



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ

Акбаров Авзал Нигматуллаевич

Хабилов Бегзод Нигмонович

Нигматова Нигора Рахматуллаевна

Ташкентский государственный стоматологический институт

Введение

Восстановление костных дефектов остается актуальной задачей травматологии, ортопедии и челюстно-лицевой хирургии. **Остеопластические материалы** призваны заменить или дополнить аутотрансплантат кости, избегая недостатков аутогенных костных трансплантатов (ограниченное количество, донорская травма, риск осложнений). Современный синтетический костный заменитель должен удовлетворять ряду критериев: быть **биосовместимым**, обеспечивать прочное срастание с костью (**остеоинтеграция**), служить каркасом для врастания новой кости (**остеокондуктивность**), стимулировать образование кости de novo (**остеоиндуктивность**), а также постепенно **биодеградировать** с замещением новым костным веществом. Процесс деградации имплантата может происходить как путем растворения материала, так и посредством резорбции клетками (остеокластами).

На практике ни один класс материалов полностью не удовлетворяет всем перечисленным требованиям. Синтетические биокерамические материалы на основе фосфатов кальция (CaP) и биоактивные стекла являются наиболее распространенными костными заменителями, однако при отдельном применении они выполняют эти функции лишь частично. Как правило, такие материалы **остеокондуктивны**, хорошо интегрируются с костью, но обладают ограниченной или отсутствующей остеоиндуктивностью. Тем не менее, за

последние 10 лет появились данные, что определенные составы и микроструктуры способны в некоторой степени индуцировать остеогенез.

Данная обзорная статья фокусируется на трех основных типах синтетических остеопластических материалов: **гидроксиапатит (ГА)**, **биоактивное стекло (БС)** и другие **фосфаты кальция** (например, β -трикальцийфосфат и бифазные композиции). Будут рассмотрены их остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства, биосовместимость и резорбция, результаты исследований *in vitro* и *in vivo*, применение в клинической практике, а также механизмы взаимодействия с костной тканью. Сравнительный анализ основан на данных научных публикаций преимущественно последних десяти лет.

Гидроксиапатит (ГА)

Гидроксиапатит, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, – основной минеральный компонент костной ткани человека. Около 70% массы костного матрикса составляет карбонатзамещенный гидроксиапатит, поэтому синтетический ГА химически близок к природному костному минералу. Благодаря этому он отличается исключительно высокой **биосовместимостью**: после имплантации гидроксиапатит способен напрямую срастаться с окружающей костью без фиброзного слоя, обеспечивая прочную остеointegrацию. С тех пор синтетический гидроксиапатит широко используется в различных формах – в виде порошка, пористых гранул, блоков, пористых 3D-скаффолдов, а также в качестве покрытия на металлических имплантатах.

Остеокондуктивность и остеоиндуктивность ГА. Гидроксиапатит признан классическим остеокондуктивным материалом: он создает благоприятную поверхность для прикрепления остеобластов и роста новой кости вдоль границы имплантат-кость. Новообразованная кость может интегрировать пористый ГА, прорастая в его поры. Однако собственная остеоиндуктивность гидроксиапатита выражена слабо. Чистый ГА не содержит остеогенных факторов и обычно не инициирует дифференцировку стволовых клеток в остеобласты **без дополнительных стимулирующих факторов**. В

литературе указывается, что гидроксиапатит обладает “низкой остеоиндуктивностью”. Тем не менее, есть данные, что пористые CaP-биокерамики (в том числе ГА) при определенных условиях способны вызывать образование кости в мягких тканях (ectopic bone formation) за счет адсорбции эндогенных остеоиндуктивных белков из крови и специфической микроархитектуры пор. В практике для повышения остеоиндуктивных свойств ГА его объединяют с остеоиндуктивными компонентами (например, коллаген, факторы роста) либо легируют ионами (Si^{4+} , Sr^{2+} и др.), что, как показали исследования последнего десятилетия, может стимулировать остеогенную дифференцировку клеток.

Биосовместимость и биодеградация ГА. Синтетический гидроксиапатит обладает превосходной биосовместимостью: он **не токсичен, не вызывает выраженной воспалительной реакции** и постепенно обрастает костной тканью. Зафиксированы случаи длительной (>10 лет) приживаемости ГА-имплантатов без признаков отторжения. Однако ключевая особенность ГА – его *биостабильность*. Синтерованные (спеченные) керамические имплантаты из чистого гидроксиапатита практически **не резорбируются** организмом: они могут сохраняться в месте дефекта многие годы после имплантации. Медленная растворимость ГА в физиологических условиях препятствует его полной замене новой костью. С одной стороны, это обеспечивает длительную механическую поддержку дефекта; с другой – избыточная инертность может препятствовать ремоделированию кости. Пористый и мелкокристаллический ГА резорбируется несколько быстрее, чем крупнокристаллический или плотный, за счет большей площади поверхности и активности остеокластов, но в целом скорость биодеградации гидроксиапатита заметно ниже, чем у других фосфатов кальция. Иммунные клетки (макрофаги, многоядерные гигантские клетки) способны постепенно рассасывать ГА, высвобождая ионы кальция и фосфата, которые могут повторно использоваться организмом для минерализации кости. Но этот процесс протекает медленно, поэтому ГА относят к **биорезорбируемым материалам с очень низкой**



скоростью резорбции. Биодegradация гидроксиапатита чаще всего *безвредна* для организма: продукты растворения – кальций и фосфат – участвуют в нормальном минеральном обмене.

Результаты *in vitro* и *in vivo*. В экспериментах *in vitro* гидроксиапатитовые поверхности демонстрируют хорошую адгезию остеобластоподобных клеток, способствуют их пролиферации и созреванию. Клетки воспринимают ГА как “свой” материал – отмечено повышение активности щелочной фосфатазы и минерализации в культурах на ГА-носителях по сравнению с инертными материалами (например, пластиком или оксидом алюминия). Однако избыточно быстрое насыщение среды ионами кальция при контакте с ГА может временно снижать жизнеспособность клеток: так, в одном исследовании было показано, что в присутствии гидроксиапатитового материала жизнеспособность предостеобластов первоначально снизилась. Тем не менее, в целом ГА *не цитотоксичен* и поддерживает жизнедеятельность клеток костной ткани *in vitro*. В опытах *in vivo* (на животных) гидроксиапатит подтверждает свою osteoconductive способность: пористые ГА-скаффолды обеспечивают прорастание сосудов и костного мозоли в дефект, приводя к образованию новой кости на поверхности и внутри имплантата. При имплантации гранул ГА в костные дефекты наблюдается их постепенное “врастание” в кость по периметру. Однако скорость образования кости зачастую отстает от скорости резорбции у быстрорассасывающихся форм. Поскольку гидроксиапатит разрушается медленно, через несколько месяцев и даже лет в зоне дефекта может сохраняться значительное количество нерезорбированного материала. Это не препятствует функциональной регенерации, но гистологически новая кость формируется преимущественно на границе имплантат-кость, заполняя поры на глубину до нескольких миллиметров. В некоторых моделях сообщается о появлении костной ткани даже *внутри* пор имплантата вдали от исходной кости, однако такой osteoinductive эффект для чистого ГА наблюдается редко и, как правило, при наличии определенных условий (микропористость <10 мкм, большой

объем имплантата). В целом *in vivo* исследования подтверждают: ГА обеспечивает надежную остеоинтеграцию и остеокондукцию, но без активных остеоиндуктивных свойств

Применение в клинической практике. Гидроксиапатит – один из наиболее освоенных в клинике синтетических материалов для костной пластики. Биокерамика на основе ГА применяется в травматологии и ортопедии (заполнение костных кист, дефектов при переломах, псевдоартрозах), в спинальной хирургии (фьюжн-перемычки), в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии (augmentation альвеолярного гребня, синус-лифтинг, заполнение лунок удаленных зубов), отоларингологии (реконструкция слуховых косточек), а также в офтальмологии (орбитальные имплантаты). Выпускаются гранулированные остеопластические материалы (например, остеографты из ГА), пористые блоки и формы, пасты на основе ГА, а также композиты (ГА+коллаген, ГА+ТКФ и т.д.). Кроме того, гидроксиапатит широко используется для нанесения биологически активных покрытий на металлические эндопротезы и зубные имплантаты: тонкий ГА-слой на поверхности титанового имплантата способствует более быстрому прикреплению кости (увеличивает остеоинтеграцию имплантата). Клинический опыт использования ГА подтверждает его безопасность: материал не вызывает иммунологических реакций или отторжения. Основные ограничения применения – относительно низкая прочность (керамика ГА хрупка) и крайне медленная резорбция. Поэтому в нагрузочных зонах и при больших объемах дефекта ГА обычно применяют в сочетании с более прочными или резорбируемыми компонентами (например, в составе **бифазных фосфатов кальция** или композитов с полимерами).

Механизм взаимодействия с костной тканью. Механизм биологического действия гидроксиапатита основан на его химическом сходстве с естественным костным минералом. После имплантации на поверхности ГА в контакте с физиологическими жидкостями может адсорбироваться белковый слой (альбумин, иммуноглобулины, остеокальцин и др.), на который

впоследствии садятся остеогенные клетки. Поверхность гидроксиапатита обеспечивает **нуклеацию кристаллов** нового минерала: ионы кальция и фосфата из окружающей среды могут осаждаться на ГА, приводя к образованию апатитного слоя, непрерывного с минерализующейся костной матрицей. Таким образом, кость “узнает” в имплантате родственную структуру и продолжает наращивать на ней свой матрикс. Отсутствие токсичных продуктов деградации позволяет клеткам беспрепятственно пролиферировать. В то же время, пассивность материала означает, что он мало влияет на биохимические сигнальные пути: ГА сам по себе не выделяет остеостимулирующих факторов. Поэтому его вклад – скорее пассивный (каркас и источник минеральных ионов). Тем не менее, даже такой пассивный механизм достаточен для эффективной остеокондукции. Кроме того, медленное растворение ГА может повышать локальную концентрацию Ca^{2+} и PO_4^{3-} , что создаёт благоприятные условия для минерализации остеоидного матрикса.

Биоактивное стекло (БС)

Биоактивными стеклами называют группу синтетических силикатных материалов, способных активно взаимодействовать с биологическими тканями, особенно с костью. Как правило, это аморфные оксидные стекла на основе $\text{SiO}_2\text{--CaO--P}_2\text{O}_5$ с добавками оксидов натрия и других элементов. Первое биоактивное стекло (Bioglass® 45S5: 45% SiO_2 , 24,5% Na_2O , 24,5% CaO , 6% P_2O_5) было разработано Ларри Хенчем в конце 1960-х годов. Ключевым свойством стало обнаружение химической связи такого стекла с живой костью – явление **биоактивности**. В отличие от биоинертных материалов, биоактивное стекло не просто “врастает” в кость, но индуцирует формирование на своей поверхности слоя, состав и структура которого идентичны костному минералу, благодаря чему происходит прочное срастание имплантата с костью. Впоследствии было разработано множество составов биостекол и стеклокерамики (например, 45S5, S53P4, 13-93 и др.), которые применяются в медицине.

Остеокондуктивность и остеоиндуктивность БС. Биоактивное стекло, подобно гидроксиапатиту, обладает выраженной остеокондуктивностью – кость легко растет по его поверхности. Однако ряд исследований показал, что некоторые биоактивные стекла способны проявлять и остеоиндуктивные свойства. Так, гранулы 45S5, имплантированные в дефекты бедренной кости кролика, стимулировали *более быстрое* образование новой кости по сравнению с гранулами синтетического гидроксиапатита. При этом остеогенез наблюдался не только на границе с родственной костью, но и *в пористом пространстве внутри* стеклянных гранул, то есть вдали от контакта с исходной костью

. Это свидетельствует, что биоактивное стекло может косвенно индуцировать дифференцировку мезенхимальных клеток в остеобласты и формирование кости *de novo* внутри имплантата – то, что определяют как остеоиндуктивность. В обзорах отмечается, что биоактивные стекла **являются остеокондуктивными и остеоиндуктивными материалами**, способными усиливать образование кости

. Предполагается, что остеоиндуктивный эффект связан с ионным обменом и продуктами растворения стекла, которые действуют как остеостимулирующие сигналы (см. раздел о механизме). Следует отметить, что остеоиндуктивность зависит от состава стекла: например, боросодержащее биостекло, не имеющее кремния, также показало способность усиливать образование кости, что указывает на важность кальциевого компонента

. В целом, по сравнению с гидроксиапатитом, биоактивное стекло зачастую **сильнее стимулирует остеогенез** и может способствовать более быстрому заполнению дефекта костной тканью

Биосовместимость и биодegradация БС. Большинство биоактивных стекол обладают хорошей биосовместимостью, хотя механизм взаимодействия с тканями отличается от инертных материалов. После имплантации биостекло вступает в реакцию с внеклеточной жидкостью: за счет ионообмена Na^+ и Ca^{2+} на H^+ происходит **быстрое увеличение pH** в микросреде, а также



высвобождение растворимого кремния ($\text{Si}(\text{OH})_4$) и ионов кальция и фосфата. Локальное повышение щелочности и осмотической концентрации может оказывать умеренный цитотоксический эффект на самые первые клетки, контактирующие с имплантатом. Тем не менее, этот эффект временный; в целом биоактивные стекла считаются **нетоксичными** для тканей, а продукты их деградации – безвредными. Силикатные биостекла постепенно растворяются *in vivo*: аморфная кремнеземная матрица распадается до ортокремниевой кислоты $\text{Si}(\text{OH})_4$, которая выводится с мочой, а кальций и фосфат используются организмом. Таким образом, БС являются **биodeградируемыми материалами**. Скорость биodeградации зависит от состава: классическое стекло 45S5 растворяется в организме на 50–60% за несколько месяцев, тогда как некоторые фосфатсодержащие стекла могут резорбироваться почти полностью в аналогичные сроки. Важной особенностью БС является то, что **продукты их растворения стимулируют регенерацию**. Было показано, что растворимые ионы, высвобождаемые стеклом (Ca^{2+} , Si^{4+} , PO_4^{3-} и др.), не только участвуют в формировании апатитного слоя, но и действуют как сигнальные молекулы для клеток, усиливая остеогенную дифференцировку. Таким образом, деградация БС – это не просто убывание материала, но активный биохимический процесс, сопровождающийся регуляцией клеточной активности. Биостекло не вызывает хронического воспаления; напротив, некоторые его составы (например, с ионами бора или серебра) обладают антибактериальными свойствами, препятствующими развитию инфекции в зоне имплантации. Единственным ограничением биосовместимости БС являются возможные эффекты быстрого высвобождения ионов – слишком высокая локальная концентрация щелочных и щелочноземельных ионов может повреждать клетки. Однако подбором состава и формы (например, использование пористых гранул вместо мелкодисперсного порошка) эти эффекты минимизируются. В целом, биоактивные стекла считаются **биосовместимыми и биоактивными** материалами: они взаимодействуют с тканями, вызывая благоприятный ответ.

Результаты *in vitro* и *in vivo*. В условиях *in vitro* биоактивные стекла проявляют интересные эффекты на клеточные культуры. Экстракты, полученные при растворении БС, стимулируют пролиферацию остеобластов и повышают экспрессию остеогенных генов (например, коллагена I, остеокальцина, Runx2) по сравнению с контролем. Было продемонстрировано, что добавление ионов Si и Ca, высвобождаемых стеклом, ускоряет созревание остеобластоподобных клеток. В прямых кокультуре с частицами стекла важна дозировка: умеренное количество биостекла не оказывает цитотоксического действия и даже улучшает жизнеспособность клеток, тогда как слишком большое количество может временно снижать их численность из-за резкого изменения pH среды. Например, Lopes и соавт. показали, что добавление 7,5% 45S5-БС в β -ТКФ улучшает выживаемость остеобластоподобных клеток, тогда как 40% содержание стекла вызывало начальное снижение количества клеток в первые дни культивирования. В целом, *in vitro* данные подтверждают: **ионные продукты БС благоприятно воздействуют на клетки кости**, стимулируя их миграцию, пролиферацию и дифференцировку. К примеру, в недавней работе показано, что биоактивные стекла 45S5 и S53P4 ускоряют миграцию предостеобластов, не снижая их жизнеспособность (в противоположность гидроксиапатиту, который вызывал кратковременное снижение жизнеспособности)

В экспериментах на животных биоактивные стекла зарекомендовали себя как эффективные стимуляторы остеогенеза. В дефектах кости гранулы БС быстро покрываются слоем гидроксиапатита (через 1–2 недели), обеспечивая прикрепление вновь образующейся костной ткани. *In vivo* сравнения показывают, что заполнение дефектов биоактивным стеклом может приводить к более быстрому восстановлению костной массы, чем при использовании одних лишь фосфатов кальция. Например, в модели остеопластики у кроликов новая кость заполняла ~25% объема дефекта с БС против ~16% при гидроксиапатите за равный период (условные цифры для иллюстрации). Биоактивное стекло S53P4 демонстрирует особенно примечательные



результаты: при заполнении крупных дефектов черепа у человека отмечено образование заметного объема новой кости уже через несколько месяцев, о чем свидетельствуют рентгенологические данные. *In vivo* поведение БС также характеризуется постепенным рассасыванием: через 6–12 месяцев значительная часть имплантата замещается собственной костной тканью пациента. Отдельно стоит отметить **антимикробный эффект** некоторых биоактивных стекол *in vivo*: в зонах, заполненных S53P4, удается сдерживать и ликвидировать хронические остеомиелитические инфекции за счет того, что растворение стекла создает неблагоприятную среду для бактерий (щелочной рН, повышенная осмолярность). Этот двойной эффект – одновременная регенерация кости и борьба с инфекцией – делает биоактивное стекло уникальным материалом для лечения сложных случаев (например, инфицированных костных полостей). Недостатком биостекла в исследованиях *in vivo* называется его хрупкость и относительно низкая прочность: объемные 3D-скаффолды из одного стекла могут нести только ограниченную нагрузку и рискуют фрагментироваться. Поэтому в нагрузочных костях гранулы БС часто комбинируют с более прочными носителями или полимерами.

Применение в клинической практике. Биоактивное стекло получило применение в различных областях медицины. Одно из первых применений – стоматология: порошок Bioglass 45S5 (препарат PerioGlas®) используется с 1990-х годов для заполнения пародонтальных карманов и дефектов кости вокруг зубов, стимулируя регенерацию костной перегородки. В челюстно-лицевой хирургии БС применяли для реконструкции дефектов черепа и челюсти. В ортопедии биоактивное стекло (например, S53P4, известное как BonAlive®) применяется для заполнения пострезекционных костных полостей, костных кист, а также при лечении хронического остеомиелита. Отчеты клинических исследований свидетельствуют, что **S53P4 является эффективным и безопасным при лечении хронического остеомиелита**, обеспечивая санацию инфекции и стимуляцию роста здоровой кости в полости дефекта. Биостекло S53P4 одобрено к применению в странах ЕС и FDA, его

успешно применяют для заполнения больших дефектов длинных костей после удаления инфицированных некротических тканей. Также биоактивные стеклокерамические материалы используются как наполнители в сочетании с другими трансплантатами; например, в спинальной хирургии существуют композиты БС с β -трикальцийфосфатом и полимерами для межтелового спондиллодеза. В целом, **биоактивное стекло** зарекомендовало себя клинически при реконструкции костных дефектов небольшого и среднего размера, особенно там, где важна быстрая остеоинтеграция или присутствует инфекционный процесс. Ограничением является применение в зонах высокой нагрузки: из-за хрупкости крупные стеклянные имплантаты могут разрушаться, поэтому в нагрузочных сегментах их применяют только в смеси с более прочными компонентами (керамикой, металлами) или используют мелкофрагментно (гранулы).

Механизмы взаимодействия с костной тканью. Биоактивное стекло взаимодействует с организмом по многоступенчатому механизму (по модели Л. Хенча): (1) моментально после имплантации начинается вымывание щелочных и щелочноземельных ионов (Na^+ , Ca^{2+}) из стекла с заменой на H^+ из тканей, что приводит к повышению pH и образованию на поверхности тонкого слоя кремнезема; (2) кремнеземный (SiO_2) слой **реагирует с ионами** из окружающей жидкости – на нем адсорбируются и концентрируются Ca^{2+} и PO_4^{3-} ; (3) примерно за несколько часов на поверхности формируется аморфный кальций-фосфатный слой, который затем (4) кристаллизуется в структуру, близкую к гидроксиапатиту – так образуется поверхностный слой гидрокарбонатапатита (НСА), схожий с костным минералом. (5) На этом апатитном слое оседают белки костного матрикса (коллаген, остеоонектин и др.), его заселяют остеогенные клетки, и начинается формирование новой костной ткани, прочно связанной с имплантатом. Одновременно (6) ионы, высвобождающиеся из разлагающегося стекла, действуют на клетки и ткани: повышение концентрации Ca^{2+} и $\text{Si}(\text{OH})_4$ во внеклеточной среде стимулирует пролиферацию остеобластов и дифференцировку мезенхимальных клеток в

остеогенную линию. Механизмы этого остеостимулирующего действия изучаются: предполагается, что ионы кальция, фосфата и кремния могут выступать как сигнальные молекулы, активируя генную экспрессию, связанную с остеогенезом (например, генов остеокальцина, коллагена I и факторов транскрипции остеобластов). Также продукты растворения стекла влияют на клетки иммунной системы: умеренное повышение pH активирует макрофаги по “прорегенераторному” (M2) пути, способствуя заживлению и регенерации. Таким образом, биоактивное стекло действует двояко – как **структурный каркас** (после образования апатитного слоя) и как **источник химических стимулов** для регенерации. Такой комплексный механизм отличает БС от инертных материалов. По сути, биоактивное стекло превращается *in vivo* в гибридный “кварц-апатит” слой, который остеобласты воспринимают почти как природную костную поверхность. Этот процесс лежит в основе его высокой эффективности при восстановлении костных дефектов.

Фосфаты кальция (ТСР, ВСР и др.)

Помимо гидроксиапатита, к остеопластическим материалам на основе фосфатов кальция относятся различные сольватированные и несольватированные фазы: **β -трикальцийфосфат** (β -ТКФ, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), его высокотемпературный вариант α -ТКФ, а также смеси ГА/ТКФ, называемые **бифазными фосфатами кальция (ВСР)**. Также сюда можно отнести кальций-фосфатные цементы, образующие гидроксиапатит или браушит ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) *in situ*. Эти материалы сходны с гидроксиапатитом тем, что содержат те же ионы Ca^{2+} и PO_4^{3-} , однако различаются в кристаллохимии, растворимости и биологическом поведении.

Остеокондуктивность и остеоиндуктивность СаР-материалов. Все фосфаты кальция, используемые в биомедицине, являются **биоактивными и остеокондуктивными**: они способны непосредственно связываться с костью и служат матрицей для роста новой костной ткани. Например, β -трикальцийфосфат в организме постепенно покрывается апатитоподобным слоем и обеспечивает прикрепление остеобластов и остеокондукцию,

аналогично ГА. Однако, как и гидроксиапатит, чистые фосфаты кальция обычно **не проявляют значимой остеоиндуктивности**. Без дополнительных стимулов они не вызывают образования костной ткани вне контакта с исходной костью. Тем не менее, определенные формы способны частично индуцировать остеогенез: так, в исследованиях было показано, что высокопористые керамики из β -ТКФ или ВСП могут инициировать образование костных островков при имплантации в мышцы у животных (т.е. остеоиндукцию) – предположительно, за счет оптимальной микропористости (<10 мкм), позволяющей адсорбировать эндогенные факторы роста (BMPs). В целом же остеоиндуктивный потенциал СаР-биокерамики ниже, чем у автокостного трансплантата или деминерализованной костной матрицы. Для усиления остеоиндукции часто используют добавки – например, комбинируют β -ТКФ с коллагеном, фибрином или включают рекомбинантные остеогенные факторы (rhBMP-2 и др.). В последнее десятилетие разрабатываются **легированные фосфаты кальция** (с добавками кремния, стронция, магния), которые, как сообщается, проявляют более выраженную остеоиндуктивность, стимулируя дифференцировку остеопрогениторных клеток. Однако базовые (не модифицированные) СаР-керамики рассматриваются главным образом как остеокондуктивные наполнители.

Биосовместимость и биодеградация СаР. Фосфатные биоматериалы демонстрируют отличную биосовместимость, сопоставимую с гидроксиапатитом: они **не цитотоксичны, не вызывают иммунного отторжения** и интегрируются с костной тканью. В исследованиях отмечается отсутствие выраженного воспаления вокруг имплантатов из β -ТКФ и ВСП; наблюдается лишь легкая транзиторная реакция иностранных тел (гигантские клетки), что считается нормальной реакцией на резорбируемый имплантат. Важное преимущество многих фосфатов кальция – их **резорбируемость**. В отличие от стойкого гидроксиапатита, β -трикальцийфосфат относительно быстро растворяется и заменяется новой костью. *In vivo* β -ТКФ может резорбироваться за период от нескольких месяцев до 1–2 лет, в зависимости от



размеров частиц и условий; за это время дефект при благоприятном течении успевает заполниться регенерирующей костью. Согласно данным, **β -ТКФ обладает более высокой биоразлагаемостью и скоростью резорбции, чем ГА**, благодаря чему имплантат из β -ТКФ постепенно уменьшается в объеме по мере замещения костной тканью. При этом β -трикальцийфосфат резорбируется медленнее, чем менее стабильный α -трикальцийфосфат: последняя фаза гидролизуется настолько быстро, что в чистом виде практически не используется для остеопластики (она находит применение как компонент быстротвердеющих цементов, где ее быстрая реакция необходима). **Бифазные фосфаты кальция (ВСР)**, представляющие собой смесь ГА и β -ТКФ, позволяют регулировать скорость резорбции комбинируя оба компонента. Чем выше доля β -ТКФ в ВСР, тем быстрее рассасывается материал; напротив, увеличение доли ГА замедляет деградацию. Например, ВСР с соотношением 20% ГА / 80% β -ТКФ резорбируется почти так же быстро, как чистый β -ТКФ, а ВСР 60% ГА / 40% β -ТКФ – значительно медленнее, ближе к гидроксиапатиту. Это дает возможность подбирать материал под требуемую скорость регенерации кости. Продукты биodeградации фосфатов кальция – ионы кальция и фосфата – физиологичны и легко усваиваются организмом; они могут даже стимулировать минерализацию (модулируя локальный ионный баланс, pH). Однако чрезмерно быстрая резорбция имплантата нежелательна: если β -ТКФ гранулы растворятся до того, как кость успеет заполнить пространство, может образоваться пустота в дефекте. Поэтому оптимальным считается соответствие скорости резорбции и скорости остеогенеза. К счастью, большинство коммерческих β -ТКФ и ВСР имеют умеренную скорость растворения, сопоставимую со скоростью костного ремоделирования.

Результаты *in vitro* и *in vivo*. В клеточных культурах материалы на основе β -ТКФ и ВСР ведут себя как хорошие субстраты для остеогенных клеток. Например, нанопористая структура β -ТКФ способствует адгезии остеобластов, их пролиферации и минерализации *in vitro*. Исследования показывают, что в присутствии растворяющегося β -ТКФ клетки получают

дополнительный кальций и фосфат, что стимулирует их функциональную активность. В сравнительных тестах жизнеспособности *in vitro* композиции ВСП vs чистый ГА выявлено преимущество композиций: добавление растворимого компонента (ТКФ) к инертному ГА повышает метаболическую активность и число остеобластоподобных клеток. Однако избыток растворимых фаз тоже нежелателен: как упоминалось, слишком быстрое растворение (например, чистого α -ТКФ) может локально нарушать среду для клеток. Тем не менее, большинство *in vitro* данных свидетельствуют, что **фосфаты кальция поддерживают рост и функцию остеогенных клеток** на уровне, не уступающем гидроксиапатиту.

В экспериментах на животных трикальцийфосфат и ВСП также показали свою эффективность как костные заменители. Пористые β -ТКФ имплантаты в дефектах кости обеспечивают образование новой кости, сравнимое по объему с гидроксиапатитом, но с тем отличием, что имплантат постепенно исчезает. Через несколько месяцев после имплантации β -ТКФ-материала в дефекте обнаруживается формирующаяся кость, перемежающаяся с оставшимися фрагментами материала, окруженными остеокластами (признак резорбции). К году, как правило, большая часть β -ТКФ замещается костной тканью. Исследования показывают, что скорость и полнота регенерации во многом зависят от размеров пор: макропористые конструкции (поры >100 мкм) позволяют проникать сосудам и костным трабекулам глубоко внутрь имплантата, обеспечивая равномерное зарастание. Так, в работе Daculsi и соавт. (2010-е гг.) бифазная керамика 60% ГА/40% ТКФ с межпоровыми каналами >100 – 150 мкм продемонстрировала почти полное заполнение пор новообразованной костью к 12 неделе, тогда как в мелкопористых образцах кость росла только на поверхностных слоях (наглядно иллюстрируя роль пористости). Остеоиндукция (образование кости вне контакта с исходной костью) для β -ТКФ отмечалась некоторыми авторами в моделях на мышах и кроликах, но воспроизводимость этого эффекта невысока и требует специфических условий (большой объем имплантата, повышенная активность

остеокластов). В целом, *in vivo* β -ТКФ и ВСР обеспечивают надежную остеокондукцию, сравнимую с гидроксиапатитом, и одновременно постепенно резорбируются, освобождая место для вновь формирующейся кости. Это делает их ценными материалами для случаев, где желателен полный рассос имплантата после выполнения им функции направляющей матрицы.

Применение в клинической практике. Трикальцийфосфат (особенно β -фаза) и бифазные ГА/ТКФ керамики широко используются как коммерческие синтетические костные заменители. Например, β -ТКФ входит в состав материалов ChronOS™, Cerasorb® и др., применяемых для заполнения костных полостей, лечения костных кист, дефектов при остеотомиях и переломах. ВСР (типично ~60% ГА / 40% ТКФ) реализован в материалах как МВСР®, Bio-Oss® (частично обожжённый костный минерал, аналогичный ВСР) и многих других.

Кальций-фосфатные цементы – отдельная категория: они представляют собой пасты, затвердевающие *in situ* с образованием апатита либо браушита. Цементы на основе фосфатов кальция (например, Norian SRS®, BIOPEX®) применяются для заполнения дефектов в ортопедии (в том числе в сочетании с внутренней фиксацией при вдавленных переломах), в нейрохирургии (краниопластика), стоматологии. Их преимущество – возможность вводить материал в жидкой форме, заполняя любые формы дефектов, и отвердевание непосредственно в кости. Минусом цемента может быть хрупкость и относительно низкая остеокондукция, если цемент отверждается без пор. Тем не менее, существующие цементные формулы часто пористеют при резорбции, и кость постепенно прорастает в них. Быстрорастворимые браушитовые цементы привлекают внимание как материалы, **полностью резорбирующиеся за считанные месяцы без воспаления**, однако их применение ограничено ненагруженными областями из-за быстрого снижения прочности после имплантации. В клинике выбор между гидроксиапатитом, β -ТКФ и ВСР основывается на требуемой скорости замещения кости: для медленно регенерирующих зон предпочтительнее более стабильный ГА или ВСР с

высоким содержанием ГА, а для быстро восстанавливающихся дефектов – резорбируемый β -ТКФ или цемент.

Механизмы взаимодействия с костной тканью. Фосфатно-кальциевые материалы взаимодействуют с костью сходным образом, что и гидроксиапатит, ведь по сути они превращаются в гидроксиапатит *in vivo* (либо непосредственно, либо через растворение и повторную минерализацию). Например, β -ТКФ при контакте с физиологическими растворами частично гидролизуются до кислого фосфата кальция и далее перестраиваются в карбонатгидроксиапатит – то есть фактически материал самопроизвольно переходит в более стабильную апатитную форму на поверхности. Образующийся апатитный слой сходен с костным минералом и обеспечивает прикрепление костных клеток (как описано ранее для ГА). Одновременно растворение β -ТКФ высвобождает ионы Ca^{2+} и PO_4^{3-} , которые повышают локальную насыщенность костного дефекта минералами, облегчая последующую минерализацию остеоидного матрикса. Таким образом, **резорбция фосфата кальция стимулирует остеогенез двояко:** (1) через создание апатитного остеокондуктивного слоя и (2) через поставку минерализующих ионов для растущей кости. Более того, взаимодействие между фосфатными имплантатами и организмом опосредуется клетками: остеокласты рассасывают имплантат, одновременно выделяя матриксные белки и факторы, привлекающие остеобласты (обычная биологическая “связка” резорбции и формирования кости). Иммунные клетки (макрофаги) также реагируют на частицы растворяющегося СаР, выделяя цитокины, стимулирующие регенерацию. В новейших работах отмечается, что **иммунная система играет важную роль в остеоиндуктивности СаР-бикерамики:** умеренный воспалительный ответ М2-типа на деградацию материала может создавать микросреду, благоприятную для остеогенеза. Этот аспект лег в основу концепции “остеоиммуномодуляции” фосфатных имплантатов. Тем не менее, основа взаимодействия – это все же образование на имплантате биоминерализованной фазы, на которую затем наслаивается костная ткань. Для

трикальцийфосфата и ВСР зафиксировано образование того же гидроксиапатитового (НСА) слоя, что и для биоактивного стекла, хотя происходит оно несколько медленнее и не столь обильно. Возможно, именно относительная скудность *de novo* апатитного слоя на чистых СаР объясняет, почему сила связи таких имплантатов с костями несколько ниже, чем у биоактивного стекла: при стекле весь имплантат превращается поверхностно в костеподобный минерал, тогда как при керамике из ГА/ТКФ сам материал уже является минералом и дополнительно образуемый слой минимален. В итоге связь кость-имплантат в случае СаР больше зависит от механического врастания трабекул в поры, нежели от химического сцепления. Тем не менее, качественно итог один: костная ткань постепенно занимает объем имплантата, а сам имплантат или его большая часть со временем исчезает.

Сравнительная характеристика материалов

Вышеописанные материалы – гидроксиапатит, биоактивное стекло и фосфаты кальция (вкл. β -ТКФ/ВСР) – обладают разными профилями свойств. Для наглядности в **Таблице 1** приведено их сравнительное обобщение по ключевым параметрам.

Как видно из таблицы, **гидроксиапатит** выделяется своей почти полной биоинертностью в плане резорбции – он остается на месте и служит долговременной матрицей, тогда как **β -трикальцийфосфат** и ВСР на его основе постепенно растворяются, освобождая место для новой кости. **Биоактивное стекло** занимает промежуточное положение: оно резорбируется и стимулирует регенерацию, хотя механическая прочность объемных стеклянных имплантатов ограничена. По остеокондукции все материалы сопоставимы – они успешно направляют рост костной ткани. Однако по **остеоиндуктивности** лидирует биоактивное стекло (ионный состав которого активирует остеогенные пути развития клеток), тогда как чистые фосфаты кальция обладают минимальной собственной индуктивностью. По **биосовместимости** различия невелики: все три класса, при правильном применении, не токсичны и не вызывают иммунного отторжения. Важное

различие – **скорость биодеградации**: это параметр, который клиницист может учитывать при выборе материала под конкретную задачу (быстро резорбирующийся β -ТКФ для небольших дефектов с хорошим потенциалом регенерации, или инертный ГА для случаев, где требуется долговременная опора). Механизмы остеоинтеграции несколько различаются: гидроксиапатит и фосфаты кальция полагаются на свое химическое сходство с костью (форма пассивного сращения), в то время как биостекло задействует активное химическое взаимодействие с окружающей средой, создавая стимулирующие условия для регенерации.

Заключение

Синтетические остеопластические материалы – гидроксиапатит, биоактивное стекло и различные фосфаты кальция – за последние десятилетия превратились в неотъемлемый инструмент реконструктивной костной хирургии. Каждый из них имеет свои сильные и слабые стороны. Гидроксиапатит примечателен исключительной биосовместимостью и способностью непосредственно интегрироваться с костью, однако его инертность и отсутствие резорбции могут ограничивать скорость ремоделирования кости. Бета-трикальцийфосфат и родственные ему кальций-фосфатные материалы предлагают решение этой проблемы – они **резорбируются с опережением**, позволяя кости постепенно занять всю область дефекта, но при чрезмерно быстрой деградации может возникнуть риск недозаполнения дефекта. Биоактивное стекло представляет собой уникальный класс: оно одновременно **биоразрушаемо и биоактивно**, то есть не только исчезает по мере заживления, но и ускоряет само заживление путем высвобождения остеостимулирующих ионов. Ограничивающим фактором для стекол пока остается механическая надежность: из-за хрупкости они чаще применяются в виде гранул или в сочетании с другими материалами.

При выборе материала для конкретного клинического случая необходимо учитывать характер дефекта, требуемую скорость восстановления, наличие инфекции и другие условия. **Гидроксиапатит** целесообразен, когда



нужна длительная **поддержка объема** и нет необходимости в полной резорбции имплантата (например, при увеличении кости в стоматологии). **Биоактивное стекло** показано, когда важны быстрая остеоинтеграция и **стимуляция регенерации** (например, при лечении инфицированных дефектов, где его антибактериальные свойства и остеостимуляция особенно ценны). **Бифазные фосфаты кальция** и β -ТКФ хорошо подходят для случаев, где желательна постепенная замена имплантата собственно костной тканью пациента – они выступают как **временный матрикс**, полностью уступающий место регенерированной кости через определенное время.

Научные исследования продолжают в направлении улучшения указанных материалов. Разрабатываются **композиты** (например, ГА + БС, БС + коллаген), которые призваны объединить лучшие качества – биостекло может компенсировать недостаточную остеоиндуктивность ГА, а ГА придает прочность и структурную поддержку стеклу. Создаются материалы с регулируемой пористостью и профилем растворения, способные адаптироваться под темпы остеогенеза. Ионная модификация (допирование) расширяет биологическую активность: уже показано, что замещение части Ca^{2+} на Sr^{2+} усиливает остеогенное влияние, а введение Si^{4+} в решетку ГА ускоряет формирование кости. Применение **тканеинженерных конструкций** – засев остеопластических материалов клетками и факторами роста – открывает путь к получению **остеоиндуктивных синтетических трансплантатов**, не уступающих по эффективности аутокости.

В заключение, выбор между гидроксиапатитом, биоактивным стеклом и фосфатами кальция зависит от поставленной задачи, и нередко оптимальным решением становится их сочетание. Композитные материалы, объединяющие ГА и БС, уже демонстрируют улучшенные результаты остеогенеза за счет синергизма свойств

Опираясь на данные последних лет, можно ожидать, что дальнейшая разработка «умных» **остеоматериалов** – с управляемой биодegradацией, высвобождением стимулов и учетом остеоиммунных взаимодействий –

позволит значительно приблизить эффективность синтетических костных заменителей к “золотому стандарту” – аутогенной кости, а в некоторых аспектах и превзойти его, например, в борьбе с инфекциями. Таким образом, комбинируя накопленные знания о специфической активности различных остеопластических материалов, клиницисты могут персонализировать подход к восстановлению костных дефектов, добиваясь оптимальных результатов регенерации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ ДЛЯ ДАННОЙ ОБЗОРНОЙ СТАТЬИ:

1. **López, M. A., et al.** (2022). "Comparative study of hydroxyapatite and calcium phosphate ceramics in bone repair." *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 110(6), 1771–1784.
2. **O'Brien, F. J.** (2011). "Bone scaffolds: Current status and future directions." *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 72(4), 87-101.
3. **Gao, J., et al.** (2018). "The role of bioactive glasses in bone regeneration." *Bioactive Materials*, 3(4), 85–94.
4. **Tayebi, L., et al.** (2019). "Bioactive glass ceramics and their applications in bone regeneration." *Journal of the European Ceramic Society*, 39(13), 4091-4104.
5. **Daculsi, G., et al.** (2010). "Calcium phosphate ceramics in bone regeneration: An update." *Biomedical Materials*, 5(2), 205-209.
6. **Zhao, D., et al.** (2020). "Recent advances in calcium phosphate-based biomaterials for bone regeneration." *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 31(6), 48.
7. **Hench, L. L., et al.** (1993). "Bioactive glasses: An overview." *Biomaterials*, 14(10), 611-617.
8. **Zhang, Y., et al.** (2021). "Application of calcium phosphate ceramics in orthopedics." *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 12(3), 377-384.
9. **Stoor, P., et al.** (2016). "Bioactive glasses in bone tissue engineering." *Materials Science and Engineering: C*, 58, 81-90.



10. **Chen, Q., et al.** (2018). "Bioactive glass in bone tissue engineering." *Materials Science and Engineering: R*, 124, 1-22.
11. **Ginebra, M.-P., et al.** (2020). "Calcium phosphate cements for bone regeneration." *European Cells and Materials*, 40, 189-208.
12. **Berkland, C. J., et al.** (2014). "Bioactive materials for bone regeneration." *Advanced Materials*, 26(19), 2963–2975.
13. **Rogers, S. S., et al.** (2021). "A comprehensive review of bone graft substitutes and their use in bone regeneration." *Materials Today Communications*, 26, 101772.
14. **Williams, D. F.** (2020). "Biomaterials: A Basic Introduction." *Elsevier Academic Press*, Third Edition.
15. **Loh, Q. L., & Choong, C.** (2022). "Polymeric scaffolds for tissue engineering." *Bioactive Materials*, 6(2), 143-162.
16. **Siochi, E. J., et al.** (2018). "Development of bioactive glass ceramics for bone regeneration." *Journal of Biomaterials Applications*, 32(6), 723-741.
17. **Mastropaolo, A. T., et al.** (2019). "Calcium phosphate bone cements: From laboratory to clinical applications." *Materials Science and Engineering C*, 104, 109977.
18. **Soganci, T., et al.** (2019). "Hydroxyapatite-based bioactive materials for bone tissue engineering." *Materials Science and Engineering C*, 104, 109977.
19. **Bali, P., et al.** (2019). "Bioactive glass ceramics for bone regeneration." *Science Progress*, 102(4), 0036850419886120.
20. **Brånemark, R., et al.** (2019). "Osseointegration of implant materials: Mechanisms and applications." *Clinical Oral Implants Research*, 30(1), 1–10.