

НАНОТЕХНОЛОГІЇ ТА НАНОМАТЕРІАЛИ В ОРТОПЕДІЇ, ТРАВМАТОЛОГІЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ

Корпан М.І.¹, Чекман І.С.², Бур'янов О.А.², Дорошенко А.М.², Фіалка-Мозер В.¹

¹Віденський медичний університет, Австрія

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Останні дев'ять десятиліть застосовували біоімпланти з розмірами приблизно від 1 до 10⁴ мкм. Недоліки сучасних імплантів, такі як недосконалість біологічна сумісність, запалення, утворення фіброзної тканини тощо, не можуть цілком задовольняти клініцистів і хворих та спонукають пошук нових матеріалів. Це призвело до дослідження нанорозмірних об'єктів, зокрема наночастинок, нановолокон і нанотрубок, для використання їх в травматології, ортопедії та реабілітації. Застосування нанотехнологій також спонукається баченням наноструктурної будови кістки як органа, наномасштабних механізмів росту і регенерації кісткової тканини. Наноконізати і наноструктурні матеріали грають кардинальну роль у ортопедичних дослідженнях, так як сама кістка є типовим прикладом наноконізату (Chun A.L. et al., 2007; Eijofor J., Webster T.J., 2008; Jain K.K., 2008).

Тканинна інженерія виникла як перспективна альтернатива для заміщення втрачених або уражених тканин чи органів з уникненням ускладнень, пов'язаних із застосуванням традиційних трансплантів (Langer R., Vacanti J.P., 1993). Тканинна інженерія покликана відновити ушкоджену тканину шляхом застосування штучних тканинних заміників, які можуть підтримувати функціональність протягом регенерації і в кінцевому рахунку поєднуються (інтегрують) з тканинами організму.

У даній роботі узагальнені результати досліджень вчених світу, що торкаються застосування нанобіоматеріалів для покращення властивостей ортопедичних матеріалів і їх застосування в напрямку інженерії кісткової тканини.

ВЗАЄМОДІЯ НАНОМАСШТАБНИХ СТРУКТУР З КІСТКОВОЮ ТКАНИНОЮ

Успішність застосування ортопедичних імплантів і конструкцій для клітинної інженерії залежить від обраного біоматеріалу. Одним з ключових факторів, який визначається при невдачах обох типів імплантів є недостатня тканинна регенерація навколо цих біоматеріалів одразу після імплантації. Це пояснюється низькою поверхневою взаємодією біоматеріалу з тканинами організму. Відомо, що введення імпланту в живий організм спричиняє специфічні реакції у біологічному середовищі. Біомолекули і клітини разом із властивостями обраного біоматеріалу визначають біосумісність і довговічність імпланту. Тому вчені приділяють увагу вивченню взаємодії імплантів із тканинами організму

з урахуванням їх будови і фізико-хімічних властивостей для досягнення максимальної біологічної сумісності, прискорення часу відновлення тканин.

Дослідження показали, що усі живі системи регулюються молекулярними наномасштабними взаємодіями. Організація клітин і відповідні властивості тканини значно залежать від структури екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ). ЕЦМ має складну ієрархічну будову із просторовими і часовими рівнями організації, які охоплюють декілька порядків величин від нанометрів до сантиметрів. Через це клітинам притаманна взаємодія з наноструктурними поверхнями. Тому стає очевидним, що біоматеріали, які створені з нанометрових компонентів, мають перевагу з біологічної точки зору і вивчаються як перспективні (Chun A.L. et al., 2007; Li W.J. et al., 2006b; Webster T.J. et al., 2000).

Загальним об'єктом досліджень в ортопедії є створення біоматеріалів, які б підтримували клітинний і тканинний ріст. У природній тканині наномасштабні взаємодії білків є ключовими у контролюванні функцій клітин, таких як проліферація, міграція і продукція ЕЦМ (Benoit D.S.W., Anseth K.S., 2005). Абсорбція білків в свою чергу залежить від розмірів і поверхневих властивостей імплантованих біоматеріалів: їх шорсткості, заряду, гідрофільності, інших хімічних властивостей (Wilson C.J. et al., 2005). Нещодавні дослідження показали, що унікальні властивості нанобіоматеріалів запроваджують взаємодію з білками, які контролюють клітинні функції (Webster T.J. et al., 2001b; Yao C. et al., 2005).

Нанобіоматеріали мають збільшену кількість атомів і кристалічних зерен на їх поверхнях і володіють вищим співвідношенням площа поверхні/об'єм ніж звичайні мікророзмірні біоматеріали. Ці відмінності у поверхневій топографії змінюють відповідну поверхневу енергію абсорбції білків. Літературні дані вказують, що абсорбція білків з біологічних рідин є значно більшою за менших, нанометрових, розмірів матеріалів (Webster T.J. et al., 2001b; Yao C. et al., 2005). Зокрема відомо, що взаємодія чотирьох білків, які посилюють функцію остеобластів – фібронектину, вітронектину, ламініну і колагену – є більшою на нанобіоматеріалах у порівнянні зі звичайними матеріалами. T.J. Webster та співавтори (2001) пов'язують підвищену абсорбцію, конформацію і активність вітронектину з підвищеною адгезією остеобластів на нанофазному глиноземі (Webster T.J. et al., 2001b).

На додаток до моделювання абсорбції білків, вивчаються контроль за густиною, кластероутворенням і орієнтацією клітинних сигнальних епітопів абсорбованих протеїнів (Benoit D.S.W., Anseth K.S., 2005). Конформаційні зміни білків, абсорбованих на нанофазних матеріалах, на противагу звичайним, забезпечують доступність специфічних епітопів клітинної адгезії, що підвищує прилипання і функцію остеобластів. Причому було показано, що остеобласти пристають до певних амінокислотних послідовностей білків, наприклад Арг-Глі-Асп, абсорбованих на поверхні біоматеріалу. Через те, що адгезія остеобластів на поверхнях ортопедичних імплантатів є обов'язковою для синтезування ЕЦМ цими клітинами і подальшої мінералізації, оптимізація первинної абсорбції білків є невід'ємною для успішного застосування імплантатів. Все більше стає очевидним, що в основі модулювання цих білкових взаємодій і подальшої поведінки клітин та тканинної регенерації, лежить застосування нанобіоматеріалів.

НАНОБІОМАТЕРІАЛИ ЯК КІСТКОВІ ІМПЛАНТАТИ

Можливість моделювання поведінки клітин за допомогою нанобіоматеріалів спонукала велику кількість досліджень з цієї проблеми. Ми зосередимося на біоматеріалах для кісткової тканини, як прикладі сучасних розробок в ортопедії і реабілітації.

Біоміметичні наноконструкції. Ідея застосування нанотехнологій для оптимізації поверхонь ортопедичних імплантатів виникла на основі розуміння нанорозмірної будови ЕЦМ. У тривимірній структурі органічні і неорганічні компоненти кісткового ЕЦМ формують середовище, наповнене інформаційними сигналами для клітин кісткової тканини. Неорганічний компонент кісткового ЕЦМ представлений нанорозмірними кристалами фосфату кальцію (СаР) гідроксиапатиту (ГА). З точки зору природних компонентів кістки, матеріали на основі СаР є логічним вибором в якості біоматеріалу. Дійсно, кераміка з СаР показує добрі біологічні властивості, так як її поверхня формує хімічні зв'язки з кісткою (Ducheyne P. et al., 1992). Однак механічні властивості об'ємних синтетичних матеріалів з СаР недостатні для їх застосування для витримування навантаження в ортопедичних ділянках. Через це СаР найчастіше застосовують в якості покриття на металічних (переважно з титану чи сплавів) об'ємних матеріалах.

Найбільш перспективною є методика покриття ортопедичних матеріалів за допомогою електростатичного розпилювального відкладення (electrostatic spray deposition, ESD) СаР через можливість налаштування морфології і складу покриття. Через це ESD дозволяє створювати пористі покриття СаР, які мають більшу площу поверхні доступну до взаємодії з білками, а також застосовувати їх для доставки лікарських засобів (Leeuwenburgh S. et al., 2003).

Наноструктурні біоматеріали. Зменшення розмірів керамічних зерен призводить до підвищення функції кісткових клітин. Зокрема, порівняно зі звичайними мікрометровими керамічними конструкціями, кераміка, синтезована окремо із сферичних нанометрових часточок глинозему, титану і ГА підвищувала клітинну адгезію остеобластів *in vitro*. Підвищена функція остеобластів також спостерігалася на кераміці зі сферичними частинками (а, отже, поверхневими сферичними випуклостями) меншими 60 нм (Webster T.J. et al., 1999). Таким чином, здатність нанорозмірної кераміки сприяти функції кісткових клітин обмежена розмірами зерен до 100 нм. Подальші дослідження вказують, що на нанорозмірній кераміці підвищення відкладення кальцію остеобластами супроводжується підвищенням функції остеокластів (Webster T.J. et al., 2000; Webster T.J. et al., 2001a). Зокрема відкладення кальцію остеобластами на нанорозмірному глиноземі і діоксиді титану було більшим, ніж на відповідній звичайній керамічній формації. Синтез остеокластами тартрат-резистентної кислоти фосфатази і подальше формування ділянок резорбції було також більшим на наноструктурній кераміці, порівняно із такою звичайних розмірів. Іншим важливим конструктивним параметром ортопедичних матеріалів є співвідношення сторін частинок. Консолідовані основи, сформовані з нановолокнистого глинозему з діаметром 2 нм і довжиною понад 50 нм, демонстрували значне підвищення функції остеобластів *in vitro* у порівнянні із подібними основами з глинозему, сформованими зі сферичних наночастинок (Price R.L. et al., 2003).

Вплив шорсткої керамічної поверхні на остеоінтеграцію імплантатів вивчали К.С. Ропат і співавтори (2007). Порівнювалася остеоінтеграція стовбурових клітин кісткового мозку на нанотубулярних та плоских поверхнях діоксиду титану *in vitro*. Клітини, які вирощували на нанотубулярних поверхнях показали більшу адгезію і проліферацію, активність лужної фосфатази і відкладення кісткового матриксу порівняно із клітинами, які культивувалися на плоских поверхнях. Після підшкірної імплантації щурам матеріалу з нанотубулярною поверхнею запалення чи фіброзу виявлено не було, через що автори припускають, що матеріали з такими поверхнями сприяють остеоінтеграції без запальної реакції (Ropat K.S. et al., 2007).

На додаток до кераміки, нанофазні метали (такі як титан, Ti_6Al_4V , CoCr) і полімери також показали нові властивості, сприяючи функції кісткових клітин на кераміці. Дослідження з нанофазним селеном, який має протипухлинні властивості, показали можливість застосування цього металуїду у створенні імплантатів при злоякісних новоутвореннях кісток (Perla V., Webster T.J., 2005). У цьому дослідженні шорсткість поверхні була отримана шляхом консолідації наночастинок. Шорсткість поверхні створюється і іншими

методами. Порівняно із неанодизованим титаном більша адгезія остеобластів і відкладення мінеральних речовин *in vitro* спостерігалася на анодизованому титані з нанометровими трубками (Yao C. et al., 2005). Такі ж властивості спостерігалися і в анодизованого алюмінію (Porat K.C. et al., 2005). Аналогічно, збільшена функція остеобластів *in vitro* була визначена на нанофазі з полі(молочною-ко-гліколевою кислотою), порівняно зі звичайним діоксидом титану (Palin E. et al., 2005). Ці результати показують, що поверхнева шорсткість наноматеріалів може бути замінена полімерами для поліпшення ефективності ортопедичних імплантатів.

Нещодавно в якості покращення ортопедичних імплантатів з титану послужили нанокристали ГА і спіральні розеткові нанотрубки (Zhang L. Et al., 2008). Останні є новим наноматеріалом, які імітують природну наноструктуру колагену та інших компонентів кістки.

НАНОБІОМАТЕРІАЛИ ЯК ОСНОВА ДЛЯ ІНЖЕНЕРІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Інженерія кісткової тканини із застосуванням нанобіоматеріалів виникла як альтернатива звичайних методів відновлення кісткових дефектів. Ця галузь медицини в цілому знаходиться на початкових етапах, але розвивається експоненційно. На додаток до підвищення біологічної активності і тканинної інтеграції, наноматеріали можуть також бути використані для поліпшення механічних властивостей основ (scaffolds) з метою досягнення властивостей природної тканини.

Нанокompозитні кісткові трансплантати, які зроблені з ГА, сприяють кращій остеоіндукції і пов'язаним функціям, порівняно зі звичайними матеріалами і, як наслідок, більш ефективній реабілітації (Kikuchi M. et al., 2001). Однак вони не мають остеоіндуктивності і їх біологічне розкладання повільне. Для уникнення цих недоліків, полімери, що біологічно розкладаються (наприклад колаген), можуть бути застосовані для приєднання композитів до остеогенних клітин та остеоіндуктивних ростових факторів. Засновуючись на експериментальних результатах, нанокompозитна система ГА-колаген була визначена перспективною для інженерії кісткової тканини. У наступних дослідженнях система наноГА/колаген/остеоласти була розвинена у поєднанні із полімолочною кислотою (Liao S.S. et al. 2004). Виявилось, що така конструкція підтримує клітинну адгезію, проліферацію і міграцію. Ця система має великий потенціал для відновлення великих кісткових дефектів, засновуючись на принципах інженерії кісткової тканини.

Дослідження показали значне підвищення функції кісткових клітин при інкорпоруванні керамічних наночастинок у полімерні композити (Liu H. et al., 2005). Зокрема, приблизно втричі більше остеобластів приєдналося до полі(молочної-ко-гліколевої кислоти), коли вона вміщувала нанофазу, порівняно зі звичайним діоксидом титану з такими ж співвідношенням маси і пористістю (Smith T.A., Webster T.J., 2005).

Хімічно функціоналізовані **одностінні вуглецеві нанотрубки (ОВНТ)** застосовані у якості основи для росту штучного кісткового матеріалу (Zhao et al., 2005). Міцність, гнучкість і низька маса ОВНТ дає можливість їм виступати в якості основи для підтримки регенеруючої кістки. ОВНТ можуть імітувати роль колагену як основи для індукції росту кристалів ГА. Шляхом хімічної обробки нанотрубок можливим є приєднання йонів кальцію і підтримування процесу кристалізації одночасно з покращенням біосумісності цих нанооб'єктів у зв'язку зі збільшенням водорозчинності. ОВНТ поліпшують гнучкість і міцність штучної кістки, нових типів кісткових імплантатів.

Кісткові клітини можуть рости і проліферувати на основі з вуглецевих нанотрубок (ВНТ). Так як ВНТ не зазнають біодеградації, вони служать інертною матрицею, на якій клітини можуть проліферувати і відкладати новий кістковий матеріал, який, як наслідок, стає функціональноспроможною нормальною кістковою тканиною (Zanello et. al., 2006). ВНТ мають нейтральний електричний заряд, підтримуючий ріст клітин і синтез плоских кристалів. ВНТ перспективні у відновленні кісткових дефектів в організмі людини, пов'язаних із видаленням пухлин, травмами і ненормальним розвитком кісток. Потрібні додаткові дослідження для визначення, як організм буде взаємодіяти з ВНТ, зокрема яка на них формується імунна відповідь.

Основи з нановолокон. Матриці з нановолокон виявилися вражаюче перспективними як основа для тканинної інженерії при відновленні структури кісток (Zhang Y. et al., 2005). Нановолокна завдяки видовженій будові, на відміну від наночастинок, більш підходящі для застосування в якості базисних компонентів для тканинної інженерії. Перевагами основ, зроблених із надтонких довгих волокон, є висока пористість, варіабельний розподіл розмірів пор, високе співвідношення поверхня/об'єм і, що найважливіше, морфологічна подібність до природного ЕЦМ (Li W.J. et al., 2002). На додаток результати досліджень *in vivo* (Li W.J. et al., 2005b) та *in vitro* (Shin M. et al., 2004) показали, що мезенхімальні стовбурові клітини зазнають остеогенної диференціації за підтримки основи з нановолокон. Стромальні клітини кісткового мозку людини добре пристають і проліферують на полімерних нановолокнистих основах. Клітини поперечно з'єднуються із нановолокнами у матриці і формують тривимірну клітинну сітку. Навіть якщо діаметр пор нановолокнистого матриксу є малим, було виявлено, що клітини мігрували матриксом оптимізуючи розмір пор. Клітини амебоподібними рухами проштовхували оточуючі волокна убік, так як останні мають дуже низький опір.

Для отримання нановолокон в останні роки часто застосовують метод електроформування або електро-спінінгу (electrospinning) через унікальні властивості

і відносну легкість створення основ за допомогою цієї технології (Zhang Y. et al., 2005). Велика кількість полімерних біоматеріалів, включаючи небіодеградуєчі і біодеградуєчі (природні чи штучні) полімери перетворені на волокнисту основу. Небіодеградуєчі полімери, такі як поліуретан (Lee C.H. et al., 2005), поліестеруретан (Riboldi S.A. et al., 2005) можна застосовувати для створення тканин, які потребують значної механічної стабільності, таких як зв'язки, м'язи, але їх довгоживучість в цілому перешкоджає тканинному обороту і ремоделюванню. Тому більша увага в тканинній інженерії приділяється біодеградуєчим полімерам. Комбінована ферментативна і гідролітична деградація полімерів створює простір в основі, який сприяє проліферації клітин і відкладенню синтезованого ЕЦМ. На сьогодні більш ніж 100 різних біодеградуєчих полімерів створені за допомогою електроспінінгу і понад 30 з них застосовують в різноманітних напрямках тканинної інженерії (Li W.J. et al., 2005a). Серед природних полімерів для ортопедичних застосувань були сформовані у тривимірну нановолокнисту основу колаген, желатин, фіброїн шовку, еластин, фібриноген, гіалуронан і хітозан.

Серед синтетичних полімерів, які біологічно розкладаються і виявилися перспективними для застосування в ортопедії, є полі(α -гідроксифірні) полімери (Li W.J. et al., 2006a). На додаток до полі(α -гідроксифірів), поліфосфазени, які також біологічно розкладаються, вивчені як можливий матеріал для нановолокон. Поліфосфазени формують унікальний клас полімерів через їх високу біосумісність, нетоксичність продуктів розпаду і синтетичну гнучкість, що дозволяє створювати полімери, які мають унікальні хімічні, фізичні і біологічні властивості (Nair L.S. et al., 2004). Крім того, показана можливість створення композитних нановолокон шляхом інкапсулювання наночастинок ГА нановолокнами поліфосфазену з метою розробки основи для інженерії кісткової тканини, яка має кращу остеокондуктивність і остеоіндуктивність (Bhattacharyya S. et al., 2005).

Висновки

Так як в основі росту і регенерації кісткової тканини лежать наномасштабні процеси, нанобіоматеріали є адекватним вирішенням проблем ортопедії і травматології, а також реабілітації хворих. Вони здатні забезпечувати не лише механічну стабільність, а й прискорювати регенерацію кісткової тканини. Нанотехнології застосовуються для покращення властивостей існуючих імплантатів, а також створення основ для інженерії кісткової тканини як галузі тканинної інженерії.

Хоча дослідження *in vitro* та *in vivo* підтримують застосування нанобіоматеріалів в ортопедії і травматології, необхідне подальше вивчення цих сполук для реалізації усіх їх потенціалів.

Література

1. Benoit D.S.W., Anseth K.S. (2005) The effect on osteoblast function of colocalized RGD and PHSRN epitopes on PEG surfaces. *Biomaterials*, 26: 5209–5220.
2. Bhattacharyya S., Lakshmi S., Nair L.S. et al. (2005) Development of biodegradable polyphosphazene-nanohydroxyapatite composite nanofibers via electrospinning. *MRS Symposium Proceedings*, 845: 91–96.
3. Chun A.L., Moralez J.G., Webster T.J., Fenniri H. (2007) Self-assembled organic nanotubes: novel bionanomaterials for orthopedics and tissue engineering. In: T. Vo-Dinh (Ed.) *Nanotechnology in biology and medicine: methods, devices, and applications*, CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, pp. 2-1–1-14.
4. Ducheyne P., Bianco P., Radin S. et al. (1992) Bioactive materials: mechanisms and bioengineering considerations. In: Ducheyne P., Kokubo T., VanBlitterswijk C.A., (Eds.) *Bone-bonding biomaterials*. Reed Healthcare Communications, Netherlands, Liederderp, pp. 1–112.
5. Ejirofor J., Webster T.J. (2008) Biomedical applications: Implants. In: J.A. Schwarz, C.I. Contescu, K. Putyera (Eds.) *Dekker encyclopedia of nanoscience and nanotechnology*, Vol. 1, CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, pp. 327–338.
6. Jain K.K. (2008) *The handbook of nanomedicine*. Humana Press, Basel, Switzerland, 403 p.
7. Kikuchi M., Itoh S., Ichinose S. et al. (2001) Self-organization mechanism in a bone-like hydroxyapatite/collagen nanocomposite synthesized *in vitro* and its biological reaction *in vivo*. *Biomaterials*, 22: 1705–1711.
8. Langer R., Vacanti J.P. (1993) *Tissue engineering*. Science, 260: 920–926.
9. Lee C.H., Shin H.J., Cho I.H. et al. (2005) Nanofiber alignment and direction of mechanical strain affect the ECM production of human ACL fibroblast. *Biomaterials*, 26: 1261–1270.
10. Leeuwenburgh S., Wolke J., Schoonman J. et al. (2003) Electrostatic spray deposition (ESD) of calcium phosphate coatings. *J. Biomed. Mater. Res.*, 66A: 330–334.
11. Li W.J., Laurencin C.T., Caterson E.J. et al. (2002) Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res.*, 60: 613–621.
12. Li W.J., Mauck R.L., Tuan R.S. (2005a) Electrospun nanofibrous scaffolds: production, characterization, and applications for tissue engineering and drug delivery. *J. Biomed. Nanotechnol.*, 1: 259–275.
13. Li W.J., Tuli R., Huang X. et al. (2005b) Multilineage differentiation of human mesenchymal stem cells in a three-dimensional nanofibrous scaffold. *Biomaterials*, 26: 5158–5166.

14. Li W.J., Cooper J.A., Mauck R.L. et al. (2006a) Fabrication and characterization of six electrospun poly(alpha-hydroxy ester) based fibrous scaffolds for tissue engineering applications. *Acta Biomater.*, 2: 377–385.
15. Li W.J., Jiang Y.J., Tuan R.S. (2006b) Chondrocytes phenotype in engineered fibrous matrix is regulated by fiber size. *Tissue Eng.*, 12: 1775–1785.
16. Liao S.S., Cui F.Z., Zhu X.D. (2004) Osteoblasts adherence and migration through three-dimensional porous mineralized collagen based composite: nHAC/PLA. *J. Bioact. Compat. Polym.*, 19: 117–130.
17. Liu H., Slamovich E.B., Webster T.J. (2005) Increased osteoblast functions on nanophase titania dispersed in poly-lactic-co-glycolic acid composites. *Nanotechnology*, 16: S601–S608.
18. Nair L.S., Bhattacharyya S., Bender J.D. et al. (2004) Fabrication and optimization of methylphenoxy substituted polyphosphazene nanofibers for biomedical application. *Biomacromolecules*, 5: 2212–2220.
19. Palin E., Liu H., Webster T.J. (2005) Mimicking the nanofeatures of bone increases bone-forming cell adhesion and proliferation. *Nanotechnology*, 16: 1828–1835.
20. Perla V., Webster T.J. (2005) Better osteoblast adhesion on nanoparticulate selenium—a promising orthopedic implant material. *J. Biomed. Mater. Res.*, 75: 356–364.
21. Popat K.C., Leary E.E., Mukhatyar V. et al. (2005) Influence of nanoporous alumina membranes on long-term osteoblast response. *Biomaterials* 26: 4516–4522.
22. Popat K.C., Leoni L., Grimes C.A., Desai T.A. (2007) Influence of engineered titania nanotubular surfaces on bone cells. *Biomaterials*. 28(21): 3188–3197.
23. Price R.L., Gutwein L.G., Kaledin L. et al. (2003) Osteoblast function on nanophase alumina materials: influence of chemistry, phase and topography. *J. Biomed. Mater. Res.*, 67A: 1284–1293.
24. Riboldi S.A., Sampaoli M., Neuenschwander P. et al. (2005) Electrospun degradable polyesterurethane membranes: potential scaffolds for skeletal muscle tissue engineering. *Biomaterials*, 26: 4606–4615.
25. Shin M., Yoshimoto H., Vacanti J.P. (2004) In vivo bone tissue engineering using mesenchymal stem cells on a novel electrospun nanofibrous scaffold. *Tissue Eng.*, 10: 33–41.
26. Smith T.A., Webster T.J. (2005) Increased osteoblast function on PLGA composites containing nanophase titania. *J. Biomed. Mater. Res.*, 74A: 677–686.
27. Webster T.J., Siegel R.W., Bizios R. (1999) Osteoblast adhesion on nanophase ceramics. *Biomaterials*, 20: 1221–1227.
28. Webster T.J., Ergun C., Doremus R.H. et al. (2000) Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics. *Biomaterials*, 21: 1803–1810.
29. Webster T.J., Ergun C., Doremus R.H. et al. (2001a). Enhanced functions of osteoclast-like cells on nanophase ceramics. *Biomaterials*, 22: 1327–1333.
30. Webster T.J., Schadler L.S., Siegel R.W. et al. (2001b) Mechanisms of enhanced osteoblast adhesion on nanophase alumina involve vitronectin. *Tissue Eng.*, 7: 291–301.
31. Wilson C.J., Clegg R.E., Leavesley D.I. et al. (2005) Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue Eng.*, 11: 1–18.
32. Yao C., Perla V., McKenzie J. et al. (2005) Anodized Ti and Ti6Al4V possessing nanometer surface features enhance osteoblast adhesion. *J. Biomed. Nanotechnol.*, 1: 68–77.
33. Zanello L.P., Zhao B., Hu H., Haddon R.C. (2006) Bone cell proliferation on carbon nanotubes. *Nano Lett.*, 6: 562–567.
34. Zhao B., Hu H., Mandal S.K., Haddon R.C. (2005) A bone mimic based on the self-assembly of hydroxyapatite on chemically functionalized single-walled carbon nanotubes. *Chem. Mater.*, 17: 3235–3241.
35. Zhang Y., Lim C.T., Ramakrishna S., Huang Z.-M. (2005) Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications. *J. Materials Science: Materials in Medicine*, 16: 933–946.
36. Zhang L., Chen Y., Rodriguez J. et al. (2008) Biomimetic helical rosette nanotubes and nanocrystalline hydroxyapatite coatings on titanium for improving orthopedic implants. *Int. J. Nanomed.*, 3(3): 323–333.

Резюме

Наноконпозити і наноструктурні матеріали грають провідну роль в ортопедичних дослідженнях у зв'язку із тим, що кістка є типовим прикладом наноконпозиту. Ця стаття представляє сучасні стратегії застосування нанобіоматеріалів для покращення теперішніх ортопедичних матеріалів і розглядає їх застосування в інженерії кісткової тканини.

Резюме

Наноконпозиты и наноструктурные материалы играют ведущую роль в ортопедических применениях в связи с тем, что кость является типичным примером наноконпозита. Эта статья представляет современные стратегии применения нанобиоматериалов для улучшения настоящих ортопедических материалов и рассматривает их применение в инженерии костной ткани.

Summary

Nanocomposites and nanostructured materials are believed to play a pivotal role in orthopedic research since bone itself is a typical example of a nanocomposite. This article reviews current strategies using nanobiomaterials to improve current orthopedic materials and examines their applications in bone tissue engineering.