

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.71-001

**ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ  
НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ И СИЛИКАТОВ КАЛЬЦИЯ  
НА ПРОЦЕССЫ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ****<sup>1</sup>Рожественский А.А., <sup>2</sup>Дзюба Г.Г., <sup>2</sup>Ерофеев С.А., <sup>2</sup>Солоненко А.П., <sup>3</sup>Цикунова Ю.С.,  
<sup>1</sup>Рожественский А.С., <sup>1</sup>Ярмоленко А.И., <sup>4</sup>Лысенко С.В.***<sup>1</sup>Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области**«Клиническая медико-санитарная часть № 9», Омск, e-mail: Rozhdestvensky@bk.ru;**<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»**Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск;**<sup>3</sup>Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Муромцевская ЦРБ», Омск;**<sup>4</sup>Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр  
Министерства здравоохранения Омской области», Омск*

Дефицит костной ткани, сформированный после различных травм, ортопедических вмешательств, онкологических или специфических процессов, требует от врачей поиска новых способов восполнения дефектов и стимуляции репаративных процессов костных структур. «Золотым стандартом» остеопластики считается аутотрансплантат, но, к сожалению, данный способ имеет определенные недостатки и осложнения в раннем и позднем послеоперационном периоде. Целью исследования является изучение характеристик имплантатов на основе фосфатов и силикатов кальция, оценка влияния состава биоимплантата на процессы остеогенеза. Установлено, что имплантаты на основе фосфатов кальция обладают по большей части остеоиндуктивным эффектом за счет своей структуры и выраженной пористости, лишь некоторые авторы указывают на наличие остеоиндуктивного эффекта. Силикаты кальция, напротив, практически лишены остеоиндуктивных свойств, но обладают выраженным остеоиндуктивным и ангиогенным эффектом, что благоприятно сказывается на начальных этапах остеогенеза. Из-за повышенной биорезорбции имплантаты на основе силикатов кальция не могут служить матрицей для последующего остеогенеза. Таким образом, видится возможным и перспективным совместное применение фосфатов и силикатов кальция с целью оптимизации и стимуляции процессов репаративного остеогенеза.

**Ключевые слова:** остеогенез, костный дефект, фосфат кальция, силикат кальция, кость**THE EFFECT OF SYNTHETIC IMPLANTS BASED  
ON CALCIUM PHOSPHATES AND SILICATES ON THE PROCESSES  
OF REPARATIVE REGENERATION OF BONE TISSUE****<sup>1</sup>Rozhdestvenkiy A.A., <sup>2</sup>Dzyuba G.G., <sup>2</sup>Erofeev S.A., <sup>2</sup>Solonenko A.P., <sup>3</sup>Tsukinova Y.S.,  
<sup>1</sup>Rozhdestvenskiy A.S., <sup>4</sup>Yarmolenko A.I.***<sup>1</sup>Budgetary healthcare Institution of the Omsk region «Clinical Health Unit No. 9», Omsk,  
e-mail: Rozhdestvensky@bk.ru;**<sup>2</sup>Omsk State Medical University, Omsk;**<sup>3</sup>Budgetary healthcare Institution of the Omsk region «Muromtsevskaya central district hospital», Omsk;**<sup>4</sup>Budgetary healthcare Institution of the Omsk region «Clinical Medical and Surgical Center  
of the Ministry of Health of the Omsk Region», Omsk*

The deficiency of bone tissue formed after various traumas, orthopedic interventions, oncological or specific processes require doctors to find new ways to make up for defects and stimulate the reparative processes of bone structures. Autograft is considered the “gold standard” of osteoplasty, but, unfortunately, this method has certain disadvantages and complications in the early and late postoperative period. The aim of the study is to study the characteristics of implants based on calcium phosphates and silicates, to assess the effect of the bioimplant composition on the processes of osteogenesis. It has been established that implants based on calcium phosphates have, for the most part, an osteoconductive effect, due to their structure and pronounced porosity, only some authors indicate the presence of an osteoinductive effect. Calcium silicates, on the contrary, are practically devoid of osteoconductive properties, but have a pronounced osteoinductive and angiogenic effect, which favorably affects the initial stages of osteogenesis. Due to increased bioresorption, calcium silicate-based implants cannot serve as a matrix for subsequent osteogenesis. Thus, it seems possible and promising to use calcium phosphates and silicates together in order to optimize and stimulate the processes of reparative osteogenesis.

**Keywords:** osteogenesis, bone defect, calcium phosphate, calcium silicate, bone

Костные дефекты, возникшие после становления функции скомпрометированных сегментов опорно-двигательного аппарата. Востребованность материалов, способных восполнить имеющийся дефи-

остеодеструктивных инфекционных или онкологических процессов, нуждаются в органотипическом восполнении для вос-

цит костной ткани, увеличивается с каждым годом [1; 2]. В настоящее время более 2 млн пациентов по всему миру нуждаются в оперативных вмешательствах по имплантации биоактивных материалов, способных заместить дефекты костной ткани различной этиологии [3-5].

Используемые в костнопластических операциях биоматериалы достаточно быстро превратились из исключительно биологических инертных материалов в материалы, способные оказывать стимулирующее влияние не только на специализированный клеточный дифферон, но и оптимизировать и даже потенцировать необходимые специфические реакции, происходящие на молекулярном уровне. Поэтому в настоящее время принцип разработки биологических материалов заключается в наращивании способности имплантатов оказывать активное стимулирующее влияние на окружающие ткани, а идеальная имплантируемая субстанция должна обладать способностями индуцировать благоприятное микроокружение и стимулировать остеогенную дифференцировку клеток плюрипотентных клеток-предшественников [2; 6; 7].

Цель исследования – изучить характеристики и влияние имплантатов на основе фосфатов и силикатов кальция на процессы регенерации костной ткани на основе литературных данных.

В ходе написания обзора литературы были изучены и проанализированы отечественные и зарубежные статьи, посвященные использованию фосфатов и силикатов кальция для замещения дефектов костной ткани, изучен их регенераторный потенциал. Выявленные при анализе литературных данных преимущества и недостатки данных материалов позволяют выбрать вектор для дальнейших исследований и разработок.

Идеальным материалом для остеопластики всегда считалась аутокость, которая имеет ряд безусловных преимуществ по сравнению с другими имплантами. Одним из основных положительных эффектов применения аутокости является полное отсутствие иммунологических и специфических инфекционных осложнений после имплантации. Также необходимо отметить, что аутоотрансплантаты обладают не только остеокондуктивным и остеоиндуктивным эффектом, обусловленным наличием остеогенных клеток и клеток предшественников, но и способностью остеointеграции без формирования отграничивающей капсулы вокруг имплантируемого материала [8-10]. Аутоотрансплантат из гребня подвздошной кости является общепринятым

«золотым стандартом», и его достаточно широко применяют с середины XX века по настоящее время [11-13]. Но применение аутологичной костной ткани не лишено и недостатков. Так, у пациентов в послеоперационном периоде достаточно часто встречаются осложнения в виде хронического болевого синдрома в зоне забора материала, неврологических нарушений, связанных с повреждением латерального кожного, подвздошно-подчревного, подвздошно-пахового или бедренного нервов [11; 14; 15], перелома кости в «донорском» месте, формирования гематом, сером [16; 17], неспецифических общих и местных инфекционных процессов, а также выраженной резорбции костного аутоотрансплантата, которая может достигать 40% от его исходного размера [18-20].

Известно, что кость представляет собой минерализованную матрицу, состоящую на 65% из фосфатов кальция (ФК). Остальные 35% занимают органические компоненты, представляющие собой преимущественно коллагены 1 типа, и разнообразные фракции неколлагенированных белков и жидкость [21].

Прежде считалось, что потенцирующими остеогенез качествами характеризуются только аутоотрансплантаты, но с течением времени эта позиция изменилась [11]. Обоснованно предполагается, что скаффолды из искусственных биоматериалов обладают схожими свойствами, хотя и считаются менее остеоиндуктивными [11; 22]. Изучая процессы репаративного остеогенеза, многие авторы уделяют особое внимание наличию и распределению микроэлементов в зоне повреждения кости. Известно, что во время новообразования остеонной ткани происходит увеличение концентрации фосфора, кальция, кремния. Отмечается, что в начале репаративных процессов в межклеточной жидкости происходит повышение уровня концентрации кремния в 150-200 раз, которая постепенно снижается, а концентрация фосфора и кальция, напротив, становится выше [23]. В связи с этим выглядит обоснованным применение искусственных имплантируемых материалов, с определенным остеоиндуктивным и остеокондуктивным потенциалом, включающих эти микроэлементы.

#### *Фосфаты кальция (ФК)*

В настоящее время в травматологии и ортопедии наиболее широко используются биоматериалы, содержащие в своем составе ФК, поскольку по своему строению они наиболее близки к минерализованному кост-

ному матриксу. Доказано, что имплантаты на основе ФК являются биосовместимыми, биоактивными и поддерживают формирование кости вокруг имплантата. Результаты опубликованных исследований показывают, что ФК могут благоприятно влиять на прикрепление, пролиферацию и распространение макрофагов, а также способствовать экспрессии генов цитокинов, связанных с воспалением (IL-1, IL-6, MCP-1) и последующим ростом ткани. Также уделяется внимание воздействию ФК на остеогенную дифференцировку МСК (мультипотентных стволовых клеток), что было подтверждено экспрессией генов специфических остеогенных маркеров [24; 25].

Особенность фосфатов кальция заключается в макро- и микроструктуре. На поверхности имплантатов имеется большое количество пор размером от 300 до 500 мкм, что позволяет новообразованной ткани использовать его как матрицу. Wang и соавторы считают, что такая пористость играет решающую роль в процессах васкуляризации и остеиндукции. Неоспоримое значение имеют в основном микропоры оптимальным размером около 50 мкм; считается, что благодаря микропористости увеличивается площадь поверхности, тем самым улучшается адсорбция белков, ионный обмен и образование минерализованной ткани [24; 26; 27]. Было высказано предположение, что адсорбция белков происходит из-за электростатических взаимоотношений, с одной стороны, это положительно заряженные ионы Са, а с другой – ионы Р, имеющие отрицательный заряд. Группа ученых в 2016 году опубликовала статью, посвященную использованию гидроксиапатита для замещения дефектов костных тканей. Ими было установлено, что процессы остеогенеза протекают на поверхности имплантата и рядом с ним, но при этом процессы роста костной ткани в структуре не происходило, что с течением времени приводило к формированию соединительной ткани в центре имплантата [24; 28; 29].

В 2016 году в Бразилии вышла статья, в которой сообщалось об использовании фосфатов кальция с целью замещения крупных костных дефектов у экспериментальных животных. Согласно полученным данным авторы сделали вывод, что имплантаты на основе фосфатов кальция являются остеиндуктивными и способными стимулировать новообразование костной ткани [30].

В 2021 году Jasek Gagala опубликовал результаты своего клинического наблюдения по применению гидроксиапатита

при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов. В течение 10 последующих лет после оперативного вмешательства все пациенты находились под наблюдением. Клинико-рентгенологическое обследование проводилось спустя 3 месяца после операции и затем 1 раз в год ежегодно. У одного из пациентов спустя 12 месяцев после операции произошла миграция имплантированной конструкции. Остальные пациенты в течение всего срока наблюдения не отмечали каких-либо негативных последствий [31].

ФК широко используются в клинической практике для восполнения дефектов костной ткани, однако они не лишены своих недостатков, так, например, существует проблема биодеградации данного типа имплантатов. Медленная резорбция ингибирует процессы остеointеграции, а быстрая резорбция может привести к недостаточному заполнению костного дефекта [32].

#### *Силикаты кальция (СК)*

Сравнительные исследования формирования костной ткани при имплантации синтетической КФК (кальций-фосфатная керамика) и ФК (фосфат кальция), включающих в свою структуру химически связанный кремний, показывают, что кремний-содержащие материалы обладают высокой биоактивностью. Это может быть связано с Si-индуцирующим изменением свойств материала, а также важной ролью кремния в физиологических процессах роста [33-35]. Неоваскуляризация является одной из важных проблем, с которой сталкивается развитие тканевой инженерии. Средняя скорость развития сосудов составляет несколько десятых микрометров в день, что крайне мало для активных регенераторных процессов. Стимулирование процессов ангиогенеза выделено как одно из основных направлений регенераторной медицины. Физиологические процессы ангиогенеза регулируются сложным взаимоотношением биофизических и биохимических процессов. Поэтому одним из основных требований к биоактивному материалу является способность индуцировать процессы образования новых сосудов [36-38]. Кремний-содержащие имплантаты поддаются постепенной биологической деградации, по мере которой постепенно высвобождаются ионы, способствующие остео- и ангиогенезу. Ионы кремния способны усиливать функции эндотелиальных клеток посредством активации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), основного фактора роста фибробластов.

В 1972 году группа ученых доказала и подтвердила, что кремний необходим для нормального формирования соединительной, хрящевой и костной ткани. Роль кремния в процессах роста остеонной ткани подтверждается данными рентгеноспектрального анализа, свидетельствующими о большой его концентрации в местах роста молодой кости, отмечается, что максимальные концентрации кремния располагаются в цитоплазме остеобластов [23]. Концентрация кремния в зонах остеогенеза повышается до 25 раз. На примере остеобластов и ССК (стромальных стволовых клеток) было показано, что ортофосфорная кислота потенцирует процессы дифференцировки остеобластов и повышает концентрацию маркеров остеогенеза, включая P1СP [39; 40]. Керамические соединения на основе силикатов обладают лучшими остеointегративными свойствами. Исследования, проводимые с биостеклами, показывают, что атомная структура веществ улучшает процессы полимеризации, что в свою очередь усиливает абсорбцию белковых молекул на поверхности имплантата и служит своеобразной матрицей для прикрепления, дифференциации и пролиферации стволовых клеток. Состав биоактивных стекол разработан так, чтобы их поверхность вступила в химическую реакцию с определенными компонентами окружающей физиологической среды и образовывалась химическая связь ткани с внедрением. Moorthi и соавторы отмечают, что биостекла стимулируют экспрессию цитокинов, что приводит к активизации остеобластов [38; 41]. Зарубежные авторы отмечают, что кремний способен значительно увеличить экспрессию остеогенного гена, включая не только ранние маркеры остеогенеза, такие как коллаген I типа и щелочную фосфатазу, но и остеокальцин [37; 42]. Chen и др. сообщили, что ионы кремния могут ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов и факторов, усиливающих фиброз макрофагов, а кондиционированная среда из макрофагов способна усиливать остеогенную дифференцировку мультипотентных стволовых клеток костного мозга. Многие исследования последних лет подтвердили, что кремниевая биокерамика может модулировать микроокружение воспаления, влияя на поведение макрофагов, способствуя остеогенной дифференцировке стволовых клеток. Li и др. доказали, что биокерамика способна усилить иммунорегуляторную функцию, а также стимулировать макрофаги, что создавало благоприятную иммунную среду для дифференцировки МСК по остеогенному пути [43; 44].

В 2014 году в ходе изучения процессов формирования костной ткани в условиях эксперимента на животных было установлено, что биоактивные имплантаты на основе биостекол обладают хорошим регенераторным потенциалом, но из-за их быстрой биодеградации использовать их как остеоиндуктивный и остеокондуктивный каркас не представляется возможным [45].

Согласно данным метаанализа, проведенного группой ученых в 2018 году, было установлено, что совместное использование фосфатов кальция и силикатов для замещения дефектов костной ткани показывает сравнительно лучшие результаты, нежели разрозненное их применение. Так как за счет своей комбинации они потенцируют остеорегенераторное действие друг друга, силикаты стимулируют остеогенную дифференцировку популяции клеток предшественников и связываются с окружающими тканями, что обусловлено их поверхностной реактивностью, а фосфаты демонстрируют хорошие остеокондуктивные свойства [46].

Khandmaa Dashnyam и соавт. в 2019 году опубликовали полученные данные проведенного экспериментального исследования. Авторами было отмечено, что имплантируемое вещество, покрытое силикатной оболочкой, ускоряло процессы образования гидроксиапатита. Клеточный регенераторный остеогенный потенциал был также подтвержден усиленной экспрессией остеогенных генов (Col1a1, ALP и OCN). При имплантации в дефект голени крысы каркас, покрытый силикатной оболочкой, продемонстрировал значительно улучшенное костеобразование (увеличение объема и плотности кости в 2-3 раза) с одновременными признаками проангиогенеза [37].

Другое исследование было опубликовано испанскими учеными в 2020 году, они изучали процессы остеогенеза при имплантации гранул с различными сочетаниями фосфатов и силикатов кальция. Отличительной особенностью этой работы было применение высокотемпературной керамики (спекание при температуре 1400°), авторами отмечался остеогенный эффект, полученный влиянием состава имплантата на мезенхимальные клетки и стимулирование их пролиферации по остеогенному пути [47].

Таким образом, основным из недостатков применения силикатов является их быстрая биодеградация, то есть они не могут служить матрицей для постепенного восстановления тканей, так как являются по большей части остеоиндуктивными.

Проведя анализ доступных отечественных и зарубежных литературных источни-

ков по теме замещения костных дефектов, обращаем внимание на то, что до сих пор не найден «оптимальный» биоимплантат, обладающий свойствами остеоиндукции и остеоиндукции, при этом полностью биосовместимый и биорезорбируемый с течением времени, а также способный постепенно замещаться полноценной костной тканью.

Имеется большое количество работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных применению фосфатов и силикатов кальция с целью восстановления недостающей костной ткани. К сожалению, работ, посвященных непосредственному совместному применению фосфатов и силикатов кальция в структуре биоактивного имплантата, не так много, несмотря на активное стимулирующее действие данных веществ.

Учитывая все изложенное, видится возможным создание имплантата, который в своем составе будет содержать оптимальное количественное соотношение фосфатов и силикатов кальция, чтобы оказывать активное стимулирующее действие на процессы репаративного остеогенеза в дефектах костной ткани.

#### Список используемой литературы

1. Деревцова А.А., Махкамов С.А., Кавыев А.А. Анализ различных видов костно-пластических материалов для остеопластики // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2019. № 5. С. 3-5.
2. Bokov A.E., Mlyavykh S.G., Shirokova N.Y. et al. Current Trends in the Development of Materials for Bone Grafting and Spinal Fusion (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2018. Vol. 10. No 4. P. 203-219. DOI 10.17691/stm2018.10.4.24.
3. Stanovici J., L-R. Le N., Brennan M.A., Vidal L., Trichet V., Rosset P., Layrolle P. (2016). Bone regeneration strategies with bone marrow stromal cells in orthopaedic surgery. *Current Research in Translational Medicine*. 2016. V. 64(2). P. 83-90. DOI: 10.1016/j.retram.2016.04.006.
4. Dragosloveanu Ş., Dragosloveanu C.D., Stanca H.T., Cotor D.C., Andrei A.C., Dragosloveanu C.I., Stoica C.I. Tricalcium phosphate and hydroxyapatite treatment for benign cavitary bone lesions: A prospective clinical trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020. V. 20(6). P. 215. DOI: 10.3892/etm.2020.9345.
5. Patshina M.V., Voroshilin R., Osintsev A.M. Global Biomaterials Market: Potential Opportunities for Raw Materials of Animal Origin. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2021. V. 51. Is. 2. P. 270-289.
6. Panyu Zhou, Demeng Xia, Zhixin Ni, Tianle Ou, Yang Wang, Hongyue Zhang, Lixia Mao, Kaili Lin, Shuogui Xu, Jiaqiang Liu. Calcium silicate bioactive ceramics induce osteogenesis through oncostatin M. *Bioactive Materials*. 2020. V. 6. Is. 3. P. 810-822. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2020.09.018.
7. Zetao Chen, Travis Klein, Rachael Z. Murray, Ross Crawford, Jiang Chang, Chengtie Wu, Yin Xiao. Osteoimmunomodulation for the development of advanced bone biomaterials. *Materials Today*. 2016. V. 19. Is. 6. P. 304-321. DOI: 10.1016/j.mattod.2015.11.004.
8. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A. et al. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J. Orthop. Surg. Res.* 2014. V. 9 (1). P. 18. DOI: 10.1186/1749-799X-9-18.
9. Degtyareva E.A., Ovsyannikov D., Zaitseva N.O., Shokin A.A. Risk factors and echocardiographic diagnosis of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *RUDN Journal of Medicine*. 2017. V. 21. P. 259-269. DOI: 10.22363/2313-0245-2017-21-2-259-269.
10. Кирилова И.А., Фомичев Н.Г. Вопросы репаративной регенерации в вертебрологии: исторический обзор работ учеников профессора Я.Л. Цивьяна // Хирургия позвоночника. 2020. Т. 17. № 4. С. 102-112. DOI: 10.14531/ss2020.4.102-112.
11. Косулин А.В., Елякин Д.В. Болезни донорской зоны как проблема хирургической вертебрологии: систематический обзор // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 2. С. 45-51. DOI: 10.14531/ss2016.2.45-51.
12. Kühn K.D., Berberich C., Bösebeck H. Knochenersatzwerkstoffe als lokale Wirkstoffträger. *Orthopäde*. 2018. V. 47. P. 10-23. DOI: 10.1007/s00132-017-3505-4.
13. Dragosloveanu Ş., Dragosloveanu C.D., Stanca H.T., Cotor D.C., Andrei A.C., Dragosloveanu C.I., Stoica C.I. Tricalcium phosphate and hydroxyapatite treatment for benign cavitary bone lesions: A prospective clinical trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020. V. 20(6). P. 215. DOI: 10.3892/etm.2020.9345.
14. Chung C.G., James A.W., Asatrian G., Chang L., Nguyen A., Le K., Bayani G., Lee R., Stoker D., Zhang X., Ting K., Péault B., Soo C. Human perivascular stem cell-based bone graft substitute induces rat spinal fusion. *Stem Cells Transl. Med.* 2014. V. 3(10). P. 1231-1241. DOI: 10.5966/sctm.2014-0027.
15. Gioia G., Agnoletto M., Di Giancamillo A., Domenicucci M., Mangiavini L., Lombardo M.D.M., Brambilla L., Peretti G.M. Histological assessment of new bone formation with biomimetic scaffold in posterolateral lumbar spine fusion. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020. V. 34(4 Suppl. 3). P. 99-103.
16. Wilden J.A., Moran S.L., Dekutoski M.B., Bishop A.T., Shin A.Y. Results of vascularized rib grafts in complex spinal reconstruction. *Surgical technique. J. Bone Joint Surg Am.* 2007. V. 89 Suppl 2. Pt. 1. P. 128-141. DOI: 10.2106/JBJS.F.01282.
17. Tuchman A., Brodke D.S., Youssef J.A., Meisel H.J., Dettori J.R., Park J.B., Yoon S.T., Wang J.C. Iliac Crest Bone Graft versus Local Autograft or Allograft for Lumbar Spinal Fusion: A Systematic Review. *Global Spine J.* 2016. V. 6(6). P. 592-606. DOI: 10.1055/s-0035-1570749.
18. Shin S.R., Tornetta P. 3rd. Donor Site Morbidity After Anterior Iliac Bone Graft Harvesting. *J. Orthop. Trauma*. 2016. V. 30(6). P. 340-343. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000551.
19. Armaghani S.J., Even J.L., Zern E.K., Braly B.A., Kang J.D., Devin C.J. The Evaluation of Donor Site Pain After Harvest of Tricortical Anterior Iliac Crest Bone Graft for Spinal Surgery: A Prospective Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016. V. 41(4). P. E191-E196. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001201.
20. Bertagnolli M., Nuyt A.M., Thébaud B., Luu T. Endothelial Progenitor Cells as Prognostic Markers of Preterm Birth-Associated Complications. *Stem Cells Translational Medicine*. 2016. V. 6. DOI: 10.5966/sctm.2016-0085.
21. Matthew J. Olszta, Xingguo Cheng, Sang Soo Jee, Rajendra Kumar, Yi-Yeoun Kim, Michael J. Kaufman, Elliot P. Douglas, Laurie B. Gower. Bone structure and formation: A new perspective. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2007. V. 58. Is. 3-5. P. 77-116. DOI: 10.1016/j.mser.2007.05.001.
22. Deepthia S., Venkatesanb J., Se-Kwon Kim et al. An overview of chitin or chitosan/nano ceramic composite scaffolds for bone tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016. V. 93. P. 1338-1353.
23. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7. № 6. С. 91-96.
24. Xiao D., Zhang J., Zhang C., Barbieri D., Yuan H., Moroni L., Feng G. The role of calcium phosphate surface structure in osteogenesis and the mechanisms involved. *Acta Biomater.* 2020. V. 106. P. 22-33. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.12.034.

25. Wang J., Chen X., Yang X., Guo B., Li D., Zhu X., Zhang X. Positive role of calcium phosphate ceramics regulated inflammation in the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J. Biomed Mater Res A*. 2020. V. 108(6). P. 1305-1320. DOI: 10.1002/jbm.a.36903.
26. Duan R., Barbieri D., Luo X., Weng J., Bao C., de Bruijn J.D., Yuan H. Variation of the bone forming ability with the physicochemical properties of calcium phosphate bone substitutes. *Biomater Sci*. 2017. V. 6(1). P. 136-145. DOI: 10.1039/c7bm00717e.
27. Rustom L.E., Poellmann M.J., Wagoner Johnson A.J. Mineralization in micropores of calcium phosphate scaffolds. *Acta Biomater*. 2019. V. 83. P. 435-455. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.11.003.
28. Ohta K., Monma H., Takahashi S. Adsorption characteristics of proteins on calcium phosphates using liquid chromatography. *J. Biomed Mater Res*. 2001. V. 55(3). P. 409-414. DOI: 10.1002/1097-4636(20010605)55:3<409::aid-jbm1030>3.0.co;2-z.
29. Kamitakahara M., Tatsukawa E., Shibata Y., Umamoto S., Yokoi T., Ioku K., Ikeda T. Effect of silicate incorporation on in vivo responses of  $\alpha$ -tricalcium phosphate ceramics. *J. Mater Sci Mater Med*. 2016. V. 27(5). P. 97. DOI: 10.1007/s10856-016-5706-5.
30. Santos P.S., Cestari T.M., Paulin J.B., Martins R., Rocha C.A., Arantes R.V.N., Costa B.C., Dos Santos C.M., Assis G.F., Taga R. Osteoinductive porous biphasic calcium phosphate ceramic as an alternative to autogenous bone grafting in the treatment of mandibular bone critical-size defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018. V. 106(4). P. 1546-1557. DOI: 10.1002/jbm.b.33963.
31. Gagala J. Minimum 10 years clinical and radiological outcomes of acetabular revisions of total hip arthroplasties with tricalcium phosphate/hydroxyapatite bone graft substitute. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021. V. 22(1). P. 835. DOI: 10.1186/s12891-021-04694-8.
32. Mofakhami S., Salahinejad E. Biphasic calcium phosphate microspheres in biomedical applications. *J. Control Release*. 2021. V. 338. P. 527-536. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.09.004.
33. Комарова Е.Г. Закономерности формирования структуры и свойств микродуговых покрытий на основе замещенных гидроксипапатитов на сплавах титана и ниобия: дис. ... канд. техн. наук. Томск, 2017. 190 с.
34. Ступко М. Гидроксипапатит – самый главный из фосфатов кальция. [Электронный ресурс]. URL: <https://biomolecula.ru/articles/gidroksilapatit-samyi-glavnyi-iz-fosfatov-kaltsiia> (дата обращения: 16.02.2023).
35. Свентская Н.В., Лукина Ю.С., Зайцев А.С. Кремний-структурированные гидроксипапатитовые цементы для костно-пластической хирургии // Техника и технология силикатов. 2018. Т. 25. № 4. С. 99-106.
36. Li H., Chang J. Corrigendum to “Bioactive silicate materials stimulate angiogenesis in fibroblast and endothelial cell co-culture system through paracrine effect”. *Acta Biomater*. 2019. V. 94. P. 646. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.06.028.
37. Dashnyam K., Buitrago J.O., Bold T., Mandakhbayar N., Perez R.A., Knowles J.C., Lee J.H., Kim H.W. Angiogenesis-promoted bone repair with silicate-shelled hydrogel fiber scaffolds. *Biomater Sci*. 2019. V. 7(12). P. 5221-5231. DOI: 10.1039/c9bm01103j.
38. Hoppe A., Boccaccini A.R. Biological Impact of Bioactive Glasses and Their Dissolution Products. *Front Oral Biol*. 2015. V. 17. P. 22-32. DOI: 10.1159/000381690.
39. Свентская Н.В., Белецкий Б.И. Силикатные материалы в имплантологии // Успехи в химии и химической технологии. 2008. Т. 22. № 7(87). С. 72-77.
40. Скрипникова И.А., Гурьев А.В. Микроэлементы в профилактике остеопороза: фокус на кремний // Остеопороз и остеопатии. 2014. Т. 17(2). С. 36-40. DOI: 10.14341/osteo2014236-40.
41. Sethu S.N., Namashivayam S., Devendran S., Nagarajan S., Tsai W.B., Narashiman S., Ramachandran M., Ambigapathi M. Nanoceramics on osteoblast proliferation and differentiation in bone tissue engineering. *Int. J. Biol. Macromol*. 2017. V. 98. P. 67-74. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.01.089.
42. Jun S.K., Lee J.H., Lee H.H. The Biomaterialization of a Bioactive Glass-Incorporated Light-Curable Pulp Capping Material Using Human Dental Pulp Stem Cells. *Biomed Res Int*. 2017. V. 2017. P. 2495282. DOI: 10.1155/2017/2495282.
43. Li H., Wang W., Chang J. Calcium silicate enhances immunosuppressive function of MSCs to indirectly modulate the polarization of macrophages. *Regen Biomater*. 2021. V. 8(6). P. rbab056. DOI: 10.1093/rb/rbab056.
44. Lee B.N., Hong J.U., Kim S.M., Jang J.H., Chang H.S., Hwang Y.C., Hwang I.N., Oh W.M. Anti-inflammatory and Osteogenic Effects of Calcium Silicate-based Root Canal Sealers. *J. Endod*. 2019. V. 45(1). P. 73-78. DOI: 10.1016/j.joen.2018.09.006.
45. Lee J.H., Ryu H.S., Seo J.H., Lee D.Y., Chang B.S., Lee C.K. Negative effect of rapidly resorbing properties of bioactive glass-ceramics as bone graft substitute in a rabbit lumbar fusion model. *Clin Orthop Surg*. 2014. V. 6(1). P. 87-95. DOI: 10.4055/cios.2014.6.1.87.
46. Karadjian M., Essers C., Tsitlakidis S., Reible B., Moghaddam A., Boccaccini A.R., Westhauser F. Biological Properties of Calcium Phosphate Bioactive Glass Composite Bone Substitutes: Current Experimental Evidence. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. V. 20(2). P. 305. DOI: 10.3390/ijms20020305.
47. Patricia Ros-Tárraga, Patricia Mazón, Beatriz Revilla-Nuin, Rubén Rabadán-Ros, Piedad N. de Aza, Luis Mesequer-Olmo. High temperature CaSiO<sub>3</sub>-Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ceramic promotes osteogenic differentiation in adult human mesenchymal stem cells, *Materials Science and Engineering: C*. 2020. V. 107. P. 110355. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110355.