DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-4-77-84

CC BY 4.0

Опыт разработки погружных изделий для остеореконструкции с эффектом памяти формы и антибактериальной активностью на основе полилактида/гидроксиапатита

О.В. Лебединская[1], П.А. Ковалева[2], А.И. Черемных[2], В.А. Львов[2], П.М. Качалина[2], Т.С. Спирина[3, 4], Г. Бабаева[3, 4], Н.В. Пашинцева[5], И.Н. Кабановская[1], Н.Ю. Анисимова[2–4]

[1]ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; Россия, 614001 Пермь, ул. Петропавловская, 26;
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»»; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, 4;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;
[4]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
[5]ФГБНУ «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» Российской академии наук; Россия, 119991 Москва, Ленинский пр-кт, 47

Контакты: Ольга Витальевна Лебединская *lebedinska@mail.ru*

Введение. На основании результатов оценки механических и прочностных характеристик и изучения различных аспектов биологической активности композиционный материал на основе полилактида и гидроксиапатита (ПЛА/ГА) рассматривается как перспективный компонент имплантатов с эффектом памяти формы для остеореконструктивных операций.

Цель исследования – оценка характера реакции организма лабораторных животных на имплантацию образцов изделий на основе ПЛА/ГА, а также перспективы их использования в качестве платформы для локального введения антибактериальных средств.

Материалы и методы. Экспериментальные образцы были изготовлены в виде хирургических скоб из композиционного материала ПЛА/ГА с содержанием гидроксиапатита 15 % массовой доли примесей в виде игольчатых наночастиц 90 нм. Для изучения биосовместимости и биодеградации *in vivo* скобы имплантировали мышам подкожно. Через 50 дней образцы извлекали, оценивали изменение их массы и изучали гистологические срезы тканей в области контакта с имплантатами. Для изучения перспектив использования ПЛА/ГА в качестве платформы для локальной доставки антибактериального препарата на поверхность образцов наносили 35 мкг смеси амоксициллина/клавулановой кислоты с последующей промывкой. Нагруженные образцы помещали на поверхность агара Мюллера–Хинтон, засеянного *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Через 20 ч инкубации оценивали наличие зон ингибирования колониеобразования вокруг образцов и дисков.

Результаты. Реализацию эффекта памяти формы осуществляли нагреванием образцов, вследствие чего наблюдали смыкание исходно незамкнутых скоб для фиксации. Несмотря на то что не удалось установить достоверного изменения массы образцов за время их нахождения в теле животных, гистологическое исследование окружающих тканей выявило признаки их начальной биодеградации *in vivo*. Не было обнаружено массовой инфильтрации тканей контактной области клетками воспаления, характерными для острой воспалительной реакции. Однако в некоторых образцах наблюдались единичные гигантские клетки инородных тел и одиночные макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы. Микробиологические исследования показали эффект торможения роста колоний *E. coli* и *S. aureus* вокруг образцов.

Заключение. Полученные результаты доказали биосовместимость ПЛА/ГА с содержанием ГА 15 % массовой доли примесей, поскольку его имплантация не индуцировала развития острой реакции воспаления или отторжения у экспериментальных животных. Кроме того, было показано, что изделия из этого материала могут быть использованы в качестве платформы для локальной доставки антибактериальных средств.

Ключевые слова: полилактид, гидроксиапатит, эффект памяти формы, имплантат, биосовместимость, антибактериальная активность, остеопластика

Для цитирования: Лебединская О.В., Ковалева П.А., Черемных А.И. и др. Опыт разработки погружных изделий для остеореконструкции с эффектом памяти формы и антибактериальной активностью на основе полилактида/гидроксиапатита. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(4):77–84.
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-4-77-84

Experience in the development of immersible osteoarthritis devices with shape memory and antibacterial activity based on a polylactide/hydroxyapatite

Olga V. Lebedinskaya[1], Polina A. Kovaleva[2], Anna I. Cheremnykh[2], Vladislav A. Lvov[2], Polina M. Kachalina[2], Tatjana S. Spirina[3, 4], Gulalek Babaeva[3, 4], Natalia V. Pashintseva[5], Irina N. Kabanovskaia[1], Natalia Yu. Anisimova[2–4]

[1]Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health Russia; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614001, Russia;
[2]National University of Science and Technology "MISIS"; 4 Leninsky Prospekt, Moscow 119049, Russia;
[3]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
[4]RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;
[5]N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences; 47 Leninsky Prospekt, Moscow 119991, Russia

Contacts: Olga Vitalievna Lebedinskaya *lebedinska@mail.ru*

Background. Based on the results of evaluating the mechanical and strength characteristics and studying various aspects of biological activity, a composite material based on polylactide and hydroxyapatite (PLA/HA) is considered a promising component of shape-memory implants for osteoreconstructive surgeries.
Aim. To evaluate the response of laboratory animals to the implantation of PLA/HA-based implant samples, as well as the potential for their use as a platform for the local administration of antibacterial agents.
Materials and methods. Experimental samples were manufactured in the form of surgical staples from a PLA/HA composite material containing 15 % mass fraction of impurities by weight of hydroxyapatite in the form of 90 nm needle-shaped nanoparticles. To study biocompatibility and biodegradation *in vivo*, the staples were implanted subcutaneously in mice. After 50 days, the samples were removed, their weight changes were assessed, and histological tissue sections in the area of contact with the implants were examined. To explore the potential of using PLA/HA as a platform for local delivery of an antibacterial drug, 35 µg of an amoxicillin/clavulanic acid mixture was applied to the surface of the samples, followed by washing. The loaded samples were then placed on Mueller–Hinton agar seeded with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. After 20 hours of incubation, the presence of zones of inhibition of colony formation around the samples and disks was assessed.
Results. The shape memory effect was achieved by heating the samples, resulting in the closure of the initially open fixation clips. Although no significant change in sample weight was observed during their residence in the animals, histological examination of the surrounding tissue revealed signs of their initial biodegradation in vivo. No massive infiltration of tissue in the contact area by inflammatory cells, characteristic of an acute inflammatory response, was detected. However, isolated foreign body giant cells and isolated macrophages, lymphocytes, and neutrophils were observed in some samples. Microbiological studies demonstrated an inhibitory effect on the growth of *E. coli* and *S. aureus* colonies around the samples.
Conclusion. The obtained results demonstrated the biocompatibility of PLA/HA with a hydroxyapatite content of 15 % mass fraction of impurities by weight, as its implantation did not induce an acute inflammatory reaction or rejection in experimental animals. Furthermore, it was demonstrated that products made from this material can be used as a platform for the local delivery of antibacterial agents.

Keywords: polylactide, hydroxyapatite, shape memory effect, implant, biocompatibility, antibacterial activity, osteoplasty

For citation: Lebedinskaya O.V., Kovaleva P.A., Cheremnykh A.I. et al. Experience in the development of immersible osteoarthritis devices with shape memory and antibacterial activity based on a polylactide/hydroxyapatite. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2025;24(4):77–84. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-4-77-84

Введение

Разработка и получение новых материалов являются одними из ключевых факторов развития медицинской отрасли, что обеспечивает прогресс в создании более безопасных и мультифункциональных медицинских изделий. В частности, согласно опубликованным данным, большим потенциалом в этой области обладает полилактид (ПЛА) – биосовместимый биодеградируемый полимер с эффектом памяти формы [1]. В настоящее время полилактид используется как биодеградируемый шовный материал [2]. Однако в ряде исследований он был охарактеризован

как обладающий гидрофобными свойствами [2–4], что может замедлять процесс клеточной пролиферации и, следовательно, заживление хирургической травмы. В частности, в работе S. Ilavenil и соавт. приводятся данные о дозозависимом снижении уровня клеточной пролиферации под влиянием ПЛА с увеличивающейся концентрацией с 25 до 100 % [5]. Для того чтобы увеличить востребованность ПЛА в качестве материла для остеореконструктивных операций, было предложено для упрочнения вводить в ПЛА гидроксиапатит (ГА) или диоксид кремния [6]. В ходе предыдущих исследований *ex vivo* нами продемонстрирована перспективность применения композиционного материала на основе ПЛА, содержащего 15 % ГА (ПЛА/ГА), в качестве основы для имплантатов с эффектом памяти формы, предназначенных для использования в ортопедии и артродеза [7, 8]. В экспериментах *in vitro* нам удалось доказать, что добавление в ПЛА ГА (в концентрации 15 % массовой доли примесей) улучшило реализуемость эффекта памяти формы, не ухудшая биосовместимости материала, однако не получены доказательства сохранения этих качеств в условиях эксперимента *in vivo*. Кроме того, важным дополнительным требованием к имплантируемым изделиям для остеореконструкции является их многофункциональность и биологическая активность.

В качестве одного из важнейших качеств, которое могло бы стать важным конкурентным преимуществом инновационного изделия для восстановления дефектов опорно-двигательного аппарата, рассматривается наличие антибактериальной активности или способность выполнять роль платформы для локальной доставки и контролируемого пролонгированного высвобождения антибактериального препарата для снижения риска развития бактериальной пленки на поверхности имплантата и гнойно-септических осложнений в постоперационный период [9]. В исследовании M. Bil и соавт. описаны свойства подобных мультифункциональных композитов на основе полиуретана с содержанием ГА в диапазоне 3,5–10 % массовой доли примесей, сочетающих контролируемое высвобождение лекарственного средства и эффект памяти формы [10]. По мнению упомянутых авторов, полученные результаты, показавшие продолжительное высвобождение лекарственного средства в течение 2 нед, подтверждают высокий потенциал применения подобных материалов в медицине. Сходный по своим свойствам аморфный полимер, демонстрирующий эффект памяти формы в сочетании с биоразлагаемостью и контролируемым высвобождением лекарственного средства, был описан и в работе других исследователей, констатировавших актуальность разработки подобных материалов [11].

Цель нашего **исследования** – оценка характера реакции организма лабораторных животных на имплантацию образцов изделий на основе ПЛА/ГА, а также перспективы их использования в качестве платформы для локального введения антибактериальных средств.

Изделия выполнены в виде хирургических скоб для фиксации краев раны при ушивании тканей. Выбор именно такой формы изделий был продиктован попыткой использовать эффект памяти формы для замыкания концов скоб под влиянием теплового воздействия без помощи специального хирургического степлера.

Материалы и методы

Экспериментальные образцы хирургических скоб были изготовлены из композиционного материала ПЛА/ГА с содержанием ГА 15 % массовой доли примесей в виде игольчатых наночастиц 90 нм. Технологический процесс производства включал этапы получения композиционного материала методом экструзии при помощи двухшнекового микрокомпаундера HAAKE MiniLab II (Thermo Fisher Scientific, США), в процессе которого происходило смешивание и гомогенизация компонентов при температуре 180 ºС в течение 20 мин. На выходе формировался филамент для 3D-печати (d = 1,75 мм). Непосредственное изготовление осуществляли на 3D-принтере Prusa i^3 Steel (3DiY, Россия). При печати сопло нагревали до температуры 200 ºС, а стол поддерживали нагретым до температуры 60 ºС. Для придания временной формы прямоугольные и округлые скобы длиной 10 ± 1 мм нагревали и размыкали, сохраняя нагрузку до охлаждения материала.

Полученные образцы взвешивали, обрабатывали погружением в 60 % этиловый спирт, а затем высушивали в стерильной атмосфере. Для стимуляции эффекта памяти формы образцов их прогревали электрокоагулятором (Plasma Pen, Китай).

С целью изучения биосовместимости образцов и их биодеградации *in vivo* образцы (n = 5) имплантировали мышам линии *Balb/c* в подкожный карман, сформированный после депиляции шерсти с дезинфекцией кожи на фоне общей анестезии. Затем раны ушивали с использованием хирургического шелка, кожу дезинфицировали. Через 50 дней животных подвергали эвтаназии, извлекали образцы скоб для оценки потери массы и готовили гистологические препараты тканей в области контакта с имплантатами. Изучение морфологии образцов производили после их фиксации в 10 % формалине и окраски гематоксилином и эозином с использованием светового микроскопа (LionHeart LX, Perkin Elmer, США). Протокол исследований на лабораторных животных был одобрен комиссией по биоэтике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (заключение № 2025-2Н от 17.06.2025).

Для изучения перспектив использования ПЛА/ГА в качестве платформы для локальной доставки антибактериального препарата на поверхность образцов наносили раствор, содержащий 35 мкг смеси амоксициллина/клавулановой кислоты (Амоксиклав, SANDOZ, GmbH, Австрия) в фосфатно-солевом буфере («ПанЭко», Россия), высушивали в стерильной атмосфере, а затем промывали в 5 мл раствора Хенкса и повторно высушивали. Готовили взвесь 20-часовых культур *Escherichia coli* ATCC 29922 и *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 в виде дисков BD Microtrol (Becton Dickinson and Company, США) по стандарту мутности 0,5 ед. по шкале McFarland, которыми засевали поверхность агара Мюллера–Хинтон (HiMedia Laboratories Pvt.Ltd., Индия) методом газона в чашках Петри. После подсушивания на поверхности используемого агара размещали по 1 образцу ПЛА/ГА и стандартизированного диска амоксициллина/клавулановой кислоты (20 мкг/10 мкг, AMC-30, BioMerieux, Франция). Через 20 ч инкубации при температуре 37 °С оценивали наличие зон ингибирования колониеобразования вокруг образцов и дисков.

Статистический анализ результатов взвешивания образцов проводили, учитывая изменение массы образцов после извлечения из тела мышей с последующей промывкой и высушиванием, в сравнении с исходным значением после расчета медианы и значений 25 и 75 % квартилей для обоих типов образцов.

Результаты и обсуждение

Реализация эффекта памяти формы

Перед началом эксперимента разработанные образцы имели вид незамкнутых медицинских скоб для фиксации краев хирургической раны с острыми концами прямоугольной и округлой форм. Затем скобы локально прогревали для реализации эффекта памяти формы, что обеспечивало смыкание концов скоб. На рис. 1 показана имитация процедуры ушивания раны после рассечения мышцы в области бедра. Мы нагревали разработанные образцы до сближения концов скоб перед началом их подкожной имплантации мышам для снижения риска травматизации окружающих тканей.

Изменение массы образцов

Согласно полученным результатам за время нахождения в теле животного не произошло достоверного изменения массы образцов хирургических скоб (для обоих типов образцов $p = 0{,}999$), что свидетельствует о достаточно медленной скорости их биодеградации *in vivo* (рис. 2). Сравнивая медианные значения массы образцов разной конфигурации до имплантации и после таковой, можно заметить тенденцию небольшого увеличения массы прямоугольных образцов скоб. Этот эффект уже описан ранее в работах различных авторов, исследовавших деградацию образцов на основе ПЛА. Z. Wang и соавт. проводили имплантацию образцов на основе ПЛА в мышечную ткань кроликов и сообщили о том, что изменение массы исследуемых образцов через 4 нед соответствовало примерно 2 %, через 12 нед – 5,6 %, через 20 нед – 10 %, достигая 36 % только через 36 нед наблюдения [12]. Добавление ГА в ПЛА приводило к достоверному ускорению биодеградации образцов только через 12 нед после имплантации. Аналогичное влияние ГА на кинетику биодеградации было описано в работах B. Zhang и соавт., где исследователи анализировали биодеградацию полученных методом 3D-печати (моделированием методом послойного наплавления) скаффолдов из ПЛА, содержащих 30 и 50 % наноразмерного ГА, после внутрикостной имплантации кроликам [13]. Приводятся данные об увеличении веса образцов из чистого ПЛА после 1 дня пребывания в теле экспериментального животного из-за поглощения воды и набухания. В процессе наблюдения установлено, что потеря массы

Рис. 1. *Реализация эффекта памяти формы образцом на основе полилактида/гидроксиапатита: а – разомкнутая скоба до нагревания, исходный вид образца; б, в – фиксация концов скобы и постепенное сведение концов скобы в процессе нагревания для сближения краев раны*

Fig. 1. *Implementation of the shape memory effect by a polylactide/hydroxyapatite-based sample: a – an open staple before heating, the original appearance of the sample; б, в – fixation of the staple ends and gradual convergence of the staple ends during heating to bring the edges of the wound closer together*

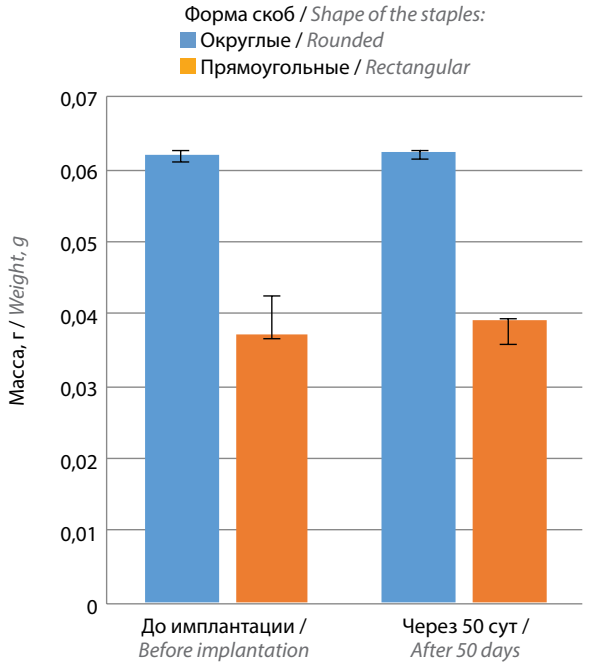

Рис. 2. *Масса образцов после подкожной имплантации мышам Balb/c до 50-х суток и по их истечении*

Fig. 2. *Mass of samples after subcutaneous implantation in Balb/c mice up to the 50th day and beyond*

образцами нарастала прямо пропорционально увеличению содержания в их составе ГА. Авторами сделано заключение о том, что чистый ПЛА является гидрофобным, тогда как введение ГА придает композиту гидрофильные свойства, что способствует ускорению биорезорбции.

Морфологический анализ

Визуальный осмотр области имплантации образцов ПЛА/ГА не выявил признаков отека или воспаления. Соединительнотканная капсула плотно прилегала к поверхности образцов, фиксируя их в окружающих тканях. В соединительной ткани определялись кровеносные сосуды, в основном системы микроциркуляторного русла, при малом количестве крупных артерий и вен. При внешнем осмотре не наблюдалось признаков деструкции имплантатов, но при изучении гистологических срезов окружающих образцы тканей обнаруживались микроразмерные частицы материала, свидетельствующие о его биодеградации (рис. 3, *а*).

Проведенный морфологический анализ гистологических препаратов тканей, прилежащих к имплантированному образцу, показал следующее

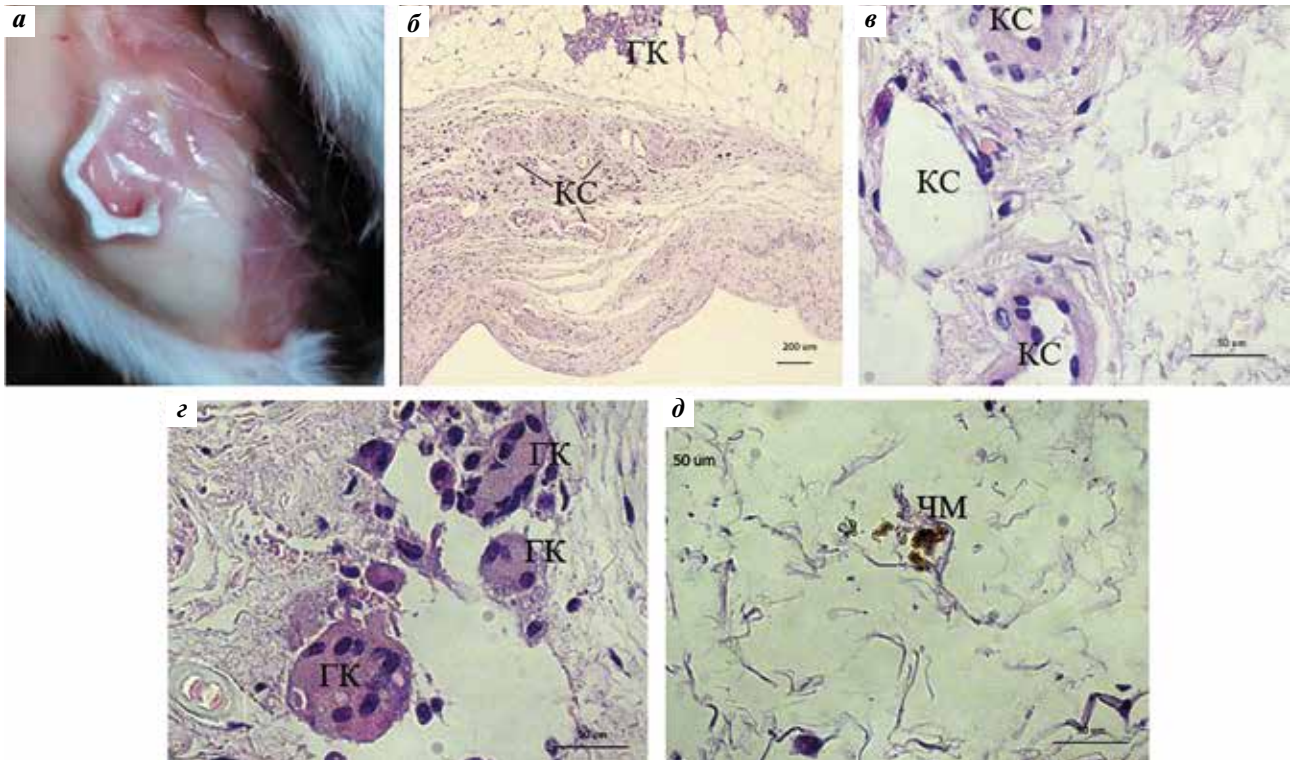

Рис. 3. *Внешний вид образца полилактида/гидроксиапатита после 50 сут подкожной имплантации мыши (а) и морфология прилегающей к его поверхности соединительной ткани с кровеносными сосудами (КС) микроциркуляторного русла (б), единичными гигантскими клетками (ГК) инородных тел (в, г) и частицами материала (ЧМ) (д). Окраска гематоксилином и эозином, ×400*

Fig. 3. *The appearance of a polylactide/hydroxyapatite sample after 50 days of subcutaneous implantation in a mouse (a) and the morphology of the connective tissue adjacent to its surface with blood vessels (KC) (б), single giant cells (ГК) of foreign bodies (в, г) and particles of material (ЧМ) (д). Hematoxylin and eosin staining, ×400*

(см. рис. 3, *б–д*). Соединительная ткань дермы и гиподермы подкожного кармана мыши, в который имплантировали исследуемые скобы, образует вокруг них тонкую соединительнотканную капсулу обычного строения без признаков некроза и острого воспаления, характерных для реакции отторжения, или фиброзных изменений. Коллагеновые волокна тонкие, формируют нежную сеть волокнистого компонента межклеточного вещества. В ткани имеются многочисленные фибробласты и фиброциты и только единичные макрофаги, лимфоциты, плазмоциты и нейтрофилы, не образующие массовых очагов инфильтрации. Таким образом, выявленная морфологическая картина изученных гистологических препаратов служит надежным признаком биосовместимости тканей организма и исследуемого композиционного материала на основе ПЛА/ГА.

В прилегающей к образцу ткани присутствует также разветвленная сеть сосудов микроциркуляторного русла: артериол, капилляров, венул и в меньшей степени крупных артерий и вен. В некоторых срезах наблюдается полнокровие сосудов (возможно, как результат забора материала). Очевидно, что нарастающая васкуляризация периимплантационного пространства опосредует биодеградацию образца ПЛА/ГА. Косвенным свидетельством того, что данный процесс уже реализуется, является наличие в прилегающей к образцу области подкожно-жировой клетчатки многоядерных симпластов – гигантских клеток инородных тел.

Сходная реакция в виде присутствия в тканях гигантских клеток инородных тел после имплантации ПЛА была описана в работе M. Nonhoff и соавт. [14]. Таким образом, несмотря на отсутствие видимых признаков деградации имплантатов, гистологические исследования с использованием световой микроскопии подтверждают, что биодеградация полученных нами имплантатов на основе ПЛА/ГА уже реализуется к моменту окончания эксперимента. Установленные нами факты представляют интерес, поскольку, согласно данным И.В. Майбородина и соавт., в современной научной литературе, посвященной морфологическим результатам применения полилактидов, приводятся разноречивые сведения о скорости их биологического распада и об индуцируемом ими биологическом ответе, а следовательно, и об их безопасности, что требует дальнейшего сбора исследовательских данных [15].

Изучение перспективы использования образцов на основе полилактида/гидроксиапатита в качестве платформы для локальной доставки антибактериального препарата

Как известно, высокий риск развития местных гнойных осложнений при остеосинтезе обусловливает необходимость разработки новых профилактических и терапевтических подходов [16]. Одним из решений является разработка имплантатов с антибактериальной активностью. В настоящем исследовании мы изучили возможность модификации свойств образцов на основе ПЛА/ГА путем их нагрузки антибактериальным препаратом амоксициллина/клавулановой кислоты. Полученные данные подтвердили перспективность такого подхода. Было показано, что нагруженный препаратом образец, даже после отмывки, способен ингибировать рост микроорганизмов в области, прилегающей к поверхности образцов. Об этом свидетельствует формирование выраженных зон торможения колониеобразования бактериальных культур в экспериментах на плотных питательных средах (рис. 4). В качестве контрольного образца рядом с экспериментальными образцами на основе ПЛА/ГА в форме скоб располагали стандартизированные диски амоксициллина/клавулановой кислоты. Эти результаты показывают, что образцы на основе ПЛА/ГА могут сорбировать на своей поверхности раствор антибиотика, удерживая часть его даже после высушивания и отмывки препарата. При этом данный материал во влажной среде обеспечивает релиз антибиотика до накопления локальной эффективной действующей концентрации, подавляющей бактериальный рост в контактной области. С учетом ранее опубликованных данных результаты настоящего исследования позволяют рассматривать ПЛА/ГА в качестве перспективной платформы для локальной доставки антибактериальных средств в организм и получения имплантируемых конструкций с эффектом памяти формы для остеосинтеза и артродеза с антибактериальной активностью [7, 8].

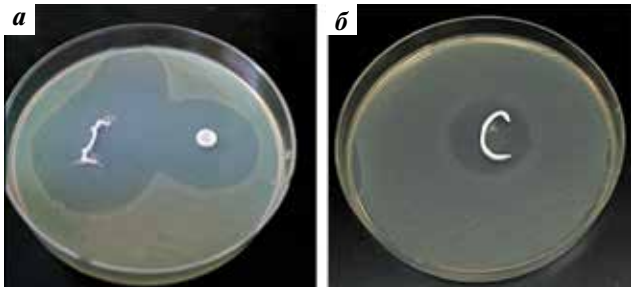

Рис. 4. *Торможение колониеобразования Escherichia coli (а) и Staphylococcus aureus (б) под воздействием образцов полилактида/гидроксиапатита, нагруженных препаратом амоксициллина/клавулановой кислоты, в сравнении с эффектом стандартизированных дисков амоксициллин/клавулановая кислота*

Fig. 4. *Inhibition of colony formation of Escherichia coli (a) and Staphylococcus aureus (б) under the influence of polylactide/hydroxyapatite samples loaded with amoxicillin/clavulanic acid mixture, in comparison with the effect of standardized amoxicillin/clavulanic acid disks*

Заключение

Полученные в настоящем исследовании результаты доказали биосовместимость композиционного

материала ПЛА/ГА с содержанием ГА 15 % массовой доли примесей, поскольку его имплантация не индуцировала развития острой реакции воспаления или отторжения у экспериментальных животных. Кроме того, показано, что изделия из данного материала могут быть использованы в качестве платформы для локальной доставки лекарственных препаратов, что позволило обеспечить реализацию экспериментальными образцами антимикробного эффекта. Эти факты в сочетании с медленной скоростью биодеградации, а также эффектом памяти формы позволяют рассматривать полученные экспериментальные образцы на основе ПЛА/ГА как перспективные для применения в клинической практике ортопедии, где проведение хирургических операций часто характеризуется как трудным оперативным доступом, так и высоким риском развития местных гнойных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wei Zh., Long Ch., Yu Zh. Surprising shape-memory effect of polylactide resulted from toughening by polyamide elastomer. Polymer 2009;50(5):1311–5. DOI: 10.1016/j.polymer.2009.01.032
2. Alhulaybi Z.A. Fabrication and characterization of poly(lactic acid)-based biopolymer for surgical sutures. Chem Engineering 2023;7:98. DOI: 10.3390/chemengineering7050098
3. Tümer E.H., Erbil H.Y., Akdoğan N. Wetting of superhydrophobic polylactic acid micropillared patterns. Langmuir 2022;38(32):10052–64. DOI: 10.1021/acs.langmuir.2c01708
4. Aworinde A.K., Adeosun S.O., Oyawale F.A. et al. Comparative effects of organic and inorganic bio-fillers on the hydrophobicity of polylactic acid. Results in Engineering 2020;5:100098. DOI: 10.1016/j.rineng.2020.100098
5. Ilavenil S., Kim D.H., Valan A. et al. Phenyllactic acid from lactobacillus plantarum promotes adipogenic activity in 3T3-L1 adipocyte via up-regulation of PPAR-γ2. Molecules 2015;20:15359–73. DOI: 10.3390/molecules200815359
6. Senatov F.S., Zadorozhnyy M.Yu., Niaza K.V. et al. Shape memory effect in 3D-printed scaffolds for self-fitting implants. Europ Polymer J 2017;93(4):222–31. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2017.06.011
7. Качалина П.М., Ковалева П.А., Черемных А.И. и др. Биологические аспекты применения композиционных материалов на основе полилактида в ортопедии. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(1):78–86. DOI: 10.17650/1726-9784-2025-24-1-78-86
   Kachalina P.M., Kovaleva P.A., Cheremnykh A.I. Expression of transferrin receptor CD 71 correlates with expression of adhesion molecules ICAM-1 in breast cancer cells. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2025;24(1):78–86. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2025-24-1-78-86
8. Анисимова Н.Ю., Корнюшенков Е.А., Гаранин Д.В. и др. Прикладные аспекты разработки имплантатов с памятью формы для артродеза. Российский ветеринарный журнал 2025;1:6–13. DOI: 10.32416/2500-4379-2025-1-6-13
   Anisimova N.Yu., Kornyushenkov E.A., Garanin D.V. et al. Applied aspects of the development of shape memory implants for arthrodesis. Rossiyskiy veterinarnyiy zhurnal = Russian Veterinary Journal 2025;1:6–13. (In Russ.). DOI: 10.32416/2500-4379-2025-1-6-13
9. Caplin J.D., García A.J. Implantable antimicrobial biomaterials for local drug delivery in bone infection models. Acta Biomater 2019;93:2–11. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.01.015
10. Bil M., Heljak M., Swieszkowski W. Development of drug-releasing shape-memory polyurethane/hydroxyapatite composites – smart biomaterial for bone tissue implants. Front Bioeng Biotechnol 2016;4. Conference Abstract: 10th World Biomaterials Congress. DOI: 10.3389/conf.FBIOE.2016.01.00732
11. Kim J.O., Kabanov A.V., Bronich T.K. Polymer micelles with cross-linked polyanion core for delivery of a cationic drug doxorubicin. J Control Release 2009;138(3):197–204. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.04.019
12. Wang Z., Wang Y., Ito Y. et al. A comparative study on the *in vivo* degradation of poly(L-lactide) based composite implants for bone fracture fixation. Sci Rep 2016;6:20770. DOI: 10.1038/srep20770
13. Zhang B., Wang L., Song P. et al. 3D printed bone tissue regenerative PLA/HA scaffolds with comprehensive performance optimizations. Materials & Design 2021;201(1):109490. DOI: 10.1016/j.matdes.2021.109490
14. Nonhoff M., Puetzler J., Hasselmann J. et al. The potential for foreign body reaction of implanted poly-L-lactic acid: a systematic review. Polymers (Basel) 2024;16(6):817. DOI: 10.3390/polym16060817
   Майбородин И.В., Кузнецова И.В., Шевела А.И. и др. Тканевые реакции при использовании имплантатов из полимеров молочной кислоты. Морфология 2014;146(4):78–89. DOI: 10.17816/morph.398790
   Mayborodin I.V., Kuznetsova I.V., Shevela A.I. et al. Tissue reactions when using lactic acid polymer implants. Morfologiya = Morphology 2014;146(4):78–89. DOI: 10.17816/morph.398790
15. Ткаченко А.Н., Эльсан-Уль-Хак, Корнеенков А.А. и др. Прогноз инфекционных осложнений в зоне операции при металлоостеосинтезе длинных трубчатых костей. Политравма 2018;1(11):17–25.
   Tkachenko A.N., Elsan-Ul-Haq, Korneenkov A.A. et al. Prognosis of infectious complications in surgical site after osteosynthesis of long bones. Polytrauma 2018;1(11):17–25.

Вклад авторов
О.В. Лебединская: морфологические исследования, написание текста рукописи;
П.А. Ковалева, А.И. Черемных: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
В.А. Львов: получение образцов полилактида и гидроксиапатита для анализа, пробоподготовка;
П.М. Качалина: анализ свойств образцов полилактида и гидроксиапатита;
Т.С. Спирина: исследование антибактериальных свойств полилактида и гидроксиапатита;
Г. Бабаева: проведение исследований *in vivo*;
Н.В. Пашинцева, И.Н. Кабановская: подготовка и анализ гистологических препаратов;
Н.Ю. Анисимова: разработка дизайна исследования, редактура текста рукописи.
Author's contributions
O.V. Lebedinskaya: morphological studies, manuscript writing;
P.A. Kovaleva, A.I. Cheremnykh: analysis of the obtained data, manuscript writing;
V.A. Lvov: polylactide and hydroxyapatite sample preparation and preparation;
P.M. Kachalina: analysis of polylactide and hydroxyapatite sample properties;
T.S. Spirina: antibacterial properties study of polylactide and hydroxyapatite;
G. Babaeva: *in vivo* studies;
N.V. Pashintseva, I.N. Kabanovskaia: preparation and analysis of histological specimens;
N.Yu. Anisimova: study design, manuscript editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
О.В. Лебединская / O.V. Lebedinskaya: https://orcid.org/0000-0002-3837-3780
П.А. Ковалева / P.A. Kovaleva: https://orcid.org/0000-0002-7046-173X
А.И. Черемных / A.I. Cheremnykh: https://orcid.org/0000-0001-8980-3755
В.А. Львов / V.A. Lvov: https://orcid.org/0000-0001-5626-3932
П.М. Качалина / P.M. Kachalina: https://orcid.org/0009-0008-4344-7757
Т.С. Спирина / T.S. Spirina: https://orcid.org/0000-0001-7631-3116
Г. Бабаева / G. Babaeva: https://orcid.org/0000-0001-5781-7925
Н.В. Пашинцева / N.V. Pashintseva: https://orcid.org/0009-0004-8323-8213
И.Н. Кабановская / I.N. Kabanovskaia: https://orcid.org/0009-0007-1323-6206
Н.Ю. Анисимова / N.Yu. Anisimova: https://orcid.org/0000-0002-4370-6578

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 24-23-00442).
Funding. The study was conducted with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 24-23-00442).

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей. Протокол исследования одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (заключение № 2025-2Н от 17.06.2025).
Compliance with principles of bioethics. The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. The experimental protocol was approved at a meeting of the Bioethics Commission of the N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center (conclusion No. 2025-2H dated 17.06.2025).

Статья поступила: 27.09.2025. **Принята к публикации:** 28.10.2025. **Опубликована онлайн:** 10.12.2025.
Article submitted: 27.09.2025. **Accepted for publication:** 28.10.2025. **Published online:** 10.12.2025.