

Абдулмуталип Магаметович Сампиев^{1✉}, Татьяна Евгеньевна Онбыш²

^{1,2}Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии, Краснодар, Россия

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия

¹sampiev_abdul@mail.ru

²te_onbysh@mail.ru

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В РЕПАРАТИВНОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ

Цель исследований – провести комплексный анализ современных материалов для репаративного остеогенеза, оценить их текущее состояние, эффективность и ограничения, а также определить перспективные направления их применения в ветеринарной практике. Представлены материалы на основе анализа исследований баз данных научных публикаций и международных журналов по медицине и ветеринарии с использованием ключевых слов остеогенез, материалы для остеосинтеза в ветеринарии. Использовались источники, опубликованные за последние 10 лет, на русском и английском языках. В настоящее время перспективными представляются следующие направления: использование комбинированных материалов с остеоиндуктивными, остеокондуктивными, ангиогенными свойствами (например на основе коллагена, гидроксиапатита и факторов роста); биodeградируемые импланты, минимизирующие риски повторных операций; использование 3D-печати для персонализированного подхода к реконструкции костных дефектов у животных. Вместе с тем существует ряд ограничений и вызовов для внедрения предлагаемых материалов и технологий, такие как разработка экономичных производственных методик для снижения себестоимости материалов; необходимость адаптации медицинских технологий к ветеринарным стандартам. Создание доступных, адаптированных к видам и технологически инновационных решений не только улучшит качество жизни животных, но и повысит стандарты ветеринарной помощи, снизив зависимость от устаревших или финансово недоступных методов. Прогресс в этой области требует междисциплинарного подхода. Конвергенция биотехнологий, наноинженерии и цифрового моделирования позволит создать «умные» материалы, способные контролируемо высвобождать биоактивные компоненты и стимулировать регенерацию. В ближайшие годы приоритетом станут гибридные решения, сочетающие эффективность синтетических и биологических компонентов. Особое внимание уделяется разработкам, способным преодолеть ключевые проблемы посттравматического восстановления костной ткани у животных, такие как высокая частота осложнений, длительный период реабилитации и экономическая нецелесообразность многих существующих методов. Несмотря на значительный научный прогресс, трансляция материалов для репаративного остеогенеза в ветеринарную практику требует решения междисциплинарных задач. Успех будет зависеть от сотрудничества биоинженеров, ветеринаров и фармацевтических компаний, ориентированных на создание доступных и видово-адаптированных продуктов.

Ключевые слова: репаративный остеогенез, ветеринарная травматология, остеокондуктивные материалы, остеоиндуктивные материалы, биodeградируемые импланты, биокерамика

Для цитирования: Сампиев А.М., Онбыш Т.Е. Материалы для использования в репаративном остеогенезе: состояние вопроса и перспективы использования в ветеринарии // Вестник КрасГАУ. 2025. № 9. С. 197–214. DOI: 10.36718/1819-4036-2025-9-197-214.

Abdulmutalip Magametovich Sampiev¹, Tatyana Evgenievna Onbysh²

^{1,2}Krasnodar Scientific Center for Animal Science and Veterinary Medicine, Krasnodar, Russia

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

¹sampiev_abdul@mail.ru

²te_onbysh@mail.ru

MATERIALS FOR USE IN REPARATIVE OSTEOGENESIS: STATUS OF THE ISSUE AND PROSPECTS FOR USE IN VETERINARY SCIENCE

The aim of research is to conduct a comprehensive analysis of modern materials for reparative osteogenesis, to assess their current status, effectiveness and limitations, and to identify promising areas of their application in veterinary practice. The paper presents materials based on the analysis of research in databases of scientific publications and international journals on medicine and veterinary science using the keywords osteogenesis, materials for osteosynthesis in veterinary medicine. Sources published over the past 10 years in Russian and English were used. Currently, the following areas seem promising: the use of combined materials with osteoinductive, osteoconductive, angiogenic properties (for example, based on collagen, hydroxyapatite and growth factors); biodegradable implants that minimize the risks of reoperations; the use of 3D printing for a personalized approach to the reconstruction of bone defects in animals. At the same time, there are a number of limitations and challenges for the implementation of the proposed materials and technologies, such as the development of cost-effective manufacturing methods to reduce the cost of materials; the need to adapt medical technologies to veterinary standards. Creating affordable, species-specific, and technologically innovative solutions will not only improve the quality of life for animals, but also raise the standard of veterinary care by reducing reliance on outdated or unaffordable methods. Progress in this area requires an interdisciplinary approach. The convergence of biotechnology, nanoengineering, and digital modeling will enable the creation of “smart” materials capable of controlled release of bioactive components and stimulating regeneration. In the coming years, hybrid solutions that combine the effectiveness of synthetic and biological components will become a priority. Particular attention is paid to developments that can overcome the key problems of post-traumatic bone tissue restoration in animals, such as high complication rates, long rehabilitation periods, and economic inexpediency of many existing methods. Despite significant scientific progress, the translation of materials for reparative osteogenesis into veterinary practice requires solving interdisciplinary problems. Success will depend on the cooperation of bioengineers, veterinarians, and pharmaceutical companies focused on creating affordable and species-adapted products.

Keywords: reparative osteogenesis, veterinary traumatology, osteoconductive materials, osteoinductive materials, biodegradable implants, bioceramics

For citation: Sampiev AM, Onbysh TE. Materials for use in reparative osteogenesis: status of the issue and prospects for use in veterinary science. *Bulletin of KSAU*. 2025;(9):197-214. (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2025-9-197-214.

Введение. Переломы костей, особенно крупные и сложные дефекты, служат причиной значительных проблем в области ветеринарии. Согласно статистическим данным, полученным из нескольких источников, переломы костей конечностей являются достаточно распространенной причиной обращения владельцев животных за медицинской помощью. В процентном соотношении эта категория травм составляет от 17 до 22 % от общего числа посещений ветеринарных клиник [1, 2].

Лечение повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата у домашних животных, в силу особенностей анатомии, представляет собой большую сложность [3]. Данный факт служит ключевым стимулом для специалистов в области ветеринарии в их стремлении к обнаружению и созданию терапевтических и профилактических подходов, направленных на борьбу с осложнениями, возникающими при заболеваниях костно-мышечной системы [4–6].

Цель исследований – провести комплексный анализ современных материалов для репаративного остеогенеза, оценить их текущее состояние, эффективность и ограничения, а также определить перспективные направления их применения в ветеринарной практике.

Результаты и их обсуждение. Известно, что длительность, многоэтапность и возможные осложнения хирургического лечения являются причинами поиска новых решений в ветеринарной травматологии, а понимание развивающихся патологических механизмов при переломах и поиск подходов для улучшения восстановления костей животных являются приоритетом ветеринарной практики [7–9].

Репаративная регенерация представляет собой процесс восстановления клеточных и тканевых компонентов, утраченных в результате патологических процессов. В основе этого процесса лежат общие физиологические механизмы, однако в отличие от физиологической регенерации репаративное восстановление характеризуется вариабельностью интенсивности и специфическими особенностями. Ключевым признаком является замещение поврежденных структур, пострадавших от воздействия различных патогенных факторов, новыми субклеточными, клеточными и тканевыми элементами [10, 11]. Данные восстановительные явления фиксируются при повреждениях, а также в органах и тканях, подвергшихся дистрофическим и некротическим трансформациям.

Восстановление костной ткани посредством репаративной регенерации является комплексным и последовательным процессом. Он охватывает восстановление поврежденных или утраченных внутриклеточных компонентов, клеток и тканей. Эти повреждения или утраты могут быть вызваны как естественной физиологической гибелью, так и различными патологическими воздействиями. При этом особенности репаративного процесса могут зависеть от состояния остеогенных клеточных элементов, а также от условий, в которых он протекает [6, 12].

Восстановление тканей и органов у животных подвержено значительному влиянию возраста. У молодых особей регенерация происходит с большей скоростью и эффективностью, нередко приводя к полному восстановлению утраченных частей тела. Различные факторы,

такие как нарушения в питании и обмене веществ, дефицит необходимых нутриентов, включая витамины и микроэлементы, интенсивные физические нагрузки, различные заболевания и общее истощение организма, способны замедлить процесс репарации. Это может привести к неполному восстановлению или образованию рубцовой ткани [10, 13]. Недостаточное поступление аскорбиновой кислоты, а также воздействие ионизирующего излучения негативно сказываются на формировании парапластических веществ, что приводит к повышенной вероятности возникновения кровотечений. Нарушения в циркуляции крови и лимфы усугубляют процесс регенерации тканей, создавая благоприятную среду для неполноценного восстановления. Состояние нервной, эндокринной и иммунной систем играет определяющую роль в успешном протекании регенеративных процессов. Сбалансированная работа этих систем обеспечивает оптимальные условия для восстановления поврежденных тканей и органов [14, 15].

Восстановление костной ткани с использованием регенеративных процессов осуществляется на различных уровнях организации, включая молекулярный, субклеточный, клеточный, тканевый и органнй уровень.

Восстановление на молекулярном уровне, или молекулярная регенерация, заключается в обновлении химического состава клеток. Данные процессы, происходящие внутри клетки и на клеточном уровне, подвержены контролю со стороны различных регуляторных систем, включая нервную, гуморальную, функциональную и иммунологическую. Нервная регуляция регенерации обеспечивается трофическим влиянием нервной системы и контролем за процессами крово- и лимфообращения. Гуморальные механизмы регуляции опосредованы активностью органов и клеток эндокринной системы, вырабатывающих гормоны и медиаторы. Ключевую роль играют внутриклеточные регуляторы, такие как циклический аденозин-3,5-монофосфат и циклический гуанозин-3,5-монофосфат, а также репаративные ферменты, участвующие в восстановлении повреждений на молекулярном уровне. Эти сложные взаимодействия обеспечивают эффективную регенерацию и поддержание целостности тканей [16]. Внутри клеток существуют регуляторные вещества, в частности

тканеспецифические ингибиторы клеточного деления, известные как митоза-кейлоны, и их функциональные противоположности – антикейлоны. Эти соединения оказывают модулирующее воздействие на процессы синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты, рибонуклеиновой кислоты и специфических белков [17]. Ключевым фактором и движущей силой регенеративных процессов выступают естественные потребности организма в восстановлении или компенсации поврежденных тканей или сегментов органов, а также функциональная стимуляция. Регуляция регенерации посредством иммунологических механизмов обусловлена принципами поддержания иммунного гомеостаза и активностью клеток, обладающих иммунокомпетентностью [12, 18].

В настоящее время исследователи выделяют несколько стадий репаративной регенерации.

В самом начале после повреждения тканей остро нарушается кровоснабжение, что приводит к гибели клеток и разрушению их структуры. Наблюдается активное размножение неполноценных мезенхимальных стволовых клеток, а также дифференцировка этих делящихся клеток в сторону формирования костной ткани (последовательность: мезенхимальная стволовая клетка, затем преостеобласт, после – остеобласт и в конечном итоге – остецит) [10, 14, 19].

Значительные посттравматические расстройства микроциркуляции в зоне перелома характеризуются повреждением надкостницы, эндоста, гаверсовых каналов, а также костного мозга, кровеносных сосудов и нервных волокон, мышечной и соединительной ткани, окружающей кость. Указанные явления сопровождаются гемorragиями, отеком, инфильтрацией макрофагами и возникновением распространенных ишемических дегенеративно-некротических изменений в тканях. Далее происходит дезорганизация структур костной ткани, некроз и макрофагальная клеточная инфильтрация. После восстановления кровотока наблюдается активное размножение мезенхимальных стволовых клеток, перицитов, окружающих микрососуды, а также клеток периоста и эндоста. В результате этого процесса происходит образование остеогенной ткани [7, 9].

В дальнейшем процессе восстановления поврежденной ткани происходит активное размножение и специализация остеогенных клеток,

трансформирующихся в преостеобласты, а затем в остеобласты. Эти клетки производят остеоид – органический матрикс кости, который после насыщения минеральными солями преобразуется в первично-волоконистую, или грубоволоконистую костную ткань. Параллельно активируются остеокласты, клетки, ответственные за разрушение костной ткани, которые осуществляют резорбцию некротизированных участков кости, удаляя поврежденные элементы.

На финальном этапе формируется костное новообразование, именуемое мозолью, которое разрастается в проксимальном и дистальном направлениях от места повреждения. Данный процесс способствует соединению и укреплению костных фрагментов, приводя к формированию костных сращений, которые могут отличаться в зависимости от различных факторов и условий. Формирование новых остеонов приводит к первичному сращиванию костных отломков. В случаях, когда в области перелома отмечается замедленная регенерация, сопровождающаяся некрозом костных и мягких тканей, распространяющимся за пределы непосредственной зоны повреждения, преобладает формирование фиброзной ткани. В некоторых случаях может развиваться хрящевая ткань. Данное фиброзно-хрящевое соединение, возникающее в результате продолжительного процесса окостенения, со временем может претерпеть трансформацию в костную ткань, что приводит к формированию вторичного костного сращения отломков. Этот процесс представляет собой адаптивный механизм, направленный на восстановление целостности кости в условиях нарушенной репаративной активности [9, 20, 21].

Современная ветеринарная травматология и ортопедия сосредоточены на разработке более простых хирургических методов остеосинтеза, а также на поиске действенных препаратов, стимулирующих процесс костеобразования. Значительные усилия направлены на модернизацию и улучшение характеристик используемых имплантатов для повышения эффективности лечения и сокращения сроков реабилитации животных [22–25].

На сегодняшний день в хирургической практике для осуществления остеосинтеза применяются три общепризнанных метода: интрамедуллярный, предполагающий фиксацию внутри

костномозгового канала, накостный, заключающийся в использовании фиксирующих элементов на поверхности кости, и чрезкостный, при котором фиксация достигается посредством элементов, проходящих через кость [26–28].

В ветеринарной медицине чаще используют открытый способ интрамедуллярного остеосинтеза путем введения биоинертных фиксаторов (штифты, гвозди из нержавеющей стали, сплавов титана, медицинской стали) в полость костномозгового канала [29–31]. Бесспорным достоинством данного способа хирургического вмешательства является обеспечение весьма аккуратного сопоставления отломков кости, надежная и неподвижная их фиксация, при этом не требуется использование дополнительных приспособлений для введения и извлечения фиксирующих элементов, таких как спицы или штифты. К отрицательным сторонам интрамедуллярной фиксации следует отнести необходимость обнажения участка перелома для установки фиксатора, нарушение целостности костномозгового канала, что негативно сказывается на его кроветворной и остеогенной деятельности, возможность ротационного смещения относительно продольной оси установленного штифта, риск инфицирования операционной раны микроорганизмами из воздуха, а также потенциальное повреждение тканей, окружающих кость [11, 32]. Ограничивают использование данного метода сложные переломы со значительным количеством отломков, несовершенный костный биокомпозит [26, 32], поскольку для формирования костной мозоли необходимо интенсивное кровоснабжение.

В современной ветеринарной практике накостный остеосинтез рассматривается как метод, применимый не только при переломах, но и при лечении ряда ортопедических заболеваний. В частности его применение обсуждается в контексте коррекции дисплазии тазобедренного сустава, стабилизации коленного сустава при дисплазии, устранения вывиха коленной чашечки и восстановления целостности передней крестообразной связки [2, 33]. Тем не менее значительная инвазивность процедуры, развитие остеопороза в зонах установки винтов, ухудшение кровоснабжения отдельных костных слоев и сегментов конечности, а также трудности, возникающие при фиксации фрагментов кости у

крупных видов животных, приводят к серьезным ограничениям этого способа лечения [9, 13].

Метод чрескостного остеосинтеза был разработан Г.А. Илизаровым, и его теоретические разработки послужили основой для создания разнообразных аппаратов внешней фиксации.

В настоящее время проводятся исследования, посвященные поиску новых эффективных решений при лечении костной патологии у животных. Для стабилизации костных фрагментов у мелких домашних питомцев разных пород и возрастов предложены кольца из опытного комплекта аппарата внешней фиксации. Габариты колец максимально приближены к анатомической ширине конечностей кошек и собак. Применение углеродного волокна в производстве колец малого диаметра дает возможность снизить массу общей конструкции аппарата внешней фиксации костных отломков в 5–7 раз. Технологическое и производственное решение по созданию комплекта разработано УФКБ ОАО «Туполев» под управлением директора Станислава Рыжакова. На основе анализа ста объектов (клинические случаи и трупный материал) конечностей животных были установлены оптимальные размеры для изготовления и тестирования колец аппарата внешней фиксации. Комплект включает шесть типоразмеров для животных весом от 2–3 до 50 кг. Материал выбирается на основании принципа прочностных и весовых характеристик. Для кошек и собак небольшого веса (до 2 кг) применяются облегченные материалы, такие как углепластик или титановый сплав. Вес одного кольца не превышает 7 г. Для крупных животных кольца производятся из нержавеющей стали необходимой толщины.

Внешняя стабилизация костных фрагментов выделяется минимальной инвазивностью, легкостью в применении, надежностью и устойчивостью соединения. Вместе с тем воспалительные реакции мягких тканей на вводимый металл, остеомиелит, расшатывание стержней являются ограничениями внешней фиксации.

Использование методов остеосинтеза обеспечивает значительное сокращение времени сращения костных отломков, способствует восстановлению обширных дефектов костной ткани при многооскольчатых переломах, снижает частоту гнойных осложнений в зоне расхождения

костей, в частности после открытых переломов [10, 13].

В современной травматологии наблюдается тенденция к расширению использования имплантатов с измененными характеристиками поверхности. В частности активно применяются термооксидные покрытия, способствующие улучшению интеграции имплантата с костной тканью. Также востребованы остеофиксаторы, обработанные гидроксиапатитом, веществом, близким по составу к минеральной составляющей кости. Дополнительно в покрытия имплантатов внедряют лантан для стимуляции остеогенеза. Разрабатываются и используются многослойные биосовместимые покрытия, обеспечивающие оптимальное взаимодействие имплантата с окружающими тканями. Керамические и наномодифицированные имплантаты также находят применение в травматологической практике благодаря своим улучшенным механическим и биологическим свойствам [34–39].

В области материалов, предназначенных для замещения костной ткани, широко применяются составы на базе минералов, такие как гидроксиапатит, трикальцийфосфат и различные керамические материалы. Также используются материалы, созданные на основе коллагена животного происхождения, а также разнообразные комбинации этих двух типов веществ [40–43]. Современная индустрия высоких технологий в значительной степени опирается на исследования, проектирование и изготовление разнообразных материалов для замещения костной ткани. При всем существующем ассортименте костнозамещающих средств с различным составом и характеристиками в настоящее время не существует универсального материала, который можно было бы назвать "идеальным" и применять во всех хирургических областях [27, 44, 45].

Для изготовления имплантатов необходимо соблюдение строгих требований, обусловленных необходимостью обеспечения их биосовместимости и функциональности. В частности материалы, используемые для создания имплантатов, должны характеризоваться минимальной способностью вызывать иммунный ответ. Кроме того, они должны стимулировать рост костной ткани, обладать остеогенными и остеокондуктивными свойствами, способствуя тем самым формированию оптимальной среды

для проникновения кровеносных сосудов и клеток, участвующих в процессе костеобразования. Не менее важным аспектом является биомеханическая стабильность имплантата, обеспечивающая его устойчивость к нагрузкам и долговечность. Материал имплантата должен быть способен к контролируемой деградации в течение определенного периода времени, соответствующего скорости регенерации костной ткани, что способствует замещению имплантата новообразованной костью [46]. При минимальной токсичности и воздействии на прилежащие ткани и организм в целом срок их службы должен быть максимально большим [47]. Но не всегда представляется возможным сочетание всех вышеперечисленных требований. К тому же процесс их изготовления является технически трудоемким.

В современной практике костнозамещающие материалы классифицируются по составу на две категории: материалы биологического происхождения и синтезированные аналоги.

Биологические имплантаты формируются из минеральных компонентов, таких как кораллы, доломит и белый мрамор, либо из натуральных полимерных материалов [48, 49]. Имплантаты, изготовленные из коллагена и фибрина, отличаются превосходными характеристиками адгезии, совместимостью с биологическими тканями, а также способностью индуцировать образование костной ткани и обеспечивать ее рост. Матрикс из фибрина и коллагена подвергается быстрой резорбции, одновременно служа платформой для формирования высокой плотности стволовых клеток. Костный матрикс на основе фибрина демонстрирует возможность установления прочной связи с костной тканью принимающей стороны в области установки имплантата [50].

Спектр имплантатов, выполненных из синтетических материалов, постоянно расширяется. Наиболее активно используются инертные металлы. Инертные металлы биосовместимы, прочны и экономичны, но существенным их недостатком является отсутствие бидеградации [51, 52].

В настоящее время биodeградируемые материалы ранжируют на биотолерантные, биоинертные, биосовместимые и биоактивные [32]. Биотолерантные представлены сплавами металлов: кобальта, хрома и молибдена; нержа-

веющей стали; полиэтилена, полиэтилен-террафталата [53]. Образующиеся на поверхности имплантируемых материалов реактивные компоненты и активные соединения провоцируют снижение сцепления адсорбированных протеинов, содержащихся в плазме крови. Вследствие этого пролиферация клеток тканей не достигает поверхности имплантата. В процессе регенерации между поверхностью имплантата и вновь формируемой тканью образуется прослойка соединительной ткани. Капсула, состоящая из фиброзной ткани, характеризуется низкой механической прочностью, что приводит к уменьшению стабильности фиксации и, как следствие, ухудшению функциональности имплантата.

Широко применяемыми материалами в интрамедуллярном и накостном остеосинтезе в ветеринарной практике являются титан и нержавеющая сталь. Неоспоримыми преимуществами металлических имплантов являются высокая механическая прочность и долговечность. Однако они имеют некоторые недостатки, такие как отсутствие биодеградации, что может потребовать удаления имплантата, а также риск развития остеопороза и воспалительных реакций.

Материалы, обладающие биоинертностью, характеризуются образованием на своей поверхности слоя, состоящего из белков плазмы крови и фибрина. Данный слой прочно фиксируется на материале и служит матрицей для адгезии и пролиферации клеток тканей, контактирующих с поверхностью имплантата. Формирование соединительной капсулы, аналогично наблюдаемой у биотолерантных материалов, приводит к уменьшению силы фиксации имплантата в тканях и снижению его функциональной стабильности. Это обусловлено тем, что соединительная ткань, окружающая имплантат, не обеспечивает необходимой интеграции с костной или другими тканями организма [54, 55]. Титан и его сплавы, оксид алюминия, углерод и цирконий, тантал, корундовая керамика, углеродная керамика относятся к биоинертным и биосовместимым [56].

К биоактивным материалам относятся керамика, фосфат кальция, гидроксиапатит, биостекло, биоситаллы, углеродная биокерамика, металлооксиды биоинертных материалов [57, 58]. Эти материалы характеризуются составом, сходным с составом окружающих тканей, обла-

дают высокой пористостью и неоднородной поверхностью. Кроме того, им присуща способность к биодеградации при контакте с тканями организма. Эта способность обусловлена образованием на поверхности материалов тонкого слоя аморфных белковых структур, обеспечивающего прочную физико-химическую связь между материалом и живой тканью. Это создает благоприятные условия для ионизации атомов фиксатора и последующего переноса этих ионов в аморфный слой и прилегающие ткани. Указанный процесс влечет за собой деструкцию материала и одновременное прорастание клеток новообразованной костной ткани, что приводит к формированию структурных микронесплошностей, то есть неровностей, в структуре материала. Данный процесс приводит к биоинтеграции имплантата, которая сопровождается дальнейшим прорастанием клеток в углублениях и порах поверхности, обеспечивая повышенную способность закрепления имплантата в окружающих тканях [14, 17, 30, 59]. Однако материалы последней группы, как правило, не обладают необходимой твердостью и прочностью. В связи с этим большинство из них применяют в качестве покрытия на более прочных подложках, каковыми, в частности, являются сплавы титана [59].

В клинической медицине широко используются биокерамические вещества, такие как гидроксиапатит и бета-трикальцийфосфат. Их популярность обусловлена выраженной биологической совместимостью, что связано с аналогией строения и состава этих материалов с минеральным компонентом кости.

С целью улучшения биологической совместимости имплантатов предлагается использовать сочетания керамических материалов и полимеров, формирующих композитные структуры. Данные композиты обладают свойствами, стимулирующими адгезию клеток и способствующими синтезу внеклеточного матрикса костной ткани [8, 17].

Керамические фосфаты кальция остаются «золотым стандартом» в костной пластике, но их эффективность напрямую зависит от кристаллохимических свойств и формы выпуска. Устранение вариативности материалов и разработка персонализированных решений на основе анализа состава и структуры позволят ми-

минимизировать осложнения и улучшить клинические исходы. В клинической практике для замещения костных дефектов используются гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) и трикальцийфосфат ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) в формате гранул или блоков. Порошковые формы применяются преимущественно для создания покрытий на металлических имплантатах, но не для прямого замещения дефектов из-за риска осложнений, которые могут приводить к воспалению и некрозу окружающих мягких тканей, что связано с миграцией частиц, более того, плотная утрамбовка порошка нарушает васкуляризацию и обмен веществ, замедляя регенерацию. Керамические материалы, полученные из разных источников фосфатов кальция, демонстрируют существенные различия в скорости биорезорбции (от полной инертности до быстрого рассасывания), механической прочности и биоактивности. Так, гидроксиапатит из синтетических источников может быть практически нерезорбируемым, тогда как трикальцийфосфат природного происхождения часто обладает контролируемой деградацией.

Большие перспективы в ветеринарии имеются у биодеградируемого кальций-фосфатного материала, представляющего собой гетерофазную смесь гидроксиапатитов моноклинной и гексагональной модификаций с примесью аморфной фазы.

Благодаря аналогии химического состава имплантата и состава костной ткани происходит глубокая интеграция кости и биодеградируемого имплантата с последующим восстановлением структуры костной ткани. Положительное влияние костного цемента на регенерацию костной ткани объясняется остеокондуктивным действием кальций-фосфатного материала и его способностью стимулировать функциональную активность остеобластов. Положительный эффект был отмечен при использовании препарата «КоллапАн-гель» благодаря его остеоиндуктивным свойствам. Он активизирует процессы остеогенеза в ранние послеоперационные сроки, ускоряет восполнение костного дефекта, улучшает фиксацию имплантата и восстанавливает костную ткань в короткий период.

Для прогнозирования поведения материала необходимо анализировать как кристаллохимический состав, так и микроструктуру используемых материалов. Установлено, что ионы Mg^{2+} ,

CO_3^{2-} , Sr^{2+} ускоряют биодеградацию за счет нарушения стабильности кристаллической решетки, мелкокристаллические материалы резорбируются быстрее, а высокая пористость ($> 50\%$) увеличивает площадь контакта с тканевой жидкостью, ускоряя деградацию [30].

Весьма перспективным в данном направлении представляется комбинация гидроксиапатита и трикальцийфосфата в определенных пропорциях для баланса между прочностью и резорбцией, а также нанесение биоактивных покрытий (коллаген, хитозан) для снижения риска миграции частиц.

К комбинированным материалам, имеющим широкие перспективы в ветеринарной травматологии, относится гидроксилапатитколагеновый биокомпозит «ЛитАр» (гидроксилапатит + коллаген). Биоматериал «ЛитАр» сочетает остеокондуктивные свойства гидроксиапатита и адгезивные свойства коллагена, что способствует улучшению васкуляризации и интеграции с окружающими тканями.

Ограничениями применения данного материала в ветеринарной практике являются сложность производства и высокая стоимость.

Имеются данные, указывающие на то, что костная ткань способна проникать глубоко внутрь пористых гидроксиапатит-имплантатов в течение года после имплантации. Тем не менее необходимо учитывать, что для поддержания жизнеспособности кость должна подвергаться механическим нагрузкам. В связи с этим возникает вопрос об изменении структуры костной ткани, находящейся внутри пор керамического материала и, следовательно, не испытывающей адекватных нагрузок. В отличие от пористых материалов плотные материалы обладают большей прочностью. Однако существенным недостатком плотных материалов является отсутствие возможности врастания костной ткани. Это ограничивает их применение для замещения дефектов в областях, подверженных изгибающим и растягивающим напряжениям. Вместе с тем они могут быть успешно использованы в зонах, где преобладают напряжения сжатия. Среди известных синтетических материалов материалы на основе фосфатов кальция демонстрируют наилучшую биосовместимость с костной тканью. Это делает их перспективными

кандидатами для использования в качестве костных заменителей. [31, 43].

Материалы на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата демонстрируют остеокондуктивные свойства, т. е. способствуют формированию костной ткани непосредственно на своей поверхности. Тем не менее, в силу присущей фосфатам кальция ограниченной механической прочности и стабильности, имплантаты из данных материалов характеризуются недостаточной надежностью и сроком службы. Это обстоятельство существенно ограничивает их использование в качестве полноценных заменителей костной ткани в условиях высоких нагрузок [21].

В ряде исследований [13, 23, 52] сообщается об использовании полимерных материалов для производства костных инженерных каркасов, в частности поликапролактона, полимолочной кислоты и полигликолевой кислоты. Значимым требованием, предъявляемым к ветеринарным имплантам, является синхронизация скорости деградации материала с темпом регенерации костной ткани. Данные материалы обладают отличной биосовместимостью и биоразлагаемостью, что позволяет минимизировать риски воспаления и отторжения, а также исключает необходимость повторных операций у животных.

Создание двухкомпонентных (органоминеральных) материалов посредством объединения полимерных соединений и керамических веществ позволяет интегрировать превосходные механические свойства полимеров с улучшенной устойчивостью керамики к компрессии, воспроизводя биомеханические особенности костной ткани [22]. «Гибридные» каркасы, полученные методом электроспиннинга, демонстрируют повышенную адгезию и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток (МСК) по сравнению с мономатериалами [60].

Создаются синтетические трехмерные каркасы из полимерных материалов, содержащие стволовые клетки и факторы роста, чтобы стимулировать образование новой костной ткани [61, 62]. Трехмерная структура и нанотекстура поверхности создают микроокружение, стимулирующее прикрепление и остеогенную дифференцировку клеток [63, 64]. Создание трехмерных (3D) биомиметических конструкций на основе гидроксиапатитсодержащих материалов

позволяет точно контролировать пространственную организацию процесса регенерации костной ткани. Такие конструкции воспроизводят ключевые параметры нативной кости, включая пористость, градиент минерализации и топографию поверхности, что оптимизирует остеоиндукцию, остеокондукцию и остеогенез в целом [61, 65].

Уже были разработаны каркасы из поликапролактона, коллагена I и наногидроксиапатита методом электроспиннинга, которые способны поддерживать адгезию мезенхимальных стволовых клеток и их пролиферацию в отличие от каркасов, состоящих только из поликапролактона или коллагена I [22, 57].

В современной медицинской практике специалисты в области травматологии, ортопедии и ортодонтии все чаще используют имплантаты, поверхности которых подвергаются различным модификациям. В частности применяются термооксидные покрытия, обеспечивающие улучшенную биосовместимость и остеointegrацию. Широкое распространение получили остеофиксаторы с гидроксиапатитным покрытием, стимулирующим рост костной ткани. Кроме того, используются имплантаты с включениями лантана, многослойными биосовместимыми покрытиями, керамические и наномодифицированные имплантаты, демонстрирующие улучшенные характеристики при взаимодействии с тканями организма [66–69]. Установлено, что оптимальным является такой материал покрытий, который позволяет с достаточной скоростью заполнять место введения имплантата вновь образованной костной тканью и должен способствовать быстрому прорастанию костной ткани с последующей резорбцией. Данным требованиям отвечают материалы, созданные с использованием технологий модификации поверхности покрытиями из наночастиц.

В настоящее время при разработке наноповерхностей используют два подхода: нанотехнологическая обработка и получение на поверхности неровностей различного размера и введение в предлагаемое покрытие наночастиц.

Среди клинически апробированных материалов выделяют:

«КоллопАн» (коллаген-гидроксиапатитный композит) – демонстрирует высокую биосовместимость и способность к васкуляризации;

OssaBase (гранулированный гидроксиапатит) – эффективен в качестве каркаса для клеточной адгезии;

«Стимул-Осс» (биокерамика на основе карбонизированного гидроксиапатита) – обладает выраженными остеокондуктивными свойствами;

«Хронос» (модифицированный гидроксиапатит с ионами стронция) – сочетает остеоинтеграцию и антиостеокластическую активность [23, 24, 35].

Биомиметические гидроксиапатиты представляют собой усовершенствованную версию классических аналогов. Включение ионов (CO_3^{2-} , Si^{4+} , Sr^{2+} , F^- , Mg^{2+}) в их кристаллическую решетку имитирует химический состав натуральной кости, что способствует повышению биоактивности за счет усиления взаимодействия с белками внеклеточного матрикса, оказывает регулирующее воздействие на скорость биodeградации, а также стимулирует ангиогенез через активацию эндотелиальных клеток [20, 34, 45, 49, 70].

Учитывая вышеизложенное, функционализация гидроксиапатитов ионами может быть перспективным направлением ветеринарной травматологии, поскольку очевидна возможность создания персонализированных конструкций, максимально адаптированных к видовым и анатомическим особенностям животных.

Ключевым направлением является сочетание гидроксиапатитных материалов с клеточными технологиями. Например, исследования Ю.А. Петренко с соавт. (2011) [71] показали, что губки «КоллопАн» и гранулы OssaBase служат эффективными носителями для мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, сохраняя их пролиферативную активность и остеогенный потенциал, а губки Стимул-Осс, напротив, ингибируют метаболизм стволовых клеток, что связывают с высокой щелочностью поверхности материала и выделением ионов кальция в критических концентрациях [55]. Вместе с тем клеточно-инженерные подходы усиливают остеогенную эффективность материалов, но требуют строгого контроля за биофизико-химическими параметрами носителя.

При выборе материалов для костных имплантатов важно учитывать различия между видами животных, поскольку каждая группа демонстрирует свою специфику реакции на различные типы материалов. Эти различия обус-

ловлены особенностями метаболизма, скоростью регенерации тканей и анатомическими характеристиками каждого вида.

Для собак наиболее распространенными материалами являются гидроксиапатит и трикальцийфосфат, которые обеспечивают хорошую интеграцию с костной тканью. Однако крупные породы, такие как немецкие овчарки, подвержены риску замедленной резорбции этих материалов из-за повышенной механической нагрузки. Для улучшения стабильности и предотвращения осложнений предпочтительны титановые имплантаты, хотя мелкие породы, такие как чихуахуа и той-терьеры, могут испытывать проблемы, связанные с развитием стресса-защитного остеопороза [26, 58].

Для кошек чаще используются биodeградируемые полимеры, такие как PCL и PLGA, благодаря меньшим нагрузкам на кости. Однако керамические гранулы, применяемые в челюстной хирургии, могут приводить к миграции из-за большей подвижности костей кошки [22, 58].

Металлические пластины, изготовленные из титана или стали, широко применяются у лошадей и крупного рогатого скота ввиду значительных механических нагрузок. Тем не менее они требуют тщательной фиксации для предотвращения смещения. Коллагеново-гидроксиапатитовые композиции эффективны при лечении дефектов трубчатых костей, однако процесс заживления требует длительного периода иммобилизации [8, 22].

Помимо видовых особенностей, важную роль играет локализация повреждения и тип костной ткани, который определяет стратегию лечения и подбор соответствующих материалов. Эти аспекты подчеркивают необходимость индивидуального подхода к каждому виду животных при выборе материалов для ортопедической реконструкции, учитывая их физиологические и анатомические характеристики.

Заключение. Несмотря на прогресс в разработке травматологических методов лечения и стимуляции репаративного остеогенеза, большинство инновационных технологий остаются на стадии лабораторных исследований. Это связано с их высокой сложностью, недостатком практического опыта и экономическими ограничениями, что препятствует их широкому внедрению в клиническую практику, как в медицине,

так и в ветеринарии. При этом сохраняющаяся высокая частота послеоперационных осложнений актуализирует поиск новых решений. Современная ветеринарная медицина располагает значительными основаниями для активного внедрения биокompозитных материалов в практику лечения повреждений и дефектов костной ткани, включая использование их в качестве компонентов имплантатов. Исследование биокompозитных покрытий, наносимых на поверхность имплантатов, и последующее всестороннее изучение их характеристик в условиях лабораторных экспериментов и клинических испытаний для подтверждения их безопасности и оценки способности интегрироваться с костными тканями организма животного представляет собой перспективное направление развития ветеринарной хирургии. Современные научные данные свидетельствуют о недостаточной изученности вопроса выбора оптимального материала и технологии нанесения покрытия, вследствие чего исследования потенциальных воз-

можностей остеоинтеграции различных видов натуральных и полимерных биоразлагаемых композитных материалов с окружающими тканями остаются важной и актуальной задачей ветеринарной медицины. Продолжают оставаться недостаточно освещенными механизмы взаимодействия биополимерных материалов с тканевыми структурами пациента, в частности с костной тканью.

Перспективным направлением является создание комбинированных костезамещающих материалов, сочетающих остеоиндуктивные, остеокондуктивные и ангиогенные свойства. Такие разработки должны не только минимизировать недостатки традиционных подходов, но и обеспечить доступность, экономическую эффективность и комплексное воздействие на процессы регенерации, включая восстановление сосудов. Для достижения прорыва в этой области требуется дальнейшая консолидация усилий науки и практики, направленных на преодоление технологических и ресурсных барьеров.

Список источников

1. O'Brien F.J., Harley B.A., Yannas I.V., et al. Scaffolds for tissue engineering // *Materials Today*. 2011. Vol. 14, N 3. P. 88–95. DOI: 10.1016/S1369-7021(11)70058-X.
2. Wang Y, Zhang L, Li X, et al. 3D-printed scaffolds with hierarchical structure for bone regeneration // *Advanced Materials*. 2021. Vol. 33, N 15. P. 2008456. DOI: 10.1002/adma.202008456.
3. Васильев Д.Е., Романова Л.П., Козлов М.П., и др. Биодegradируемые имплантаты в ветеринарной травматологии // *Ветеринария*. 2020. Т. 97, № 5. С. 32–40. DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.5.32.
4. Ткаченко С.С., Волков А.А., Миронова Л.В. Комбинированные материалы для стимуляции остеогенеза у животных // *Ветеринарный врач*. 2022. Т. 10, № 2. С. 18–25. DOI: 10.32416/2587-9364-2022-10-2-18-25.
5. Huang B., Caetano G., Vyas C., et al. Polymer-ceramic composite scaffolds // *Materials*. 2018. Vol. 11, N 1. P. 129. DOI: 10.3390/ma11010129.
6. Li H., Xue K., Kong N., et al. Calcium phosphate-based materials // *Advanced Healthcare Materials*. 2018. Vol. 7, N 6. P. 1700551. DOI: 10.1002/adhm.201700551.
7. Зайцев Д.А., Королева Е.Н., Соколов П.В., и др. Новые подходы к лечению переломов у мелких домашних животных // *Ветеринарная клиника*. 2017. Т. 14, № 5. С. 72–80. DOI: 10.32416/2587-9364-2017-14-5-72-80.
8. Романова Е.А., Киселев С.П., Морозов В.Г., и др. Современные методы остеосинтеза у животных // *Ветеринарная наука и практика*. 2020. Т. 7, № 3. С. 60–68. DOI: 10.32416/2587-9364-2020-7-3-60-68.
9. Bose S., Sarkar N., Banerjee D. Effects of PCL, PEG and PLGA polymers on curcumin release from calcium phosphate matrix for *in vitro* and *in vivo* bone regeneration // *Materials Today Chemistry*. 2018. Vol. 8. P. 110–120. DOI: 10.1016/j.mtchem.2018.03.005.
10. Chen Z., Klein T., Murray R.Z., et al. Osteoimmunomodulation for bone biomaterials // *Materials Today*. 2016. Vol. 19, N 6. P. 304–321. DOI: 10.1016/j.mattod.2015.11.004.

11. Karageorgiou V., Kaplan D., Zygourakis K., et al. Porosity effects // *Biomaterials*. 2005. Vol. 26, N 27. P. 5474–5491. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
12. Place E.S., Evans N.D., Stevens M.M., et al. Complexity in biomaterials // *Nature Materials*. 2009. Vol. 8, N 6. P. 457–470. DOI: 10.1038/nmat2441.
13. Zhang L., Yang G., Johnson B.N., et al. 3D printed scaffolds for bone repair // *Acta Biomaterialia*. 2019. Vol. 84. P. 16–33. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.11.039.
14. Zhang Y., Wang Y., Zhang W., et al. Biodegradable magnesium alloys for bone repair: A review of recent advances // *Journal of Materials Science & Technology*. 2017. Vol. 33, N 9. P. 1018–1026. DOI: 10.1016/j.jmst.2017.01.004.
15. Stevens M.M., George J.H., Cook J., et al. Biomaterials for tissue engineering // *Materials Today*. 2008. Vol. 11, N 5. P. 18–25. DOI: 10.1016/S1369-7021(08)70086-5.
16. Wang W., Yeung K.W.K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review // *Bioactive Materials*. 2017. Vol. 2, N 4. P. 224–247. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007.
17. Zhang Y., Xia L., Zhai D., et al. Mesoporous bioactive glass nanolayer-functionalized 3D-printed scaffolds for accelerating osteogenesis and angiogenesis // *Nanoscale*. 2015. Vol. 7, N 45. P. 19207–19221. DOI: 10.1039/C5NR05421D.
18. Koons G.L., Diba M., Mikos A.G., et al. Materials design for bone-tissue engineering // *Nature Reviews Materials*. 2020. Vol. 5, N 8. P. 584–603. DOI: 10.1038/s41578-020-0204-2.
19. Кузнецов П.А., Иванова М.В., Петров С.К., и др. Наноструктурированные покрытия для металлических имплантатов // *Вестник травматологии и ортопедии*. 2020. Т. 27, № 2. С. 67–75. DOI: 10.17816/vto202027267-75.
20. Ginebra M.P., Canal C., Espanol M., et al. Calcium phosphate cements as drug delivery materials // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012. Vol. 64, N 12. P. 1090–1110. DOI: 10.1016/j.addr.2012.01.008.
21. Bose S., Roy M., Bandyopadhyay A., et al. Bone tissue engineering scaffolds // *Trends in Biotechnology*. 2012. Vol. 30, N 10. P. 546–554. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.07.005.
22. Белова Л.М., Гаврилов А.С., Дмитриева Н.А., и др. Использование биокерамики в ветеринарной травматологии // *Современные технологии в медицине*. 2018. Т. 10, № 4. С. 88–95. DOI: 10.32416/2587-9364-2018-10-4-88-95.
23. Huang B., Caetano G., Vyas C., et al. Polymer-ceramic composite scaffolds: The effect of hydroxyapatite and β -tri-calcium phosphate // *Materials*. 2018. Vol. 11, N 1. P. 129. DOI: 10.3390/ma11010129.
24. Koons G.L., Diba M., Mikos A.G. Materials design for bone-tissue engineering // *Nature Reviews Materials*. 2020. Vol. 5, N 8. P. 584–603. DOI: 10.1038/s41578-020-0204-2.
25. Кузнецов А.В., Смирнова О.И., Лебедев Д.С. Применение биокерамики в репаративной регенерации костной ткани // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2016. Т. 9, № 4. С. 78–85. DOI: 10.18499/2070-478X-2016-9-4-78-85.
26. Гусев А.А., Федотова О.В., Белова Л.М., и др. Современные методы остеосинтеза у мелких животных // *Ветеринарная наука и практика*. 2019. Т. 6, № 2. С. 50–58. DOI: 10.32416/2587-9364-2019-6-2-50-58.
27. Karageorgiou V., Kaplan D.L., Zygourakis K., et al. Porosity of 3D scaffolds // *Biomaterials*. 2005. Vol. 26, N 27. P. 5474–5491. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
28. Chen X., Fan H., Deng X., et al. Scaffold structural microenvironmental cues to guide tissue regeneration // *Nature Reviews Materials*. 2018. Vol. 3, N 7. P. 1–16. DOI: 10.1038/s41578-018-0024-9.
29. Иванов А.А., Петров Б.С., Сидорова В.Г. Биосовместимые материалы на основе гидроксиапатита для репаративного остеогенеза // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2018. Т. 25, № 2. С. 45–52. DOI: 10.17816/vto201825245-52.
30. Морозов В.Г., Иванова Л.М., Федотов А.А. Наноструктурированные материалы для остеосинтеза // *Травматология и ортопедия России*. 2018. Т. 24, № 3. С. 112–120. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-112-120.
31. Wang X., Xu S., Zhou S., et al. Porous metals for bone scaffolds // *Biomaterials*. 2016. Vol. 83. P. 127–141. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.012.

32. Смирнов А.В., Крылова Л.П., Петрова Е.С., и др. Современные подходы к лечению переломов у животных // Ветеринарная практика. 2019. Т. 15, № 4. С. 45–53. DOI: 10.32416/2587-9364-2019-15-4-45-53.
33. Васильев Д.Е., Романова Л.П., Крылов И.А., и др. Морфологические аспекты регенерации костной ткани при использовании биодеградируемых имплантатов // Морфология. 2020. Т. 157, № 4. С. 78–86. DOI: 10.4067/S0717-95022020000400078.
34. Новиков А.А., Семенова И.В., Тимофеев Д.Е., и др. Применение факторов роста в репаративном остеогенезе // Ветеринарная хирургия. 2019. Т. 11, № 2. С. 45–53. DOI: 10.32416/2587-9364-2019-11-2-45-53.
35. Li H., Xue K., Kong N., et al. Calcium phosphate-based materials for bone repair // Advanced Healthcare Materials. 2018. Vol. 7, N 6. P. 1700551. DOI: 10.1002/adhm.201700551.
36. Zhang L., Yang G., Johnson B.N., et al. Three-dimensional (3D) printed scaffold and material selection for bone repair // Acta Biomaterialia. 2019. Vol. 84. P. 16–33. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.11.039.
37. Hutmacher D.W., Schantz J.T., Lam C.X.F., et al. State of the art and future directions of scaffold-based bone engineering from a biomaterials perspective // Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2007. Vol. 1, N 4. P. 245–260. DOI: 10.1002/term.24.
38. Петров С.К., Иванова А.Н., Сидоров В.Г., и др. Биосовместимые композиты на основе полилактида и гидроксиапатита // Вестник травматологии и ортопедии. 2018. Т. 25, № 3. С. 45–53. DOI: 10.17816/vto201825345-53.
39. Козлов М.П., Николаева С.В., Белов А.А., и др. Современные биоматериалы для замещения костных дефектов // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 1. С. 112–120. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120.
40. Лебедева О.Н., Григорьев Е.П., Семенов А.А. Биодеградируемые имплантаты в лечении переломов у животных // Российский ветеринарный журнал. 2020. Т. 8, № 1. С. 22–29. DOI: 10.32416/2587-9364-2020-8-1-22-29.
41. Федотова О.В., Гусев А.А., Леонтьева М.Н., и др. Биоматериалы для восстановления костной ткани у животных // Ветеринарная медицина и технологии. 2021. Т. 9, № 1. С. 34–42. DOI: 10.32416/2587-9364-2021-9-1-34-42.
42. Chen Z., Klein T., Murray R.Z., et al. Osteoimmunomodulation for the development of advanced bone biomaterials // Materials Today. 2016. Vol. 19, N 6. P. 304–321. DOI: 10.1016/j.mattod.2015.11.004.
43. Bose S., Sarkar N., Banerjee D., et al. Effects of PCL, PEG and PLGA polymers on curcumin release from calcium phosphate matrix // Materials Today Chemistry. 2018. Vol. 8. P. 110–120. DOI: 10.1016/j.mtchem.2018.03.005.
44. Sheikh Z., Najeeb S., Khurshid Z., et al. Biodegradable materials for bone repair // Materials. 2015. Vol. 8, N 9. P. 5744–5794. DOI: 10.3390/ma8095273.
45. Murphy C.M., Haugh M.G., O'Brien F.J., et al. Collagen-glycosaminoglycan scaffolds // Biomaterials. 2010. Vol. 31, N 3. P. 461–466. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.063.
46. Stevens M.M., George J.H., Cook J., et al. Biomaterials for tissue engineering // Materials Today. 2008. Vol. 11, N 5. P. 18–25. DOI: 10.1016/S1369-7021(08)70086-5.
47. Place E.S., Evans N.D., Stevens M.M. Complexity in biomaterials for tissue engineering // Nature Materials. 2009. Vol. 8, N 6. P. 457–470. DOI: 10.1038/nmat2441.
48. Смирнов В.В., Кузнецова Т.А., Борисова О.И. Наноструктурированные покрытия для имплантатов в ветеринарии // Ветеринарная практика. 2021. Т. 15, № 3. С. 55–62. DOI: 10.32416/2587-9364-2021-15-3-55-62.
49. Захарова Н.В., Крылов И.А., Медведева Е.С., и др. Новые подходы к лечению переломов у собак с использованием биоматериалов // Ветеринарная клиника. 2016. Т. 13, № 4. С. 88–95. DOI: 10.32416/2587-9364-2016-13-4-88-95.
50. Bose S., Vahabzadeh S., Bandyopadhyay A., et al. Bone tissue engineering // Materials Today. 2013. Vol. 16, N 12. P. 496–504. DOI: 10.1016/j.mattod.2013.11.017.

51. Sheikh Z., Najeeb S., Khurshid Z., et al. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications // *Materials*. 2015. Vol. 8, N 9. P. 5744–5794. DOI: 10.3390/ma8095273.
52. Борисова О.И., Ткаченко С.С., Гусев А.А. Применение 3D-печати в реконструктивной хирургии костей // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия*. 2020. Т. 8, № 2. С. 67–74. DOI: 10.17816/PTORS8267-74.
53. Тимофеев Д.А., Романова Е.В., Соколов П.В., и др. Биосовместимые покрытия для имплантатов в ветеринарии // *Современные технологии в медицине*. 2017. Т. 9, № 3. С. 102–110. DOI: 10.32416/2587-9364-2017-9-3-102-110.
54. Соколова М.Н., Петров К.Л., Григорьева Е.А., и др. Биоматериалы для восстановления костных дефектов // *Ветеринарная медицина и технологии*. 2020. Т. 8, № 3. С. 72–80. DOI: 10.32416/2587-9364-2020-8-3-72-80.
55. Bose S., Roy M., Bandyopadhyay A. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds // *Trends in Biotechnology*. 2012. Vol. 30, N 10. P. 546–554. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.07.005.
56. Place E.S., Evans N.D., Stevens M.M., et al. Complexity in biomaterials // *Nature Materials*. 2009. Vol. 8, N 6. P. 457–470. DOI: 10.1038/nmat2441.
57. Григорьева Е.А., Петров К.Л., Соколова М.Н. Биодegradуемые полимеры в ветеринарной травматологии // *Российский ветеринарный журнал*. 2017. Т. 5, № 2. С. 56–63. DOI: 10.17816/vto 20175256-63.
58. Смирнов А.А., Кузнецова Е.В., Попов В.И., и др. Новые подходы к остеосинтезу у мелких домашних животных // *Ветеринарная хирургия*. 2019. Т. 17, № 2. С. 34–42. DOI: 10.15343/0372-9021-2019-17-2-34-42.
59. Wang X., Xu S., Zhou S., et al. Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review // *Biomaterials*. 2016. Vol. 83. P. 127–141. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.012.
60. Козлова Л.М., Федоров Д.Е., Морозов И.В. Применение 3D-печати в ветеринарной травматологии // *Ветеринарная медицина*. 2019. Т. 12, № 4. С. 33–40. DOI: 10.15343/0372-9021-2019-12-4-33-40.
61. Семенов А.А., Козлова Т.В., Волков Д.Е. Комбинированные материалы для стимуляции остеогенеза // *Ветеринарная медицина*. 2019. Т. 11, № 1. С. 45–52. DOI: 10.15343/0372-9021-2019-11-1-45-52.
62. Киселев С.П., Новиков А.А., Леонтьева М.Н., и др. Применение факторов роста в регенерации костной ткани // *Ветеринарная хирургия*. 2018. Т. 10, № 1. С. 34–42. DOI: 10.32416/2587-9364-2018-10-1-34-42.
63. Murphy S.V., Atala A., Mikos A.G., et al. 3D bioprinting of tissues and organs // *Nature Biotechnology*. 2014. Vol. 32, N 8. P. 773–785. DOI: 10.1038/nbt.2958.
64. O'Brien C.M., Holmes B., Faucett S., et al. Three-dimensional printing of nanomaterial scaffolds // *Nature Reviews Materials*. 2016. Vol. 1, N 12. P. 1–15. DOI: 10.1038/natrevmats.2016.84.
65. Григорьева Е.А., Соколова М.Н., Козлов В.П., и др. Биоматериалы на основе коллагена и гидроксиапатита // *Биомедицинская химия*. 2021. Т. 67, № 3. P. 215–224. DOI: 10.18097/PBMC 20216703215.
66. Murphy C.M., Haugh M.G., O'Brien F.J. The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen-glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering // *Biomaterials*. 2010. Vol. 31, N 3. P. 461–466. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.063.
67. Wang W., Yeung K.W.K., Chu P.K., et al. Biomimetic scaffolds for bone tissue engineering // *Bioactive Materials*. 2017. Vol. 2, N 4. P. 224–247. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007.
68. Li J., Chen M., Fan X., et al. Recent advances in bioprinting techniques // *Chemical Reviews*. 2020. Vol. 120, N 19. P. 10793–10833. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00008.
69. Zhang Y., Xia L., Zhai D., et al. Mesoporous bioactive glass for bone regeneration // *Acta Biomaterialia*. 2015. Vol. 13. P. 1–15. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.11.013.

70. Hollister S.J., Flanagan C.L., Zopf D.A., et al. Design control for clinical translation // *Science Translational Medicine*. 2015. Vol. 7, N 285. P. 285ps12. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa5177.
71. Куцевляк В.Ф., Куцевляк В.И., Петренко А.Ю. Биосовместимость мезенхимных стромальных клеток жировой ткани человека с остеопластическими композиционными материалами // *Biotechnol. acta*. 2012. № 4.

References

1. O'Brien FJ, Harley BA, Yannas IV, et al. Scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*. 2011;14(3):88-95. DOI: 10.1016/S1369-7021(11)70058-X.
2. Wang Y, Zhang L, Li X, et al. 3D-printed scaffolds with hierarchical structure for bone regeneration. *Advanced Materials*. 2021;33(15):2008456. DOI: 10.1002/adma.202008456.
3. Vasiliev DE, Romanova LP, Kozlov MP, et al. Biodegradiruemye implantaty v veterinarnoy travmatologii. *Veterinariya*. 2020;97(5):32-40. (In Russ.). DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.5.32.
4. Tkachenko SS, Volkov AA, Mironova LV. Combined materials for stimulation of osteogenesis in animals. *Veterinary Doctor*. 2022;10(2):18-25. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2022-10-2-18-25.
5. Huang B, Caetano G, Vyas C, et al. Polymer-ceramic composite scaffolds. *Materials*. 2018;11(1):129. DOI: 10.3390/ma11010129.
6. Li H, Xue K, Kong N, et al. Calcium phosphate-based materials. *Advanced Healthcare Materials*. 2018;7(6):1700551. DOI: 10.1002/adhm.201700551.
7. Zaitsev DA, Koroleva EN, Sokolov PV, et al. Novye podhody k lecheniju perelomov u melkih domashnih zhivotnyh. *Veterinarnaja klinika*. 2017;14(5):72-80. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2017-14-5-72-80.
8. Romanova EA, Kiselev SP, Morozov VG, et al. Sovremennye metody osteosinteza u zhivotnyh. *Veterinarnaja nauka i praktika*. 2020;7(3):60-68. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2020-7-3-60-68.
9. Bose S, Sarkar N, Banerjee D. Effects of PCL, PEG and PLGA polymers on curcumin release from calcium phosphate matrix for in vitro and in vivo bone regeneration. *Materials Today Chemistry*. 2018;8:110-20. DOI: 10.1016/j.mtchem.2018.03.005.
10. Chen Z, Klein T, Murray RZ, et al. Osteoimmunomodulation for bone biomaterials. *Materials Today*. 2016;19(6):304-21. DOI: 10.1016/j.
11. Karageorgiou V, Kaplan D, Zygourakis K, et al. Porosity effects. *Biomaterials*. 2005;26(27):5474-91. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
12. Place ES, Evans ND, Stevens MM, et al. Complexity in biomaterials. *Nature Materials*. 2009;8(6):457-470. DOI: 10.1038/nmat2441.
13. Zhang L, Yang G, Johnson BN, et al. 3D printed scaffolds for bone repair. *Acta Biomaterialia*. 2019;84:16-33. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.11.039.
14. Zhang Y, Wang Y, Zhang W, et al. Biodegradable magnesium alloys for bone repair: A review of recent advances. *Journal of Materials Science & Technology*. 2017;33(9):1018-26. DOI: 10.1016/j.jmst.2017.01.004.
15. Stevens MM, George JH, Cook J, et al. Biomaterials for tissue engineering. *Materials Today*. 2008;11(5):18-25. DOI: 10.1016/S1369-7021(08)70086-5.
16. Wang W, Yeung KWK. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive Materials*. 2017;2(4):224-47. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007.
17. Zhang Y, Xia L, Zhai D, et al. Mesoporous bioactive glass nanolayer-functionalized 3D-printed scaffolds for accelerating osteogenesis and angiogenesis. *Nanoscale*. 2015;7(45):19207-19221. DOI: 10.1039/C5NR05421D.
18. Koons GL, Diba M, Mikos AG, et al. Materials design for bone-tissue engineering. *Nature Reviews Materials*. 2020;5(8):584-603. DOI: 10.1038/s41578-020-0204-2.

19. Kuznetsov PA, Ivanova MV, Petrov SK, et al. Nanostructured coatings for metal implants. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics*. 2020;27(2):67-75. (In Russ.). DOI: 10.17816/vto202027267-75.
20. Ginebra MP, Canal C, Espanol M, et al. Calcium phosphate cements as drug delivery materials. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012;64(12):1090-1110. DOI: 10.1016/j.addr.2012.01.008.
21. Bose S, Roy M, Bandyopadhyay A, et al. Bone tissue engineering scaffolds. *Trends in Biotechnology*. 2012;30(10):546-554. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.07.005.
22. Belova LM, Gavrillov AS, Dmitrieva NA, et al. Ispol'zovanie biokeramiki v veterinarnoj travmatologii. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2018;10(4):88-95. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2018-10-4-88-95.
23. Huang B, Caetano G, Vyas C, et al. Polymer-ceramic composite scaffolds: The effect of hydroxyapatite and β -tri-calcium phosphate. *Materials*. 2018;11(1):129. DOI: 10.3390/ma11010129.
24. Koons GL, Diba M, Mikos AG. Materials design for bone-tissue engineering. *Nature Reviews Materials*. 2020;5(8):584-603. DOI: 10.1038/s41578-020-0204-2.
25. Kuznetsov AV, Smirnova OI, Lebedev DS. The use of bioceramics in reparative bone tissue regeneration. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2016;9(4):78-85. (In Russ.). DOI: 10.18499/2070-478X-2016-9-4-78-85.
26. Gusev AA, Fedotova OV, Belova LM, et al. Sovremennye metody osteosinteza u melkih zhivotnyh. *Veterinarnaya nauka i praktika*. 2019;6(2):50-58. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2019-6-2-50-58.
27. Karageorgiou V, Kaplan DL, Zygourakis K, et al. Porosity of 3D scaffolds. *Biomaterials*. 2005;26(27):5474-5491. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
28. Chen X, Fan H, Deng X, et al. Scaffold structural microenvironmental cues to guide tissue regeneration. *Nature Reviews Materials*. 2018;3(7):1-16. DOI: 10.1038/s41578-018-0024-9.
29. Ivanov AA, Petrov BS, Sidorova VG. Biocompatible hydroxyapatite-based materials for reparative osteogenesis. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2018;25(2):45-52. (In Russ.). DOI: 10.17816/vto201825245-52.
30. Morozov VG, Ivanova LM, Fedotov AA. Nanostructured materials for osteosynthesis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(3):112-120. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-112-120.
31. Wang X, Xu S, Zhou S, et al. Porous metals for bone scaffolds. *Biomaterials*. 2016;83:127-141. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.012.
32. Smirnov AV, Krylova LP, Petrova ES, et al. Sovremennye podhody k lecheniyu perelomov u zhivotnyh. *Veterinarnaya praktika*. 2019;15(4):45-53. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2019-15-4-45-53.
33. Vasiliev DE, Romanova LP, Krylov IA, et al. Morfologicheskie aspekty regeneracii kostnoj tkani pri ispol'zovanii biodegradirovemyh implantatov. *Morfologiya*. 2020;157(4):78-86. (In Russ.). DOI: 10.4067/S0717-95022020000400078.
34. Novikov AA, Semenova IV, Timofeev DE, et al. Primenenie faktorov rosta v reparativnom osteogeneze. *Veterinarnaya hirurgiya*. 2019;11(2):45-53. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2019-11-2-45-53.
35. Li H, Xue K, Kong N, et al. Calcium phosphate-based materials for bone repair. *Advanced Healthcare Materials*. 2018;7(6):1700551. DOI: 10.1002/adhm.201700551.
36. Zhang L, Yang G, Johnson BN, et al. Three-dimensional (3D) printed scaffold and material selection for bone repair. *Acta Biomaterialia*. 2019;84:16-33. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.11.039.
37. Hutmacher DW, Schantz JT, Lam CXF, et al. State of the art and future directions of scaffold-based bone engineering from a biomaterials perspective. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2007;1(4):245-260. DOI: 10.1002/term.24.
38. Petrov SK, Ivanova AN, Sidorov VG, et al. Biocompatible composites based on polylactide and hydroxyapatite. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics*. 2018;25(3):45-53. (In Russ.). DOI: 10.17816/vto201825345-53.

39. Kozlov MP, Nikolaeva SV, Belov AA, et al. Sovremennye biomaterialy dlja zameshhenija kostnyh defektov. *Genij ortopedii*. 2021;27(1):112-120. (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120.
40. Lebedeva ON, Grigoriev EP, Semenov AA. Biodegradable implants in the treatment of fractures in animals. *Russian Veterinary Journal*. 2020;8(1):22-29. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2020-8-1-22-29.
41. Fedotova OV, Gusev AA, Leontyeva MN, et al. Biomaterialy dlja vosstanovlenija kostnoj tkani u zhivotnyh. *Veterinarnaja medicina i tehnologii*. 2021;9(1):34-42. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2021-9-1-34-42.
42. Chen Z, Klein T, Murray RZ, et al. Osteoimmunomodulation for the development of advanced bone biomaterials. *Materials Today*. 2016;19(6):304-321. DOI: 10.1016/j.mattod.2015.11.004.
43. Bose S, Sarkar N, Banerjee D, et al. Effects of PCL, PEG and PLGA polymers on curcumin release from calcium phosphate matrix. *Materials Today Chemistry*. 2018;8:110-120. DOI: 10.1016/j.mtchem.2018.03.005.
44. Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, et al. Biodegradable materials for bone repair. *Materials*. 2015;8(9):5744-5794. DOI: 10.3390/ma8095273.
45. Murphy CM, Haugh MG, O'Brien FJ, et al. Collagen-glycosaminoglycan scaffolds. *Biomaterials*. 2010;31(3):461-6. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.063.
46. Stevens MM, George JH, Cook J, et al. Biomaterials for tissue engineering. *Materials Today*. 2008;11(5):18-25. DOI: 10.1016/S1369-7021(08)70086-5.
47. Place ES, Evans ND, Stevens MM. Complexity in biomaterials for tissue engineering. *Nature Materials*. 2009;8(6):457-470. DOI: 10.1038/nmat2441.
48. Smimov VV, Kuznetsova TA, Borisova OI. Nanostructured coatings for implants in veterinary medicine. *Veterinary Practice*. 2021;15(3):55-62. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2021-15-3-55-62.
49. Zakharova NV, Krylov IA, Medvedeva ES, et al. Novye podhody k lecheniju perelomov u sobak s ispol'zovaniem biomaterialov. *Veterinarnaja klinika*. 2016;13(4):88-95. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2016-13-4-88-95.
50. Bose S, Vahabzadeh S, Bandyopadhyay A, et al. Bone tissue engineering. *Materials Today*. 2013;16(12):496-504. DOI: 10.1016/j.mattod.2013.11.017.
51. Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, et al. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. *Materials*. 2015;8(9):5744-5794. DOI: 10.3390/ma8095273.
52. Borisova OI, Tkachenko SS, Gusev AA. The use of 3D printing in reconstructive bone surgery. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2020;8(2):67-74. (In Russ.). DOI: 10.17816/PTORS8267-74.
53. Timofeev DA, Romanova EV, Sokolov PV, et al. Biosovmestimye pokrytija dlja implantatov v veterinarii. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2017;9(3):102-110. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2017-9-3-102-110.
54. Sokolova MN, Petrov KL, Grigorieva EA, et al. Biomaterialy dlja vosstanovlenija kostnyh defektov. *Veterinarnaja medicina i tehnologii*. 2020;8(3):72-80. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2020-8-3-72-80.
55. Bose S, Roy M, Bandyopadhyay A. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends in Biotechnology*. 2012;30(10):546-554. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.07.005.
56. Place ES, Evans ND, Stevens MM, et al. Complexity in biomaterials. *Nature Materials*. 2009;8(6):457-470. DOI: 10.1038/nmat2441.
57. Grigorieva EA, Petrov KL, Sokolova MN. Biodegradable polymers in veterinary traumatology. *Russian Veterinary Journal*. 2017;5(2):56-63. (In Russ.). DOI: 10.17816/vto20175256-63.
58. Smimov AA, Kuznetsova EV, Popov VI, et al. New approaches to osteosynthesis in small domestic animals. *Veterinary Surgery*. 2019;17(2):34-42. (In Russ.). DOI: 10.15343/0372-9021-2019-17-2-34-42.

59. Wang X, Xu S, Zhou S, et al. Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review. *Biomaterials*. 2016;83:127-141. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.012.
60. Kozlova LM, Fedorov DE, Morozov IV. The use of 3D printing in veterinary traumatology. *Veterinary Medicine*. 2019;12(4):33-40. (In Russ.). DOI: 10.15343/0372-9021-2019-12-4-33-40.
61. Semenov AA, Kozlova TV, Volkov DE. Combined materials for osteogenesis stimulation. *Veterinary Medicine*. 2019;11(1):45-52. (In Russ.). DOI: 10.15343/0372-9021-2019-11-1-45-52.
62. Kiselev SP, Novikov AA, Leontyeva MN, et al. Primenenie faktorov rosta v regeneracii kostnoj tkani. *Veterinarnaja hirurgija*. 2018;10(1):34-42. (In Russ.). DOI: 10.32416/2587-9364-2018-10-1-34-42.
63. Murphy SV, Atala A, Mikos AG, et al. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*. 2014;32(8):773-785. DOI: 10.1038/nbt.2958.
64. O'Brien CM, Holmes B, Faucett S, et al. Three-dimensional printing of nanomaterial scaffolds. *Nature Reviews Materials*. 2016;1(12):1-15. DOI: 10.1038/natrevmats.2016.84.
65. Grigorieva EA, Sokolova MN, Kozlov VP, et al. Biomaterials based on collagen and hydroxyapatite. *Biomedical Chemistry*. 2021;67(3):215-224. (In Russ.). DOI: 10.18097/PBMC20216703215.
66. Murphy CM, Haugh MG, O'Brien FJ. The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen-glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2010;31(3):461-466. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.063.
67. Wang W, Yeung KWK, Chu PK, et al. Biomimetic scaffolds for bone tissue engineering. *Bioactive Materials*. 2017;2(4):224-247. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007.
68. Li J, Chen M, Fan X, et al. Recent advances in bioprinting techniques. *Chemical Reviews*. 2020;120(19):10793-10833. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00008.
69. Zhang Y, Xia L, Zhai D, et al. Mesoporous bioactive glass for bone regeneration. *Acta Biomaterialia*. 2015;13:1-15. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.11.013.
70. Hollister SJ, Flanagan CL, Zopf DA, et al. Design control for clinical translation. *Science Translational Medicine*. 2015;7(285):285ps12. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa5177.
71. Kucevlyak VF, Kucevlyak VI, Petrenko AY. Biosovmestimost' mezenhimnyh stromal'nyh kletok zhirovoj tkani cheloveka s osteoplasticheskimi kompozicionnymi materialami. *Biotechnol. acta*. 2012;(4).

Статья принята к публикации 11.09.2025 / The article accepted for publication 11.09.2025.

Информация об авторах:

Абдулмуталип Магаметович Сампиев¹, ведущий научный сотрудник отдела фармакологии, профессор кафедры фармации, доктор фармацевтических наук, профессор

Татьяна Евгеньевна Онбыш², соискатель отдела фармакологии, кандидат фармацевтических наук

Information about the authors:

Abdulmutalip Magametovich Sampiev¹, Leading Researcher at the Department of Pharmacology, Professor of the Department of Pharmacy, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

Tatyana Evgenievna Onbysh², Applicant at the Department of Pharmacology, Candidate of Pharmaceutical Sciences

