изучен. В основном трансплантаты имеют вид фрагментов костной ткани с прилежащим хрящом [51], что обусловлено питанием хряща не только из синовиальной жидкости, но также диффузным методом из субхондральной кости [49].

Начиная с 1981 года аллотрансплантация была внедрена в детскую ортопедическую практику профессором В.Л. Андриановым, предложившим использовать деминерализованный костно-хрящевой аллотрансплантат (ДКХА) кадаверного происхождения для лечения последствий острого гематогенного остеомиелита проксимального отдела бедренной кости, сопровождающихся деструктивным вывихом бедра. Далее в 1992 году С.В. Филатов предложил использование перфорированных ДКХА, после чего методика была подтверждена удовлетворительными функциональными результатами в послеоперационном периоде. Хирургическая техника состоит в формировании сферической поверхности головки бедренной кости при наличии ее выраженной деформации и фиксации трансплантата спонгиозной поверх-

ностью, обращенной к вертлужной впадине с последующей декомпрессией сустава.

Кадаверное происхождение трансплантата способно выгодно увеличить количество донорского материала в сравнении с аутоотрансплантатом реципиента. Стоит отметить, что также описано широкое использование кадаверного трансплантата для получения композиционных материалов [14].

Аллогенные трансплантаты требуют подготовки и консервации для транспортировки материала. В настоящее время нет однозначного мнения о том, какой метод консервации хрящевой ткани предпочтительнее для дальнейшей пересадки в область дефекта. Все основные подходы, оказывающие минимальное влияние на структуру хрящевой ткани, делятся на два типа: применение нативных хондральных структур и использование криогенных технологий для сохранения хрящевой ткани с целью последующей имплантации в область дефекта [10].

Ксенотрансплантаты. Во многих странах наблюдаются трудности этического и юридического характера, которые осложняют подготовку аллотрансплантатов. В то же время доступность тканей животных делает ксенотрансплантаты отличной альтернативой алло- и аутоотрансплантации.

Ксеногенные трансплантаты представляют собой ткани, взятые у различных животных, в особенности у свиней и крупного рогатого скота. При этом зачастую используются не сами фрагменты хрящевой ткани, а клетки, полученные от животного-донора [6].

Основной трудностью в применении ксенотрансплантатов является их иммуногенность. Для решения данной задачи применялись различные подходы, в том числе лиофилизация, заморозка, химическая обработка и гамма-облучение, которые, ввиду особого состава хрящевой ткани, приводят к снижению хондрогенного потенциала. Другой важной проблемой является возможная передача инфекций [1].

Несмотря на вышеуказанные сложности, в литературных источниках имеются как положительные, так и негативные результаты экспериментальных исследований [63]. В работе [80] вынесено предположение о том, что результаты связаны с продолжительностью исследований. В краткосрочных экспериментах результаты оказывались лучше, чем в долгосрочных. Другой особенностью является выбор модели эксперимента и соответствующего вида реципиента. В моделях на мелких грызунах результаты оказывались лучше, чем на других видах.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРЫ

Натуральные полимеры, такие как коллаген, хитозан, альгинат, желатин и многие другие, находят активное применение в тканевой инженерии хрящевой ткани. Многие из природных полимеров проявляют высокое сродство к клеткам, легко модифицируются, резорбируются и имитируют внеклеточный матрикс хрящевой ткани. Самостоятельное применение данного типа полимеров ограничивается их низкими механиче-

скими свойствами и зачастую высокой скоростью резорбции, что не позволяет эффективно восстанавливать функции хрящевой ткани.

Коллаген. Коллагены — семейство белков, наиболее широко представленных в организме человека. Коллагеновые белки являются наиболее важным компонентом ВКМ и обладают, в случае нативных белков, великолепной биосовместимостью, низкой иммуногенностью, а также биорезорбируемостью. Коллагены состоят из полипептидных цепей, которые включают в свой состав трипептидные последовательности из глицина, пролина и гидроксипролина. Трипептидные последовательности формируют структуру, обеспечивающую стабильность и механические свойства коллагеновых матриц [76].

Коллагены являются отличным матриксом для культивирования различных клеточных линий и проявляют активное взаимодействие с факторами роста и дифференцировки клеток, тем самым улучшая пролиферацию и адгезию культур [74]. Сырьем для создания коллагеновых матриц может выступать коллаген, получаемый из рыб [79], крупнорогатого скота [86], а также рекомбинантный человеческий коллаген [88]. Несмотря на свои великолепные биологические характеристики, коллагены обладают низкой механической прочностью [35], а также высокой скоростью биологической резорбции [31], что делает их применение крайне ограниченным, особенно в случае замещения СХ.

Главным решением проблем с применением коллагена является использование композиционных материалов. В работе [29] для улучшения механических свойств коллагеновых матриц применяли полилактид и хитозан. Имеются также работы, в которых для изменения механических характеристик использовали эластин, полигликолевую кислоту (PGA) и полиэтиленгликоль (PEG) [61].

Коллаген сам по себе является отличным биологическим полимером для культивирования клеток и имплантаций в дефектные области, как показывает работа [19], тем не менее применение различных биологически активных молекул способно улучшить процессы восстановления ткани или оказать влияние на пролиферацию клеток на коллагеновом матриксе [68]. Поскольку хондрогенез неразрывно связан с остеогенезом, зачастую применяются различные костные морфогенетические белки (BMP) [69], которые при определенных условиях способны направлять дифференцировку МСК в хондрогенез, а также сказываться на скорости формирования ВКМ при длительном культивировании клеток на коллагеновых подложках *in vitro* [46].

Хитозан. Хитозан — это натуральный гидрофильный поликатионный биополимер, производное хитина. По своей структуре он сходен с хрящевой и костной тканью, что делает его хорошим материалом для имитации ВКМ [78].

Хитозан является деацетилованным продуктом хитина и состоит из β -2-ацетиламино-D-глюкозы и β -2-амино-D-глюкозных звеньев [18]. Благодаря наличию аминных и гидроксильных групп в составе, полимер образует межмолекулярные и внутримолекулярные водородные связи. Большое количество

многофункциональных поверхностных химических групп позволяют модифицировать поверхность материала с применением факторов роста и дифференцировки клеток [8]. Хитозан обладает биологической и цитологической совместимостью, биорезорбируемостью, благодаря поверхности материала на нем легко происходит формирование белковой выстилки и формирование нативного окружения для клеток [23].

Недостатками хитозана являются низкая механическая прочность, низкая термостабильность. Решением проблемы механической прочности материала является применение различных композиций, в том числе в работе [41] был применен полилактид. Для улучшения механических свойств применяется также PEG [89].

Альгинат. Альгинат — полисахарид, получаемый из бурых водорослей. Альгинат находит широчайшее применение в медицине благодаря своей биосовместимости и неиммуногенности. Альгинат, благодаря своей гелеобразной структуре, является отличным субстратом для роста клеток [21].

Альгинат формируется из двух блоков: D-маннуронової кислоты (M-блок) и L-гулууронової кислоты (G-блок). Изменение соотношения состава и длины блоков приводит к изменению механических характеристик альгинатных скаффолдов [12].

Альгинат расщепляется ферментами класса альгинатаз, которые нехарактерны для млекопитающих, что делает данный материал полностью нерезорбируемым при имплантации *in vivo*. Тем не менее он обладает высокой способностью к хондрогенезу и остеогенезу, что позволяет использовать его как для исследований *in vitro*, так и *in vivo* [48]. Другим недостатком данного полимера является его гелеобразность, которая не позволяет создавать сложные пористые конструкции на его основе.

Решением проблем альгината является применение различных композиций, в том числе с хитозаном [67], коллагеном [32] и многими синтетическими полимерами [75] для придания дополнительных механических и биологических свойств. Как и многие другие биологические полимеры, альгинат часто используется совместно с факторами роста и дифференцировки [25]. К тому же имеется множество данных, показывающих положительный эффект от введения частиц гидроксиапатита в альгинатные матрицы [92].

Фиброин шелка. Фиброин шелка — один из древнейших биомедицинских полимеров. Представляет собой тонкие волокна фиброина, покрытые глобулярным белком — серицином. Наличие чужеродного белка зачастую приводит к иммунной реакции организма, поэтому имеется множество простых и доступных методов очистки фибриновых волокон от серицина, в том числе физических, ферментативных и химических [47]. Фиброин шелка получают из нескольких источников, после чего очищают его от глобулярного белка. В зависимости от источника и обработки фиброинового волокна имеют различные механические характеристики [64].

Из-за волокнистого строения материалы, получаемые из фиброина, способны выдерживать длительные циклические нагрузки, что является важным аспектом при имплантации

вместо дефекта хрящевой ткани [37]. К тому же конструкции из фиброина имеют высокое время резорбции *in vivo*, что позволяет постепенно замещать хрящевую ткань [38].

Главным недостатком данного материала является его иммуногенность. Несмотря на высококачественную очистку материала, имеется множество свидетельств отложенной иммунной реакции как на шелковые нити, так и на имплантируемые конструкции [26].

Гиалуроновая кислота. Гиалуроновая кислота — дисахарид, состоящий из N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. Выбор гиалуроновой кислоты обусловлен тем, что она является одним из основных компонентов синовиальной жидкости, естественным образом поддерживает пролиферацию хондроцитов и улучшает восстановление хрящевой ткани. Благодаря структуре материала клетки легко адгезируют к его поверхности [52].

Гиалуроновая кислота является биорезорбируемым, биосовместимым и нетоксичным материалом. В зависимости от молекулярной массы имеет различные механические характеристики, а также различные смазывающие свойства, которые необходимы в случае хрящевой ткани [96]. Согласно данным [36], при определенных скоростях сдвига гиалуроновая кислота ведет себя как вода, что ограничивает ее применение в качестве материала, снижающего трение суставных поверхностей.

С развитием биологической печати гелями гиалуроновая кислота используется в качестве основы или добавляется в качестве покрытия для различных напечатанных конструкций [84]. В том числе гиалуроновая кислота используется в композиции с альгинатом [11], коллагеном и желатином [58] в качестве чернил для 3D-биопечати. Широкое применение гиалуроновой кислоты как компонента внутрисуставных инъекций при гонартрозе различной степени тяжести уже давно зарекомендовало себя как эффективный и малоинвазивный метод [95].

Желатин. Желатин — волокнистый белок, частично гидролизованный коллаген. Желатин обладает высокой биосовместимостью и легко поддается биорезорбции, что позволяет применять его в медицинских целях. Благодаря функционализации желатин активно применяется для доставки лекарственных препаратов, а также в тканевой инженерии. Вследствие полиионных связей к желатину легко можно прививать полисахариды, факторы роста и дифференцировки клеточных культур, белки, нуклеотиды и иные терапевтические молекулы [59].

Последние годы желатину отводится особое место в разработке материалов для хрящевой ткани благодаря простоте стабилизации образцов после 3D-печати. Отдельного внимания заслуживает метакрилоил желатина (GelMA). Гидрогели на основе GelMA обладают схожей с ВКМ структурой, что позволяет создавать скаффолды, максимально приближенные к нативной структуре [91]. GelMA может быть получен различными методами синтеза, что позволяет оказывать влияние на механические и химические свойства получаемых матриц [43]. Тем не менее, согласно работе [85], желатин метакри-

лоил способен оказывать негативное влияние на культуры клеток, что обуславливается необходимостью введения фотиницирующих агентов для сшивания GelMA после печати.

Бактериальная целлюлоза. Среди природных полимеров целлюлозу можно отнести к наиболее часто встречаемым. Целлюлоза формирует стенки растений, а также выделяется многими бактериями [7]. При этом преимущество отдается бактериальной целлюлозе (БЦ), так как она имеет более разветвленную нановолоконную структуру, формируя большую площадь поверхности при том же объеме. Согласно работе [70], волокна целлюлозы легко поддаются модификации, что позволяет изменять структуру и свойство матриц, изготовленных на основе БЦ.

Механическая прочность, кристалличность, влагоудерживающие свойства бактериальной целлюлозы определяются не только типом бактерий, которые используются для получения материала, но также и составом питательной среды, добавлением различных веществ и условий культивирования. Несмотря на данные преимущества, БЦ имеет очень высокий период резорбции, к тому же клетки не проявляют значительную степень адгезии к поверхности целлюлозы [66]. Основным методом решения проблем совместимости с клетками является добавление коллагена [94] или альгината [65].

Синтетические полимеры

Синтетические полимеры имеют больший период резорбции в сравнении с природными полимерами, при этом регулирование степени полимеризации позволяет влиять на механические характеристики, структуру матриц и деградацию.

Предпочтение синтетическим полимерам отдается за их механические свойства, в сравнении с природными полимерами. Тем не менее самостоятельно синтетические полимеры для восстановления хрящевой ткани в настоящее время практически не применяются из-за низкой совместимости с клетками и отсутствия каких-либо терапевтических особенностей. В основном синтетические полимеры, такие как полигликолевая кислота, полилактидная кислота, полиэтиленгликоль и поликапралактон используются в качестве каркасов совместно с природными полимерами, клетками и агентами, улучшающими пролиферацию и влияющими на дифференцировку клеток.

PGA. Полигликолевая кислота (PGA) — линейный кристаллический гидрофильный полиэфир. Данный полимер проявляет хорошие адгезивные свойства, является нетоксичным и биорезорбируемым, обладает высокой гигроскопичностью, что позволяет применять его в качестве клеточного носителя при восстановлении хрящевой ткани [13].

Из-за особенностей восстановления хрящевой ткани во многих работах полигликолевые скаффолды используются вместе с клеточными культурами [93]. Точно так же активное применение находят различные вещества, оказывающие влияние на дифференцировку ткани в области имплантации [30].

Полигликолевая кислота, как и другие полиэфиры, поддается экструзии, литью под давлением и прессованию [73]. В работах [27, 33] показано, что PGA применяется в качестве само-

стоятельного материала для 3D-печати. При этом во многих работах используют сополимеризацию PGA с полилактидом (PLA) с получением сополимера PLGA [20], что позволяет влиять на качество печати, а также на гидрофильные свойства материала. Следует также отметить, что при деградации PGA происходит выделение кислотных продуктов, которое ведет к снижению биосовместимости материала и к воспалительным реакциям в области имплантации. Частичным решением данной проблемы является применение композиций с полилактидом [40].

PLA. Полилактид — линейный полиэфир с более низкой кристалличностью в сравнении с PGA. К ключевым преимуществам относится термостабильность, биосовместимость и нетоксичность самого материала и продуктов его резорбции. Полилактид обладает высокой вязкостью и термопластичностью, в связи с чем он применяется в основном для 3D-печати и получения каркасов для восстановления тканей [22].

Согласно работам [54, 87], полилактидные матрицы могут быть использованы как самостоятельные носители клеток, тем не менее применение биологических полимеров улучшает совместимость матриц *in vitro*, улучшая адгезию и пролиферацию клеток [45]. С этими же целями, как и в случае с PGA, применяются ростовые факторы [90].

PEG. Полиэтилен — водорастворимый полимер, который не распознается иммунной системой [17]. Для полиэтилена применяются две основные маркировки: полиэтиленгликоль (PEG) с молекулярной массой ниже 20 000 Да и полиэтиленоксид (PEO) с более высокой молекулярной массой.

Благодаря растворимости полиэтилена в последнее время возрос интерес к данному полимеру. Полиэтилен находит все более широкое применение в 3D-печати в качестве геля-носителя [42]. Тем не менее его собственных механических характеристик недостаточно для использования в качестве тканеинженерных конструкций, из-за чего имеется множество вариантов композиционных материалов с различными синтетическими полимерами [28].

Основным преимуществом данного полимера является его быстрое и практически беспрепятственное выведение из организма. Связываясь с иными веществами, в том числе с продуктами резорбции, полиэтилен способен также ускорять их выведение [16]. Благодаря этому свойству полиэтиленгликоль часто применяется в качестве носителя для доставки лекарственных препаратов [53], в том числе для доставки ростовых факторов в область имплантации [82].

PCL. Поликапролактон — синтетический полукристаллический эфир, обладающий высокой механической прочностью, эластичностью и являющийся биорезорбируемым и биосовместимым материалом [77]. Продукты его распада, как и в случае PEG, легко выводятся из организма [55]. Активное применение поликапролактона в хирургии хрящевой ткани обусловлено близкими к нативной ткани биомеханическими свойствами [81].

Поликапролактон принадлежит к гидрофобным материалам, что является его главным недостатком, так как клетки не могут свободно распластываться на его поверхности, что при-

водит к слабой адгезии и, как следствие, низкой выживаемости клеточных культур [83]. Именно поэтому данный полимер в основном применяется в комбинации с другими веществами, например с полилактидом, что улучшает его механические свойства [72]. Положительный эффект на адгезию клеток оказывает также добавление природных полимеров, к которым по сути клетки и адгезируют, при этом поликапролактон выполняет роль каркаса [39]. Во множестве работ для улучшения адгезии клеток применяются различные агенты, особенно частицы гидроксиапатита, которые, покрывая поверхность, дают клеткам возможность прикрепляться к поверхности материала [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективное восстановление повреждений хрящевой ткани остается сложной, но крайне важной задачей. Как было показано в статье, наиболее часто используемые подходы и материалы имеют множество недостатков. Самостоятельное применение природных биологических полимеров позволяет создать конструкции, обладающие биосовместимостью и средством к клеточным культурам, при этом данные материалы обладают крайне низкими механическими характеристиками. Решить данную проблему позволяет применение синтетических полимеров, которые, в свою очередь, имеют больший период резорбции, способны выдерживать длительные статические и динамические механические нагрузки и могут быть использованы для восстановления хрящевой ткани. При этом самостоятельное применение синтетических полимеров ограничивается недостаточной адгезией клеточных культур к поверхности данных материалов.

Ускорить интеграцию в области имплантации, пролиферацию и восстановление хрящевой ткани, как показывает множество источников, возможно с применением различных дополнительных агентов, в особенности факторов роста и дифференцировки клеток. Композиционные конструкции с предварительным нанесением клеточных культур и различных факторов на поверхность материалов показывают лучшие результаты, чем имплантации композиционных и одиночных материалов.

Создание конструкций для инженерии костной ткани требует применения различных синтетических и природных полимеров, которые обеспечат мимикрирование разработанных конструкций, повторение биологических и механических характеристик нативной хрящевой ткани. Также необходимо применение множества биологически активных молекул и культур клеток, что позволит максимально приблизить создаваемую конструкцию к нативной ткани, ускоряя процесс восстановления в постоперационном периоде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айтназаров Р.Б. и др. Идентификация полноразмерных геномов эндогенных ретровирусов у сибирских мини-свиней. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014; 2(18): 294–9.
2. Заирный И.М., Шмигельски Р.Я. Трансплантация мениска коленного сустава: современное состояние проблемы. Обзор литературы. Травма. 2015; 6(16): 81–95.
3. Закирова А.Р., Королев А.В., Загородний Н.В. Эффективная тактика хирургического лечения при восстановлении суставного хряща коленного сустава. 2017.
4. Кумачный А.Л., Москаленко И.С., Шутьгов Ю.И. Способы и методы лечения болезни Осгуда–Шляттера с помощью оздоровительной физкультуры. Символ науки. 2017; (06): 113–7.
5. Лазишвили Г.Д. Гибридная костно-хрящевая трансплантация — новый способ хирургического лечения рассекающего остеохондрита коленного сустава. Травматология и ортопедия. 2019; 25: 13–8.
6. Сабурина И.Н. и др. Перспективы и проблемы применения культур клеток для регенеративной медицины. Патогенез. 2015; 1(13): 60–73.
7. Abeer M.M., Mohd Amin M.C.I., Martin C. A review of bacterial cellulose-based drug delivery systems: Their biochemistry, current approaches and future prospects. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2014; 66(8): 1047–61.
8. Azizian S., Hadjizadeh A., Niknejad H. Chitosan-gelatin porous scaffold incorporated with Chitosan nanoparticles for growth factor delivery in tissue engineering. Carbohydrate Polymers. 2018; 202: 315–22.
9. Bauer M., Jackson R.W. Chondral Lesions of the Femoral Condyles: Arthroscopic Classification A System of. 1988.
10. Beer A.J. et al. Use of Allografts in Orthopaedic Surgery: Safety, Procurement, Storage, and Outcomes. Orthopaedic Journal of Sports Medicine. 2019; 7(12).
11. Bertuola M. et al. Gelatin–alginate–hyaluronic acid inks for 3D printing: effects of bioglass addition on printability, rheology and scaffold tensile modulus. Journal of Materials Science. 2021; 27(56): 15327–43.
12. Bidarra S.J., Barrias C.C., Granja P.L. Injectable alginate hydrogels for cell delivery in tissue engineering. Acta Biomaterialia. 2014; 10(4): 1646–62.
13. Bingül N.D. и др. Microbial biopolymers in articular cartilage tissue engineering. Journal of Polymer Research. 2022; 29(8).
14. Boushell M.K. et al. Current strategies for integrative cartilage repair. Connective Tissue Research. 2017; 58(5): 393–406.
15. Chau M. et al. Osteochondritis dissecans: current understanding of epidemiology, etiology, management, and outcomes. ncbi.nlm.nih.gov.
16. Cheng A. et al. Advances in Porous Scaffold Design for Bone and Cartilage Tissue Engineering and Regeneration. Tissue Engineering — Part B: Reviews. 2019; 25(1): 14–29.
17. Cheng H. et al. Hierarchically Self-Assembled Supramolecular Host-Guest Delivery System for Drug Resistant Cancer Therapy. Biomacromolecules. 2018; 6(19): 1926–38.
18. Deepthi S. et al. An overview of chitin or chitosan/nano ceramic composite scaffolds for bone tissue engineering. International Journal of Biological Macromolecules. 2016; 93: 1338–53.
19. Dhillon J. et al. Third-Generation Autologous Chondrocyte Implantation (Cells Cultured Within Collagen Membrane) Is Superior to Microfracture for Focal Chondral Defects of the Knee Joint: Systematic Review and Meta-analysis. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery. 2022; 8(38): 2579–86.
20. Fan L. et al. Value of 3D Printed PLGA Scaffolds for Cartilage Defects in Terms of Repair. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2022; 2022.
21. Farokhi M. et al. Alginate Based Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering: A Review. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2020; 4(69): 230–47.
22. Farsi M., Asefnejad A., Baharifar H. A hyaluronic acid/PVA electrospun coating on 3D printed PLA scaffold for orthopedic application. Progress in Biomaterials. 2022; 1(11): 67–77.
23. Gao L. et al. Effects of genipin cross-linking of chitosan hydrogels on cellular adhesion and viability. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2014; 117: 398–405.
24. Giovanni A.M., Greta Ph.E.D., Frank P.L. Donor site morbidity after articular cartilage repair procedures: A review. Acta orthopaedica Belgica. 2010; 76: 669–74.
25. Gonzalez-Fernandez T. et al. Gene Delivery of TGF- β 3 and BMP2 in an MSC-Laden Alginate Hydrogel for Articular Cartilage and Endochondral Bone Tissue Engineering. Tissue Engineering — Part A. 2016; 9–10(22): 776–87.
26. Gorenkova N. et al. The innate immune response of self-assembling silk fibroin hydrogels. Biomaterials Science. 2021; 21(9): 7194–204.
27. Gui X. et al. 3D printing of personalized polylactic acid scaffold laden with GelMA/autologous auricle cartilage to promote ear reconstruction. Bio-Design and Manufacturing. 2023.
28. Guo J.L. et al. Modular, tissue-specific, and biodegradable hydrogel cross-linkers for tissue engineering. Science Advances. 2019; 5: 1–11.
29. Haaparanta A.M. et al. Preparation and characterization of collagen/PLA, chitosan/PLA, and collagen/chitosan/PLA hybrid scaffolds for cartilage tissue engineering. Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2014; 4(25): 1129–36.

30. Hanifi A. et al. Near infrared spectroscopic assessment of developing engineered tissues: correlations with compositional and mechanical properties. *Analyst*. 2017; 8(142): 1320–32.
31. Helfer E. et al. Vascular grafts collagen coating resorption and healing process in humans. *JVS-Vascular Science*. 2022; 3: 193–204.
32. Hu T., Lo A.C.Y. Collagen–alginate composite hydrogel: Application in tissue engineering and biomedical sciences. *Polymers*. 2021; 11(13).
33. Hu X. et al. Recent progress in 3D printing degradable polyactic acid-based bone repair scaffold for the application of cancellous bone defect. *MedComm — Biomaterials and Applications*. 2022; 1(1).
34. Hunziker E.B., Quinn T.M., Häuselmann H.J. Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2002; 7(10): 564–72.
35. Intini C. et al. A highly porous type II collagen containing scaffold for the treatment of cartilage defects enhances MSC chondrogenesis and early cartilaginous matrix deposition. *Biomaterials Science*. 2022; 4(10): 970–83.
36. Jahn S., Seror J., Klein J. Lubrication of Articular Cartilage. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2016; 18: 235–58.
37. Koh L.D. et al. Structures, mechanical properties and applications of silk fibroin materials. *Progress in Polymer Science*. 2015; 46: 86–110.
38. Kuboyama N. et al. Silk fibroin-based scaffolds for bone regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research — Part B Applied Biomaterials*. 2013; 2(101 B): 295–302.
39. Kundu J. et al. An additive manufacturing-based PCL-alginate-chondrocyte bioprinted scaffold for cartilage tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2015; 11(9): 1286–97.
40. Lam A.T.L., Reuveny S., Oh S.K.W. Human mesenchymal stem cell therapy for cartilage repair: Review on isolation, expansion, and constructs. *Stem Cell Research*. 2020; (44).
41. Lednev I. et al. Development of biodegradable polymer blends based on chitosan and polylactide and study of their properties. *Materials*. 2021; 17(14).
42. Li Z. et al. Biodegradable silica rubber core-shell nanoparticles and their stereocomplex for efficient PLA toughening. *Composites Science and Technology*. 2018; 159: 11–7.
43. Lin C. H. et al. Stiffness modification of photopolymerizable gelatin-methacrylate hydrogels influences endothelial differentiation of human mesenchymal stem cells. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018; 10(12): 2099–2111.
44. Lin Z. et al. The Chondrocyte: Biology and Clinical Application. *Tissue engineering*. 2006; 7(12): 1971–88.
45. Lind M. et al. Cartilage repair with chondrocytes in fibrin hydrogel and MPEG polylactide scaffold: An in vivo study in goats. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2008; 7(16): 690–8.
46. Lu Y. et al. Solubilized Cartilage ECM Facilitates the Recruitment and Chondrogenesis of Endogenous BMSCs in Collagen Scaffolds for Enhancing Microfracture Treatment. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2021.
47. Ma D., Wang Y., Dai W. Silk fibroin-based biomaterials for musculoskeletal tissue engineering. *Materials Science and Engineering C*. 2018; 89: 456–69.
48. Ma H.-L. et al. Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells encapsulated in alginate beads. 2002.
49. Malinin T., Ouellette E. A. Articular cartilage nutrition is mediated by subchondral bone: a long-term autograft study in baboons. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2000; 6(8): 483–91.
50. Matthews J.R. et al. Differences in Clinical and Functional Outcomes Between Osteochondral Allograft Transplantation and Autologous Chondrocyte Implantation for the Treatment of Focal Articular Cartilage Defects. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2022; 2(10).
51. Mendez-Daza C.H., Arce-Eslava P.A. Reconstruction of a Distal Humeral Fracture with Articular Bone Loss Using Osteochondral Allograft: A Case Report. *JBJ Case Connector*. 2023; 2(13).
52. Mohammadinejad R. et al. Recent advances in natural gum-based biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: A review. *Polymers*. 2020; 12(1).
53. Moradkhannejhad L. et al. The effect of molecular weight and content of PEG on in vitro drug release of electrospun curcumin loaded PLA/PEG nanofibers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020; 56: 101554.
54. Moran J.M., Pazzano D., Bonassar L. J. Characterization of Polylactic Acid-Polyglycolic Acid Composites for Cartilage Tissue Engineering. 2003.
55. Moura C.S. et al. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem/stromal cells on 3D porous poly (ϵ -caprolactone) scaffolds: Effects of material alkaline treatment and chondroitin sulfate supplementation. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2020; 6(129): 756–64.
56. Mullan C.J., Thompson L.J., Cosgrove A.P. The Declining Incidence of Legg-Calve-Perthes' Disease in Northern Ireland: An Epidemiological Study. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2017; 3(37): e178–82.
57. Murugan S., Parcha S.R. Fabrication techniques involved in developing the composite scaffolds PCL/HA nanoparticles for bone tissue engineering applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2021; 8(32).
58. Naranda J. Recent advancements in 3d printing of polysaccharide hydrogels in cartilage tissue engineering. *Materials*. 2021; 14(14).
59. Nii T. Strategies using gelatin microparticles for regenerative therapy and drug screening applications. *Molecules*. 2021; 26(22).
60. Outerbridge R.E. The etiology of chondromalacia patellae. *The journal of bone and joint surgery*. 1961; 4(43): 752–8.
61. Park S. Bin et al. Poly(glutamic acid): Production, composites, and medical applications of the next-generation biopolymer. *Progress in Polymer Science*. 2021; 113: 101341.
62. Pavone V. et al. Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: A systematic review. *World Journal of Orthopedics*. 2019; 10(3): 145–65.
63. Pei M. et al. Failure of xenotransplantation using porcine synovium-derived stem cell-based cartilage tissue constructs for the repair of rabbit osteochondral defects. *Journal of Orthopaedic Research*. 2010; 8(28): 1064–70.

64. Perotto G. et al. The optical properties of regenerated silk fibroin films obtained from different sources. *Applied Physics Letters*. 2017; 10(111).
65. Phatchayawat P.P. et al. 3D bacterial cellulose-chitosan-alginate-gelatin hydrogel scaffold for cartilage tissue engineering. *Biochemical Engineering Journal*. 2022; 184: 108476.
66. Rasouli M. et al. Bacterial Cellulose as Potential Dressing and Scaffold Material: Toward Improving the Antibacterial and Cell Adhesion Properties. *Journal of Polymers and the Environment*. 2023.
67. Reed S., Wu B.M. Biological and mechanical characterization of chitosan-alginate scaffolds for growth factor delivery and chondrogenesis. *Journal of Biomedical Materials Research — Part B Applied Biomaterials*. 2017; 2(105): 272–82.
68. Ren X. et al. Nanoparticulate mineralized collagen scaffolds induce in vivo bone regeneration independent of progenitor cell loading or exogenous growth factor stimulation. *Biomaterials*. 2016; 89: 67–78.
69. Rico-Llanos G. A. et al. Collagen Type I Biomaterials as Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Polymers*. 2021; 4(13): 599.
70. Rol F. et al. Recent advances in surface-modified cellulose nanofibrils. *Progress in Polymer Science*. 2019; 88: 241–64.
71. Semenov A.V. Surgical treatment of stable foci of the osteochondritis dissecans in children: a systematic review. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2021; 3(25): 179–85.
72. Shahverdi M. et al. Melt electrowriting of PLA, PCL, and composite PLA/PCL scaffolds for tissue engineering application. *Scientific Reports*. 2022; 1(12).
73. Shetye S.S. *Materials in Tendon and Ligament Repair*. *Comprehensive Biomaterials II*. 2017: 314–40.
74. Sheu M.T. et al. Characterization of collagen gel solutions and collagen matrices for cell culture. *Biomaterials*. 2001; 13(22): 1713–9.
75. Shirehjini L.M. et al. Poly-caprolactone nanofibrous coated with sol-gel alginate/ mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 74.
76. Shoulders M.D., Raines R.T. Collagen Structure and Stability. 2009; 78: 929–58. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>.
77. Siddiqui N. et al. PCL-Based Composite Scaffold Matrices for Tissue Engineering Applications. *Molecular Biotechnology*. 2018; 60(7): 506–32.
78. Silva A. O. et al. Chitosan as a matrix of nanocomposites: A review on nanostructures, processes, properties, and applications. *Carbohydrate Polymers*. 2021; 272.
79. Subhan F. et al. A review on recent advances and applications of fish collagen. 2020; 6 (61): 1027–37. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1751585>.
80. Thiede R.M., Lu Y., Markel M.D. A review of the treatment methods for cartilage defects. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*. 2012; 25(4): 263–72.
81. Venkatesan J.K. et al. Biomaterial — guided recombinant adeno-associated virus delivery from poly (Sodium Styrene Sulfonate) — Grafted Poly (ϵ -Caprolactone) films to target human bone marrow aspirates. *Tissue Engineering — Part A*. 2020; 7–8(26): 450–9.
82. Vijayan A., Sabareeswaran A., Kumar G.S.V. PEG grafted chitosan scaffold for dual growth factor delivery for enhanced wound healing. *Scientific Reports*. 2019; 1(9).
83. Wang L. et al. Biodegradable poly-epsilon-caprolactone (PCL) for tissue engineering applications: a review. *Rev. Adv. Mater. Sci*. 2013; 34: 123–40.
84. Wang M. et al. Designing functional hyaluronic acid-based hydrogels for cartilage tissue engineering. *Materials Today Bio*. 2022; 17.
85. Wang Z. et al. Visible light photoinitiation of cell-adhesive gelatin methacryloyl hydrogels for stereolithography 3D bioprinting. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2018; 32(10): 26859–69.
86. Wu Z. et al. Collagen type II: From biosynthesis to advanced biomaterials for cartilage engineering. *Biomaterials and Biosystems*. 2021; 4: 100030.
87. Yan H., Yu C. Repair of Full-Thickness Cartilage Defects With Cells of Different Origin in a Rabbit Model. *Arthroscopy — Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2007; 2(23): 178–87.
88. Yang C. et al. The Application of Recombinant Human Collagen in Tissue Engineering. *BioDrugs*. 2004; 18: 2. 2012; 2(18): 103–19.
89. Yang J. et al. In vitro and in vivo Study on an Injectable Glycol Chitosan/Dibenzaldehyde-Terminated Polyethylene Glycol Hydrogel in Repairing Articular Cartilage Defects. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021; 9.
90. Yang Z.G. et al. Restoration of cartilage defects using a superparamagnetic iron oxide-labeled adipose-derived mesenchymal stem cell and TGF- β 3-loaded bilayer PLGA construct. *Regenerative Medicine*. 2020; 6(15): 1735–47.
91. Ying G. et al. Three-dimensional bioprinting of gelatin methacryloyl (GelMA). *Bio-Design and Manufacturing*. 2018; 1(4): 215–24.
92. Yuan H. et al. A novel bovine serum albumin and sodium alginate hydrogel scaffold doped with hydroxyapatite nanowires for cartilage defects repair. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020; 192.
93. Zha K. et al. Recent developed strategies for enhancing chondrogenic differentiation of MSC: Impact on MSC-based therapy for cartilage regeneration. *Stem Cells International*. 2021; 2021.
94. Zhang W. et al. A 3D porous microsphere with multistage structure and component based on bacterial cellulose and collagen for bone tissue engineering. *Carbohydrate Polymers*. 2020; 236: 116043.
95. Zhao J. et al. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020; 1(21).
96. Zheng Y. et al. Bioinspired Hyaluronic Acid/Phosphorylcholine Polymer with Enhanced Lubrication and Anti-Inflammation. *Biomacromolecules*. 2019; 11(20): 4135–42.

REFERENCES

1. Aytazarov R.B. i dr. Identifikatsiya polnorazmernykh genomov endogenykh retrovirusov u sibirskikh mini-sviney. [Identification of full-length genomes of endogenous retroviruses in Siberian minipigs]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2014; 2(18): 294–9. (in Russian).

2. Zazirnyy I.M., Shmigel'ski R.Ya. Transplantatsiya meniska kolenno-
go sustava: sovremennoye sostoyaniye problemy. [Knee meniscus
transplantation: current state of the problem]. *Obzor literatury. Trav-*
ma. 2015; 6(16): 81–95. (in Russian).
3. Zakirova A.R., Korolev A.V., Zagorodny N.V. Effektivnaya taktika khi-
rurgicheskogo lecheniya pri vosstanovlenii sustavnogo khryashcha
kolenno-*go sustava.* [Effective tactics of surgical treatment for the res-
toration of articular cartilage of the knee joint]. 2017. (in Russian).
4. Kumachnyy A.L., Moskalenko I.S., Shul'gov Yu.I. Sposoby i meto-
dy lecheniya bolezni Osguda-Shlyattera s pomoshch'yu ozdorovitel'-
noy fizkul'tury. [Ways and methods of treating Osgood-Schlatter
disease with the help of recreational physical education]. *Simvol*
nauki. 2017; (06): 113–7. (in Russian).
5. Lazishvili G.D. Gibridnaya kostno-khryashchevaya transplanta-
tsiya — novyy sposob khirurgicheskogo lecheniya rassekayushche-
go osteokhondrita kolenno-*go sustava.* [Hybrid osteochondral trans-
plantation is a new method of surgical treatment of osteochondritis
dissecans of the knee joint]. *Travmatologiya i ortopediya.* 2019; 25:
13–8. (in Russian).
6. Saburina I.N. i dr. Perspektivy i problemy primeneniya kul'tur kletok
dlya regenerativnoy meditsiny. [Prospects and problems of using
cell cultures for regenerative medicine]. *Patogenez.* 2015; 1(13):
60–73. (in Russian).
7. Abeer M.M., Mohd Amin M.C.I., Martin C. A review of bacterial
cellulose-based drug delivery systems: Their biochemistry, current
approaches and future prospects. *Journal of Pharmacy and Phar-*
macology. 2014; 66(8): 1047–61.
8. Azizian S., Hadjizadeh A., Niknejad H. Chitosan-gelatin porous scaf-
fold incorporated with Chitosan nanoparticles for growth factor delivery
in tissue engineering. *Carbohydrate Polymers.* 2018; 202: 315–22.
9. Bauer M., Jackson R.W. Chondral Lesions of the Femoral Con-
dyles: Arthroscopic Classification A System of. 1988.
10. Beer A.J. et al. Use of Allografts in Orthopaedic Surgery: Safety,
Procurement, Storage, and Outcomes. *Orthopaedic Journal of*
Sports Medicine. 2019; 7(12).
11. Bertuola M. et al. Gelatin–alginate–hyaluronic acid inks for 3D prin-
ting: effects of bioglass addition on printability, rheology and scaf-
fold tensile modulus. *Journal of Materials Science.* 2021; 27(56):
15327–43.
12. Bidarra S.J., Barrias C.C., Granja P.L. Injectable alginate hydrogels
for cell delivery in tissue engineering. *Acta Biomaterialia.* 2014;
10(4): 1646–62.
13. Bingül N.D. и др. Microbial biopolymers in articular cartilage tissue
engineering. *Journal of Polymer Research.* 2022; 29(8).
14. Boushell M.K. et al. Current strategies for integrative cartilage re-
pair. *Connective Tissue Research.* 2017; 58(5): 393–406.
15. Chau M. et al. Osteochondritis dissecans: current understanding of
epidemiology, etiology, management, and outcomes. *ncbi.nlm.nih.gov.*
16. Cheng A. et al. Advances in Porous Scaffold Design for Bone and
Cartilage Tissue Engineering and Regeneration. *Tissue Enginee-*
ring — Part B: Reviews. 2019; 25(1): 14–29.
17. Cheng H. et al. Hierarchically Self-Assembled Supramolecular
Host-Guest Delivery System for Drug Resistant Cancer Therapy. *Bio-*
macromolecules. 2018; 6(19): 1926–38.
18. Deepthi S. et al. An overview of chitin or chitosan/nano ceramic
composite scaffolds for bone tissue engineering. *International Jour-*
nal of Biological Macromolecules. 2016; 93: 1338–53.
19. Dhillon J. et al. Third-Generation Autologous Chondrocyte Implan-
tation (Cells Cultured Within Collagen Membrane) Is Superior to
Microfracture for Focal Chondral Defects of the Knee Joint: Sys-
tematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy: The Journal of Ar-*
throscopic & Related Surgery. 2022; 8(38): 2579–86.
20. Fan L. et al. Value of 3D Printed PLGA Scaffolds for Cartilage De-
fects in Terms of Repair. *Evidence-based Complementary and Alter-*
native Medicine. 2022; 2022.
21. Farokhi M. et al. Alginate Based Scaffolds for Cartilage Tissue Engi-
neering: A Review. *International Journal of Polymeric Materials and*
Polymeric Biomaterials. 2020; 4(69): 230–47.
22. Farsi M., Asefnejad A., Baharifar H. A hyaluronic acid/PVA electro-
spun coating on 3D printed PLA scaffold for orthopedic application.
Progress in Biomaterials. 2022; 1(11): 67–77.
23. Gao L. et al. Effects of genipin cross-linking of chitosan hydrogels
on cellular adhesion and viability. *Colloids and Surfaces B: Biointer-*
faces. 2014; 117: 398–405.
24. Giovanni A.M., Greta Ph.E.D., Frank P.L. Donor site morbidity after
articular cartilage repair procedures: A review. *Acta orthopaedica*
Belgica. 2010; 76: 669–74.
25. Gonzalez-Fernandez T. et al. Gene Delivery of TGF- β 3 and BMP2
in an MSC-Laden Alginate Hydrogel for Articular Cartilage and En-
dochondral Bone Tissue Engineering. *Tissue Engineering — Part A.*
2016; 9–10(22): 776–87.
26. Gorenkova N. et al. The innate immune response of self-assembling
silk fibroin hydrogels. *Biomaterials Science.* 2021; 21(9): 7194–204.
27. Gui X. et al. 3D printing of personalized polylactic acid scaffold la-
den with GelMA/autologous auricle cartilage to promote ear recon-
struction. *Bio-Design and Manufacturing.* 2023.
28. Guo J.L. et al. Modular, tissue-specific, and biodegradable hydrogel
cross-linkers for tissue engineering. *Science Advances.* 2019; 5:
1–11.
29. Haaparanta A.M. et al. Preparation and characterization of colla-
gen/PLA, chitosan/PLA, and collagen/chitosan/PLA hybrid scaffolds
for cartilage tissue engineering. *Journal of Materials Science: Mate-*
rials in Medicine. 2014; 4(25): 1129–36.
30. Hanifi A. et al. Near infrared spectroscopic assessment of develo-
ping engineered tissues: correlations with compositional and me-
chanical properties. *Analyst.* 2017; 8(142): 1320–32.
31. Helfer E. et al. Vascular grafts collagen coating resorption and hea-
ling process in humans. *JVS-Vascular Science.* 2022; 3: 193–204.
32. Hu T., Lo A.C.Y. Collagen–alginate composite hydrogel: Application
in tissue engineering and biomedical sciences. *Polymers.* 2021;
11(13).
33. Hu X. et al. Recent progress in 3D printing degradable poly-
lactic acid-based bone repair scaffold for the application of can-
cellous bone defect. *MedComm — Biomaterials and Applications.*
2022; 1(1).
34. Hunziker E.B., Quinn T.M., Häuselmann H.J. Quantitative structural
organization of normal adult human articular cartilage. *Osteoarthri-*
tis and Cartilage. 2002; 7(10): 564–72.

35. Intini C. et al. A highly porous type II collagen containing scaffold for the treatment of cartilage defects enhances MSC chondrogenesis and early cartilaginous matrix deposition. *Biomaterials Science*. 2022; 4(10): 970–83.
36. Jahn S., Seror J., Klein J. Lubrication of Articular Cartilage. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2016; 18: 235–58.
37. Koh L.D. et al. Structures, mechanical properties and applications of silk fibroin materials. *Progress in Polymer Science*. 2015; 46: 86–110.
38. Kuboyama N. et al. Silk fibroin-based scaffolds for bone regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research — Part B Applied Biomaterials*. 2013; 2(101 B): 295–302.
39. Kundu J. et al. An additive manufacturing-based PCL-alginate-chondrocyte bioprinted scaffold for cartilage tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2015; 11(9): 1286–97.
40. Lam A.T.L., Reuveny S., Oh S.K.W. Human mesenchymal stem cell therapy for cartilage repair: Review on isolation, expansion, and constructs. *Stem Cell Research*. 2020; (44).
41. Lednev I. et al. Development of biodegradable polymer blends based on chitosan and polylactide and study of their properties. *Materials*. 2021; 17(14).
42. Li Z. et al. Biodegradable silica rubber core-shell nanoparticles and their stereocomplex for efficient PLA toughening. *Composites Science and Technology*. 2018; 159: 11–7.
43. Lin C. H. et al. Stiffness modification of photopolymerizable gelatin-methacrylate hydrogels influences endothelial differentiation of human mesenchymal stem cells. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018; 10(12): 2099–2111.
44. Lin Z. et al. The Chondrocyte: Biology and Clinical Application. *Tissue engineering*. 2006; 7(12): 1971–88.
45. Lind M. et al. Cartilage repair with chondrocytes in fibrin hydrogel and MPEG polylactide scaffold: An in vivo study in goats. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2008; 7(16): 690–8.
46. Lu Y. et al. Solubilized Cartilage ECM Facilitates the Recruitment and Chondrogenesis of Endogenous BMSCs in Collagen Scaffolds for Enhancing Microfracture Treatment. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2021.
47. Ma D., Wang Y., Dai W. Silk fibroin-based biomaterials for musculoskeletal tissue engineering. *Materials Science and Engineering C*. 2018; 89: 456–69.
48. Ma H.-L. et al. Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells encapsulated in alginate beads. 2002.
49. Malinin T., Ouellette E. A. Articular cartilage nutrition is mediated by subchondral bone: a long-term autograft study in baboons. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2000; 6(8): 483–91.
50. Matthews J.R. et al. Differences in Clinical and Functional Outcomes Between Osteochondral Allograft Transplantation and Autologous Chondrocyte Implantation for the Treatment of Focal Articular Cartilage Defects. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2022; 2(10).
51. Mendez-Daza C.H., Arce-Eslava P.A. Reconstruction of a Distal Humeral Fracture with Articular Bone Loss Using Osteochondral Allograft: A Case Report. *JBJS Case Connector*. 2023; 2(13).
52. Mohammadinejad R. et al. Recent advances in natural gum-based biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: A review. *Polymers*. 2020; 12(1).
53. Moradkhannejhad L. et al. The effect of molecular weight and content of PEG on in vitro drug release of electrospun curcumin loaded PLA/PEG nanofibers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020; 56: 101554.
54. Moran J.M., Pazzano D., Bonassar L. J. Characterization of Poly-lactic Acid-Polyglycolic Acid Composites for Cartilage Tissue Engineering. 2003.
55. Moura C.S. et al. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem/stromal cells on 3D porous poly (ϵ -caprolactone) scaffolds: Effects of material alkaline treatment and chondroitin sulfate supplementation. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2020; 6(129): 756–64.
56. Mullan C.J., Thompson L.J., Cosgrove A.P. The Declining Incidence of Legg-Calve-Perthes' Disease in Northern Ireland: An Epidemiological Study. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2017; 3(37): e178–82.
57. Murugan S., Parcha S.R. Fabrication techniques involved in developing the composite scaffolds PCL/HA nanoparticles for bone tissue engineering applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2021; 8(32).
58. Naranda J. Recent advancements in 3d printing of polysaccharide hydrogels in cartilage tissue engineering. *Materials*. 2021; 14(14).
59. Nii T. Strategies using gelatin microparticles for regenerative therapy and drug screening applications. *Molecules*. 2021; 26(22).
60. Outerbridge R.E. The etiology of chondromalacia patellae. *The journal of bone and joint surgery*. 1961; 4(43): 752–8.
61. Park S. Bin et al. Poly(glutamic acid): Production, composites, and medical applications of the next-generation biopolymer. *Progress in Polymer Science*. 2021; 113: 101341.
62. Pavone V. et al. Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: A systematic review. *World Journal of Orthopedics*. 2019; 10(3): 145–65.
63. Pei M. et al. Failure of xenotransplantation using porcine synovium-derived stem cell-based cartilage tissue constructs for the repair of rabbit osteochondral defects. *Journal of Orthopaedic Research*. 2010; 8(28): 1064–70.
64. Perotto G. et al. The optical properties of regenerated silk fibroin films obtained from different sources. *Applied Physics Letters*. 2017; 10(111).
65. Phatchayawat P.P. et al. 3D bacterial cellulose-chitosan-alginate-gelatin hydrogel scaffold for cartilage tissue engineering. *Biochemical Engineering Journal*. 2022; 184: 108476.
66. Rasouli M. et al. Bacterial Cellulose as Potential Dressing and Scaffold Material: Toward Improving the Antibacterial and Cell Adhesion Properties. *Journal of Polymers and the Environment*. 2023.
67. Reed S., Wu B.M. Biological and mechanical characterization of chitosan-alginate scaffolds for growth factor delivery and chondrogenesis. *Journal of Biomedical Materials Research — Part B Applied Biomaterials*. 2017; 2(105): 272–82.
68. Ren X. et al. Nanoparticulate mineralized collagen scaffolds induce in vivo bone regeneration independent of progenitor cell loading or exogenous growth factor stimulation. *Biomaterials*. 2016; 89: 67–78.

69. Rico-Llanos G. A. et al. Collagen Type I Biomaterials as Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Polymers*. 2021; 4(13): 599.
70. Rol F. et al. Recent advances in surface-modified cellulose nanofibrils. *Progress in Polymer Science*. 2019; 88: 241–64.
71. Semenov A.V. Surgical treatment of stable foci of the osteochondritis dissecans in children: a systematic review. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2021; 3(25): 179–85.
72. Shahverdi M. et al. Melt electrowriting of PLA, PCL, and composite PLA/PCL scaffolds for tissue engineering application. *Scientific Reports*. 2022; 1(12).
73. Shetye S.S. Materials in Tendon and Ligament Repair. *Comprehensive Biomaterials II*. 2017: 314–40.
74. Sheu M.T. et al. Characterization of collagen gel solutions and collagen matrices for cell culture. *Biomaterials*. 2001; 13(22): 1713–9.
75. Shirehjini L.M. et al. Poly-caprolactone nanofibrous coated with sol-gel alginate/ mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 74.
76. Shoulders M.D., Raines R.T. Collagen Structure and Stability. 2009; 78: 929–58. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>.
77. Siddiqui N. et al. PCL-Based Composite Scaffold Matrices for Tissue Engineering Applications. *Molecular Biotechnology*. 2018; 60(7): 506–32.
78. Silva A. O. et al. Chitosan as a matrix of nanocomposites: A review on nanostructures, processes, properties, and applications. *Carbohydrate Polymers*. 2021; 272.
79. Subhan F. et al. A review on recent advances and applications of fish collagen. 2020; 6 (61): 1027–37. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1751585>.
80. Thiede R.M., Lu Y., Markel M.D. A review of the treatment methods for cartilage defects. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*. 2012; 25(4): 263–72.
81. Venkatesan J.K. et al. Biomaterial — guided recombinant adeno-associated virus delivery from poly (Sodium Styrene Sulfonate) — Grafted Poly (ϵ -Caprolactone) films to target human bone marrow aspirates. *Tissue Engineering – Part A*. 2020; 7–8(26): 450–9.
82. Vijayan A., Sabareeswaran A., Kumar G.S.V. PEG grafted chitosan scaffold for dual growth factor delivery for enhanced wound healing. *Scientific Reports*. 2019; 1(9).
83. Wang L. et al. Biodegradable poly-epsilon-caprolactone (PCL) for tissue engineering applications: a review. *Rev. Adv. Mater. Sci*. 2013; 34: 123–40.
84. Wang M. et al. Designing functional hyaluronic acid-based hydrogels for cartilage tissue engineering. *Materials Today Bio*. 2022; 17.
85. Wang Z. et al. Visible light photoinitiation of cell-adhesive gelatin methacryloyl hydrogels for stereolithography 3D bioprinting. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2018; 32(10): 26859–69.
86. Wu Z. et al. Collagen type II: From biosynthesis to advanced biomaterials for cartilage engineering. *Biomaterials and Biosystems*. 2021; 4: 100030.
87. Yan H., Yu C. Repair of Full-Thickness Cartilage Defects With Cells of Different Origin in a Rabbit Model. *Arthroscopy — Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2007; 2(23): 178–87.
88. Yang C. et al. The Application of Recombinant Human Collagen in Tissue Engineering. *BioDrugs*. 2004; 18: 2. 2012; 2(18): 103–19.
89. Yang J. et al. In vitro and in vivo Study on an Injectable Glycol Chitosan/Dibenzaldehyde-Terminated Polyethylene Glycol Hydrogel in Repairing Articular Cartilage Defects. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021; 9.
90. Yang Z.G. et al. Restoration of cartilage defects using a superparamagnetic iron oxide-labeled adipose-derived mesenchymal stem cell and TGF- β 3-loaded bilayer PLGA construct. *Regenerative Medicine*. 2020; 6(15): 1735–47.
91. Ying G. et al. Three-dimensional bioprinting of gelatin methacryloyl (GelMA). *Bio-Design and Manufacturing*. 2018; 1(4): 215–24.
92. Yuan H. et al. A novel bovine serum albumin and sodium alginate hydrogel scaffold doped with hydroxyapatite nanowires for cartilage defects repair. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020; 192.
93. Zha K. et al. Recent developed strategies for enhancing chondrogenic differentiation of MSC: Impact on MSC-based therapy for cartilage regeneration. *Stem Cells International*. 2021; 2021.
94. Zhang W. et al. A 3D porous microsphere with multistage structure and component based on bacterial cellulose and collagen for bone tissue engineering. *Carbohydrate Polymers*. 2020; 236: 116043.
95. Zhao J. et al. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020; 1(21).
96. Zheng Y. et al. Bioinspired Hyaluronic Acid/Phosphorylcholine Polymer with Enhanced Lubrication and Anti-Inflammation. *Biomacromolecules*. 2019; 11(20): 4135–42.