



Синтетические биоматериалы на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата: анализ текущих клинических испытаний

У.Ф. Мухаметов¹, Д.С. Ивлиев^{2,3}, И.Ф. Гареев^{4✉}, С.В. Люлин⁵, Д.Ю. Борзунов^{6,7}

¹ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия

² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Смоленск, Россия

³ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

⁴ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

⁵ Медицинский центр Кармель, Челябинск, Россия

⁶ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁷ Центральная городская клиническая больница № 23, Екатеринбург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ильгиз Фанилевич Гареев, ilgiz_gareev@mail.ru

Аннотация

Введение. На сегодняшний день в области травматологии и ортопедии, нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) в качестве заменителя костных трансплантатов было предложено и использовано большое количество разнообразных синтетических материалов, включая металлы, полимеры и керамику. Однако наиболее изученными материалами являются кальций-фосфатная керамика (КФК), в частности гидроксиапатит и трикальцийфосфат, а также их смеси, называемые двухфазными фосфатами кальция. Интерес связан с тем, что основным компонентом кости является апатитовый минерал фосфат кальция. Гидроксиапатит и трикальцийфосфат являются одними из наиболее часто используемых и эффективных синтетических заменителей костных трансплантатов. Они обладают не только остеоиндуктивными свойствами, но и остеоиндуктивными. Эти свойства в сочетании с клеточно-опосредованной резорбцией обеспечивают полную регенерацию костных дефектов. В данном исследовании проведен анализ существующих клинических испытаний использования гидроксиапатита и трикальцийфосфата в области травматологии и ортопедии, нейрохирургии и ЧЛХ, зарегистрированных на сайте clinicaltrials.gov.

Цель работы – выявить потенциал клинического применения, а также возможные побочные эффекты КФК в качестве замены костным трансплантатам.

Материалы и методы. Стратегия поиска заключалась в использовании материала с веб-сайта clinicaltrials.gov, в котором основное внимание уделялось ключевым терминам как: hydroxyapatite, tricalcium phosphate, hydroxyapatite and tricalcium phosphate, traumatology and orthopedics, maxillofacial surgery, dentistry, neurosurgery, bone, и diseases of the musculoskeletal system.

Результаты и обсуждение. К ноябрю 2022 года было зарегистрировано около 85 клинических испытаний по использованию гидроксиапатита, около 49 клинических испытаний по использованию трикальцийфосфата и около 16 клинических работ по использованию комбинации гидроксиапатит/трикальцийфосфат. Большинство исследований относятся к Фазе 1-2, Фазе 2 или Фазе 4. Большинство из них были сосредоточены на таких направлениях как терапия травм большеберцовой кости, остеопороз/остеопения, резорбция альвеолярной кости и хирургия позвоночника. Полноценные результаты были опубликованы только для 12 клинических испытаний по применению гидроксиапатита, трикальцийфосфата и их комбинации (3, 7 и 2). Все клинические испытания имеют схожие методы подготовки, и все из данных клинических испытаний дали положительные результаты без серьезных побочных эффектов.

Заключение. Комбинация гидроксиапатита и трикальцийфосфата имеет множество преимуществ. Использование гидроксиапатита и трикальцийфосфата отдельно или в комбинации не имеет никаких серьезных побочных эффектов. Результаты будущих доклинических и клинических исследований по использованию гидроксиапатита и трикальцийфосфата помогут дополнительно изучить их клинический потенциал.

Ключевые слова: гидроксиапатит, трикальцийфосфат, заболевания опорно-двигательного аппарата, терапия, анализ, клинические испытания

Для цитирования: Мухаметов У.Ф., Ивлиев Д.С., Гареев И.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю. Синтетические биоматериалы на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата: анализ текущих клинических испытаний. *Гений ортопедии*. 2024;30(1):76-89. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-76-89. EDN: RTEQSR.



Synthetic biomaterials based on hydroxyapatite and tricalcium phosphate: analysis of current clinical trials

U.F. Mukhametov¹, D.S. Ivliev^{2,3}, I.F. Gareev^{4✉}, S.V. Lyulin⁵, D.Yu. Borzunov^{6,7}

¹ Republican Clinical Hospital named after. G.G. Kuvatova, Ufa, Russian Federation

² Federal Centers of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Smolensk, Russian Federation

³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

⁴ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁵ Carmel Medical Center, Chelyabinsk, Russian Federation

⁶ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁷ Central City Clinical Hospital No. 23, Ekaterinburg, Russian Federation

Corresponding author: Ilgiz F. Gareev, ilgiz_gareev@mail.ru

Abstract

Introduction To date, a wide variety of synthetic materials, including metals, polymers and ceramics, have been proposed and used as a substitute for bone grafts in the field of traumatology/orthopedics, neurosurgery and oral and maxillofacial surgery (OMFS). However, the most studied materials are calcium phosphate ceramics (CPC), in particular hydroxyapatite and tricalcium phosphate, as well as their mixtures, called byphasic calcium phosphates. This interest stems from the fact that the main component of bone is the apatite mineral calcium phosphate. Hydroxyapatite and tricalcium phosphate are among the most commonly used and effective synthetic substitutes for bone grafts. They have not only osteoconductive properties, but also osteoinductive. These properties, combined with cell-mediated resorption, ensure complete regeneration of bone defects. This study will analyze existing clinical trials, registered on the clinicaltrials.gov website, on the use of hydroxyapatite and tricalcium phosphate in the field of traumatology and orthopedics, neurosurgery and OMFS.

Aim To identify the potential for clinical use, as well as possible side effects, of CPC as a replacement for bone grafts.

Materials and methods The search strategy was to use material from the clinicaltrials.gov website, which focused on key terms such as hydroxyapatite, tricalcium phosphate, hydroxyapatite and tricalcium phosphate, traumatology and orthopedics, maxillofacial surgery, dentistry, neurosurgery, bone, и diseases of the musculoskeletal system.

Results and discussion As of November 2022, there were approximately 85 clinical trials with hydroxyapatite application, approximately 49 clinical trials with tricalcium phosphate, and approximately 16 clinical trials with the hydroxyapatite/tricalcium phosphate combination. Most of the studies were Phase 1-2, Phase 2, or Phase 4. Most focused on tibial trauma therapy, osteoporosis/osteopenia, alveolar bone resorption, and spinal surgery. It was found that full results were published only in 3, 7 and 2 clinical trials on the use of hydroxyapatite, tricalcium phosphate and their combination, respectfully. All clinical trials had similar preparation methods and all of those clinical trials produced positive results without serious side effects.

Conclusion There is a wide potential for clinical use of CPC as synthetic bone graft substitutes without reports of serious side effects. Many preclinical and clinical studies are currently underway on the use of hydroxyapatite and tricalcium phosphate, and their future results will further explore their clinical potential.

Keywords: hydroxyapatite, tricalcium phosphate, diseases of the musculoskeletal system, therapy, analysis, clinical trials

For citation: Mukhametov UF, Ivliev DS, Gareev IF, Lyulin SV, Borzunov DYU. Synthetic biomaterials based on hydroxyapatite and tricalcium phosphate: analysis of current clinical trials. *Genij Ortopedii*. 2024;30(1):76-89. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-76-89

ВВЕДЕНИЕ

Костная ткань обладает замечательной способностью к регенерации и восстановлению в процессе физиологического ремоделирования или в ответ на повреждение. В ряде ситуаций восстановление костной ткани не может произойти спонтанно вследствие определённых (неблагоприятных) локальных причин (повреждение сосудов, инфекция и др.), формирования костного дефекта критического размера, системных причин или их сочетания [1, 2]. Ряд хирургических вмешательств для стимуляции регенерации костной ткани подразумевает использование «биологической поддержки» в виде костного трансплантата или заменителя, природного или синтетического [3-6]. «Золотым стандартом» костной пластики остается аутогенная костная пластика (аутоотрансплантат). Только аутоотрансплантат обеспечивает наиболее желательные свойства биоматериала, включая остеокондукцию, остеоиндукцию и остеогенез [7-9]. Однако при получении костных аутоотрансплантатов требуются дополнительные хирургические вмешательства, что может привести к осложнениям, и, что немаловажно, объем аутологичной костной ткани всегда ограничен. Использование аллотрансплантатов может решить ряд проблем, связанных с применением аутоотрансплантатов, но оно также вызывает некоторые опасения, такие как риск передачи инфекций, иммунологические реакции реципиента, потеря биологических и механических свойств вследствие их обработки, повышенная стоимость и недостаточная доступность [10, 11]. Повышенная биологическая безопасность является желательной характеристикой синтетических костных трансплантатов. Приблизительно 60 % синтетических заменителей костной ткани, доступных в настоящее время, являются керамическими биоматериалами [12]. Один из их ярких представителей – кальций-фосфатная керамика (КФК), характеризующаяся химическим составом, близким к минеральной фазе кальцинированной ткани, а именно к гидроксиапатиту кальция [13]. Кроме того, можно контролировать состав необработанного продукта, регулируя соотношение кальция и фосфата (Ca/P) [13]. Гидроксиапатит и трикальцийфосфат являются наиболее широко используемыми, главным образом, в комбинации в так называемой двухфазной керамике из фосфата кальция [14, 15]. Гидроксиапатит и трикальцийфосфат являются одними из наиболее распространенных биоактивных материалов, применяемых в настоящее время в нейрохирургии, ортопедической и стоматологической хирургии [16-18]. Этот класс материалов может быть синтезирован в соответствии с несколькими протоколами, такими как реакции в твердом состоянии, золь-гель, методы осаждения, методы эмульсий, гидротермальные реакции, механохимические методы, гидролиз других фосфатов кальция и химическое осаждение из паровой фазы [19, 20].

Многочисленные исследования продемонстрировали способность гидроксиапатита стимулировать образование новой кости *in vivo*, поэтому этот материал обычно считается остеоиндуктивным [21]. Образование новой кости без добавления костных морфогенетических белков или остеогенных клеток во внескелетных участках также наблюдалось при использовании трикальцийфосфата [22]. Однако следует подчеркнуть, что в настоящее время некоторые механизмы, лежащие в основе остеоиндукции, до конца не изучены. Это свойство действительно нетривиально связано с химическим составом и кристалличностью материала, с его стехиометрией, поведением при растворении/осаждении, химией поверхности и зарядом, а также микропористостью и шероховатостью. И гидроксиапатит, и трикальцийфосфат были широко использованы в качестве костных наполнителей в виде порошков, цементов, плотных и пористых тел, дисков и гранул во многих клинических испытаниях еще в 80-х годах прошлого столетия [23]. Гидроксиапатит также использовали для создания биоактивных покрытий на металлических имплантатах, с целью повышения биомиметического отклика таких протезов [24]. На сегодняшний день единственным коммерчески приемлемым методом нанесения таких покрытий является плазменное напыление.

Трикальцийфосфат имеет три признанных полиморфа: 1) β -трикальцийфосфат, который стабилен при температуре ниже 1125 °C; 2) α -трикальцийфосфат, который стабилен между 1125 °C и 1400 °C, и 3) α' -трикальцийфосфат, который может быть стабилен при температуре выше 1430 °C [14, 15]. α -трикальцийфосфат и β -трикальцийфосфат имеют разную скорость растворения в организме, и их можно использовать вместе в соответствующих комбинациях [25]. α -трикальцийфосфат и α' -трикальцийфосфат имеют более низкую теоретическую плотность, чем гидроксиапатит, однако β -трикальцийфосфат более предпочтителен для биомедицинских применений вследствие его механических характеристик, химической стабильности и скорости резорбции [26].

Еще одна важная область исследований биоматериалов на основе CaP была сосредоточена на двухфазных фосфатах кальция (BCP – biphasic calcium phosphates). Согласно определению, BCP состоит из двух отдельных фаз CaP: чаще всего из более стабильной фазы гидроксиапатита и более растворимой фазы β -трикальцийфосфата в разных пропорциях [27]. Эта комбинация имеет значительные преимущества по сравнению с другими типами биокерамики CaP, позволяя лучше контролировать биологическую активность и биодеградацию, что гарантирует стабильность биоматериала и способствует остеин-

теграции новообразованной костной ткани в имплант. Комбинация гидроксиапатит/трикальцийфосфат обладает остеокондуктивными свойствами с возможностью приобретения остеоиндуктивных свойств [28, 29].

К ноябрю 2022 года на сайте clinicaltrials.gov размещено около 85 зарегистрированных клинических испытаний использования гидроксиапатита отдельно или в комбинации с другими биоматериалами в травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) и нейрохирургии. По использованию трикальцийфосфата было зарегистрировано 49 клинических испытаний в тех же областях медицины. Однако только в пяти из этих клинических испытаний опубликованы полноценные результаты с использованием гидроксиапатита и в семи – трикальцийфосфата. Кроме того, имеются 16 клинических испытаний с применением комбинации гидроксиапатита/трикальцийфосфата, с преобладанием того или иного синтетического биоматериала, из них два клинических испытания с результатами.

В данном исследовании проведен анализ различного применения синтетических биоматериалов (гидроксиапатитные и трикальцийфосфатные композиты) в травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии и нейрохирургии, особое внимание мы уделили соответствующим методам синтеза и обработки композитов гидроксиапатита и трикальцийфосфата, а также условиям их хранения.

Цель работы – выявить потенциал клинического применения кальций-фосфатной керамики в качестве замены костным трансплантатам, а также возможные побочные эффекты использования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска

Мы провели всесторонний поиск клинических испытаний, демонстрирующих использование композитов гидроксиапатита и трикальцийфосфата по отдельности или в комбинации в качестве эффективных синтетических костных заменителей при различных патологических состояниях опорно-двигательной системы. Базы данных, включая сайт clinicaltrials.gov, были использованы для получения всех соответствующих клинических испытаний. Поисковые слова: hydroxyapatite, tricalcium phosphate, hydroxyapatite and tricalcium phosphate, traumatology and orthopedics, maxillofacial surgery, dentistry, neurosurgery, bone и diseases of the musculoskeletal system. Для выбора исследований мы использовали следующие критерии включения и исключения, которые были разделены на два этапа.

Этап 1:

- 1) клинические испытания на людях с использованием гидроксиапатита и трикальцийфосфата;
- 2) клинические испытания с 1 по 4 фазы:
 - а) расположение;
 - б) область применения;
 - в) фаза;
 - г) статус исследования.

Этап 2:

- 1) клинические испытания, результаты которых были опубликованы;
- 2) фазы клинических испытаний с выбранными критериями исследования для проведения статистического анализа:
 - а) область применения;
 - б) лечение;
 - в) модель вмешательства;
 - г) источник;
 - д) методы выделения и обработки;
 - е) результаты.

Выбор клинических испытаний

После применения критериев включения и исключения на первом этапе было исключено в общей сложности 67 клинических испытаний с использованием гидроксиапатита, 29 клинических испытаний с использованием трикальцийфосфата и 12 клинических испытаний с использованием комбинации гидроксиапатит / трикальцийфосфат, так как имелись работы, которые либо находились на ранней фазе 1, либо фаза не была указана, либо имели неприменимую фазу (примечание: за исключением тех, у которых есть результаты). Мы проанализировали оставшиеся клинические испытания (18, 20 и 4 соответственно) по области их применения, фазе, статусу и местоположению. Для второго этапа было

отобрано только 12 клинических испытаний с использованием гидроксиапатита и трикальцийфосфата по отдельности или в их комбинации (3, 7 и 2 соответственно), поскольку они соответствовали заявленным критериям данного исследования (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования

Коммерческие продукты

Из данных сайта clinicaltrials.gov было идентифицировано около двадцати трех основных коммерческих продуктов костных трансплантатов (скаффолдов): OsteoGen™, NanoBone®, Kyphos FS™, KYPHON ActivOs®, Ossix™, Bio-Oss®, CERAMENT® G, Siloss®, i-Factor™, ReproBone®, Allogenix™, Straumann BoneCeramic®, CustomBone, OsteoGen® Plug, CERVIOС chronOS™, AttraX® Putty, chronOS®, Easy-graft® CLASSIC, NovoMax™, Guidor®, Guidor easy-graft® CRYSTAL, PD VitalOs cement®, Neofuse®, которые могут отличаться составом друг от друга, т.е. содержать в своем составе гидроксиапатит или трикальцийфосфат, или же данные синтетические биоматериалы применяли дополнительно. Кроме того, были обнаружены четыре костных трансплантата, усиленных фактором роста, и два ксеногибридных костных трансплантата, усиленных пептидами.

Статистический анализ

Был применен t-критерий, ANOVA, анализ chi-square или критерий Манна – Уитни. Вероятность p value < 0,05 (*), < 0,01 (**), или < 0,001 (***) будет считаться статистически значимой. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения IBM SPSS 22.0, а графики получены с использованием Graphpad Prism 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистика зарегистрированных клинических испытаний по использованию гидроксиапатита и трикальцийфосфата

Применение синтетических биоматериалов является относительно новой областью, имеющей большой потенциал для решения многих серьезных проблем в нейрохирургии, травматологии и ортопедии и ЧЛХ (рис. 2). Чтобы полностью использовать этот потенциал, могут потребоваться дополнительные исследования, но уже сейчас есть уверенность, что достигнут значительный прогресс в изучении эффективности использования гидроксиапатита и трикальцийфосфата в данных областях медицины (рис. 3).

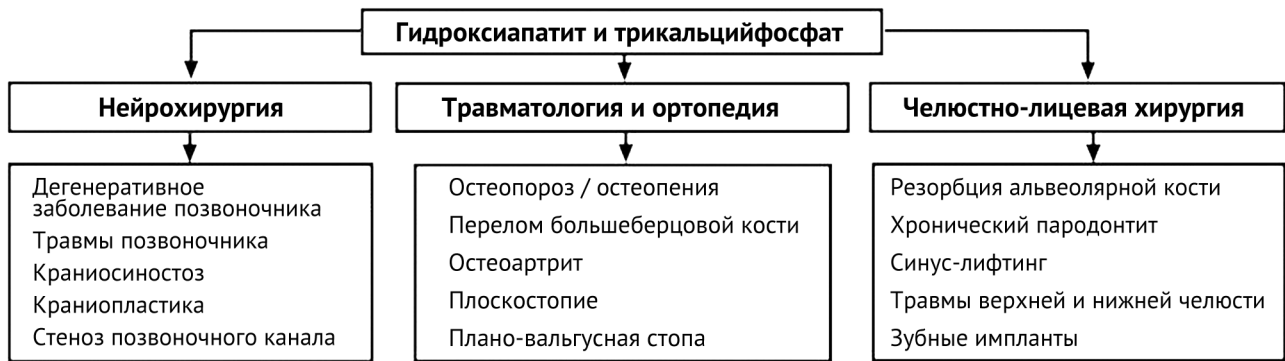


Рис. 2. Наиболее часто встречаемые патологии, при лечении которых в качестве костных заменителей используют гидроксиапатит и трикальцийфосфат

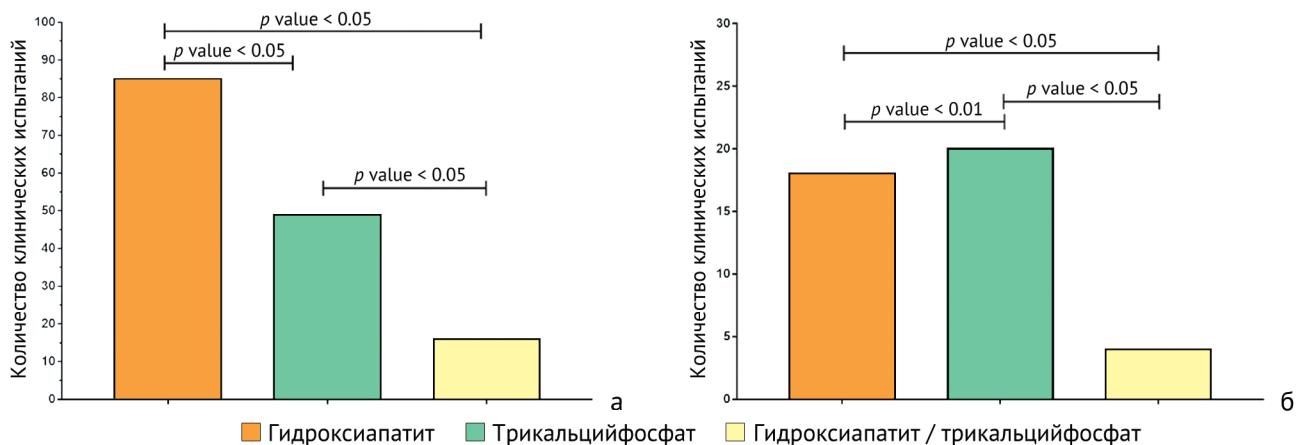


Рис. 3. Сравнительный анализ клинических испытаний по использованию гидроксиапатита, трикальцийфосфата и их комбинации: а – гидроксиапатит vs. трикальцийфосфат vs. гидроксиапатит / трикальцийфосфат при первом этапе данного исследования, 85, 49 и 16 клинических испытаний (p value < 0,05 и p value < 0,01); б – гидроксиапатит vs. трикальцийфосфат vs. гидроксиапатит / трикальцийфосфат после критериев включения и исключения при первом этапе данного исследования, 18, 20 и 4 клинических испытаний (p value < 0,05 и p value < 0,01)

На момент выполнения исследования (ноябрь 2022 года) в мире было зарегистрировано 85 клинических испытаний с использованием гидроксиапатита и 49 – с использованием трикальцийфосфата. Также проведены 16 клинических испытаний с использованием комбинации гидроксиапатит / трикальцийфосфат для изучения их клинического применения при заболеваниях опорно-двигательной системы. Число зарегистрированных клинических испытаний значительно увеличилось с тех пор, как 15 ноября 2005 г. было сообщено об их первом официальном использовании и 11 сентября 2006 г. – о регистрации на сайте clinicaltrials.gov (рис. 4).



Рис. 4. Статистика зарегистрированных клинических испытаний по проверке клинического потенциала в соответствии с динамикой временных (годовых) регистраций с момента начала первого клинического испытания, зарегистрированного на сайте clinicaltrials.gov: а – гидроксиапатитных композиций; б – трикальцийфосфатных композиций; в – комбинации гидроксиапатит / трикальцийфосфатных композиций

Особенности клинических испытаний

С учетом критериев включения и исключения было проанализировано 42 клинических испытания с использованием гидроксиапатита, трикальцийфосфата и с их комбинацией (18, 20 и 4 соответственно). Причины исключения на первом этапе исследования клинических испытаний (рис. 5) были следующими: 53 (79,1 %), 23 (79,1 %) и 10 (83,3 %) клинических испытаний имели неприменимую фазу, 13 (19,4 %), 6 (20,9 %) и 2 (16,7 %) клинических испытаний были с неуказанной фазой. Кроме того, было одно клиническое испытание с использованием гидроксиапатита в ранней фазе.



Рис. 5. Причины исключения на первом этапе исследования клинических испытаний по применению: а – гидроксиапатита, б – трикальцийфосфата; в – комбинации гидроксиапатит / трикальцийфосфата

Клинические испытания с использованием гидроксиапатита представлены по 6 фазам (рис. 6, а), с использованием трикальцийфосфата – по 5 фазам (рис. 6, б), с использованием комбинации гидроксиапатит / трикальцийфосфата – по 2 фазам (рис. 6, в).

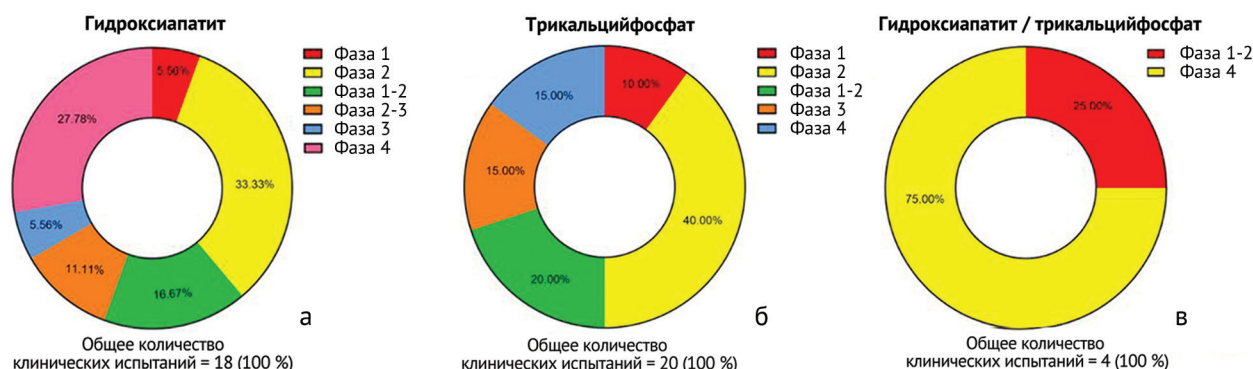


Рис. 6. Распределение по фазам зарегистрированных клинических испытаний по применению: а – гидроксиапатита, б – трикальцийфосфата; в – комбинации гидроксиапатит / трикальцийфосфата

Однако из этого небольшого количества клинических испытаний только по 12 опубликовали полноценные результаты (3, 7 и 2 соответственно).

Зарегистрированные статусы клинических испытаний: не начали набор пациентов; набирают пациентов; активные, но еще нет набора пациентов; прекращены; завершены; отозваны и имеют неизвестный статус (рис. 7).

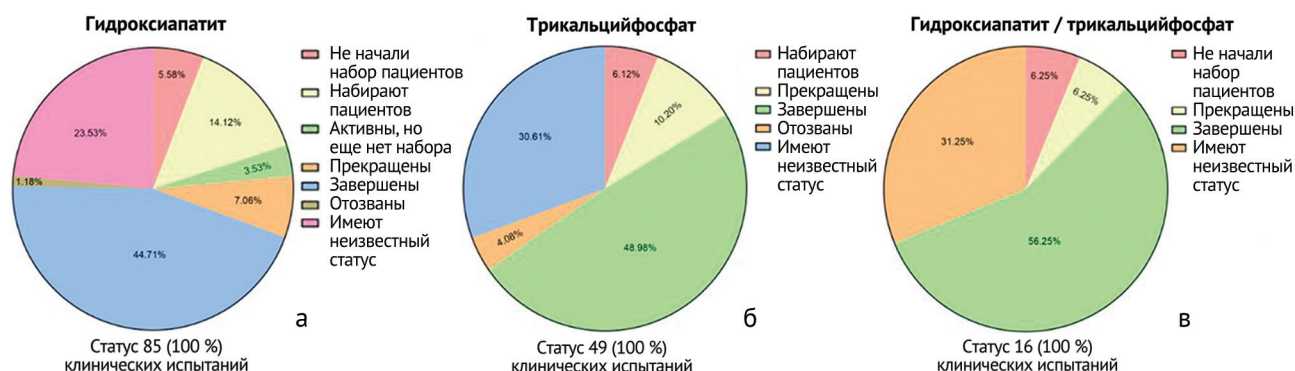


Рис. 7. Распределение в зависимости от прогресса зарегистрированных в базе данных clinicaltrials.gov клинических испытаний по применению: а – гидроксиапатита, б – трикальцийфосфата; в – комбинации гидроксиапатит / трикальцийфосфата

Что касается статуса анализируемых 42 клинических испытаний, то клинические испытания с использованием гидроксиапатита в основном завершены (50 % от 18 клинических испытаний), с использованием трикальцийфосфата в большей доле завершены (40 % от 20) и имеют неизвестный статус (40 % от 20), с использованием комбинации гидроксиапатит / трикальцийфосфат в основном завершены (75 % от 4 клинических испытаний) (рис. 8).

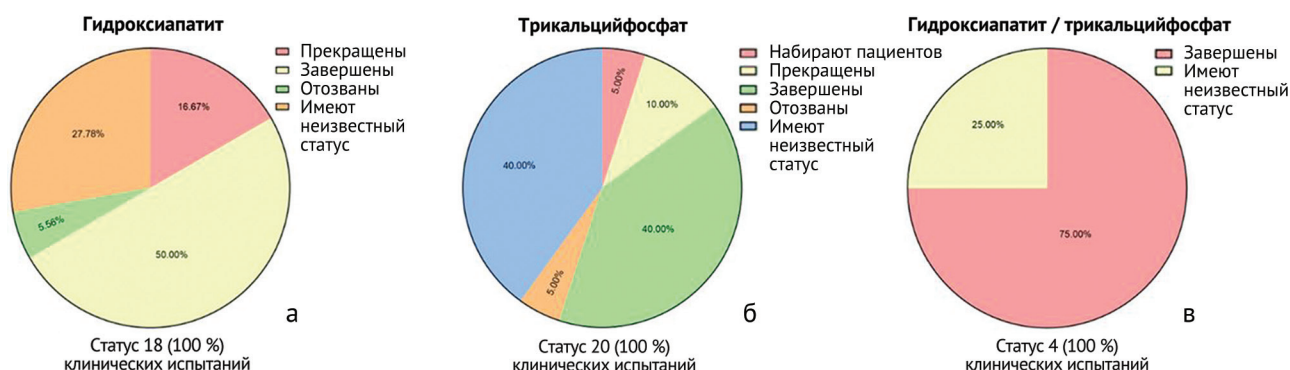


Рис. 8. Распределение в зависимости от прогресса анализируемых клинических испытаний по применению: а – гидроксиапатита, б – трикальцийфосфата; в – комбинации гидроксиапатит / трикальцийфосфата

Географическое распределение

Анализируемые 42 клинических испытания с гидроксиапатитом и трикальцийфосфатом в настоящее время проводят в 19 странах. США, Швейцария, Иран и Индия лидируют по количеству клинических испытаний с гидроксиапатитом, Испания, США и Россия – по количеству испытаний с трикальцийфосфатом. Распределение по количеству клинических испытаний с комбинацией гидроксиапатит / трикальцийфосфат равномерное (табл. 1).

Таблица 1

Распределение клинических испытаний по регионам

Страна	Количество испытаний									
	Всего	гидроксиапатит			трикальцийфосфат			комбинации гидроксиапатит / трикальцийфосфат		
		абс.	%	фазы	абс.	%	фазы	абс.	%	фазы
США	5	2	11,0	4	3	15,0	1, 3 и 1-2			
Испания	4	1	5,6	1-2	3	15,0	1 и 2			
Австрия	3	1	5,6	1-2	1	5,0	1-2	1	25,0	1-2
Египет	3	1	5,6	2	1	5,0	2	1	25,0	4
Бразилия	2	1	5,6	2-3				1	25,0	4
Германия	2	1	5,6	3	1	5,0	2			
Индия	2	2	11,0	2						
Иран	2	2	11,0	2						
Россия	2				2	10,0	2 и 1-2			
Швейцария	3	2	11,0	2 и 4	1	5,0	4			
Южная Корея	2	1	5,6	4				1	25,0	4
Бельгия	1				1	5,0	4			
Венгрия	1				1	5,0	2			
Индонезия	1	1	5,6	1						
Мексика	1				1	5,0	3			
Сингапур	1				1	5,0	2			
Франция	1	1	5,6	1-2						
Швеция	1	1	5,6	2-3						
США + Австрия + Канада + Англия	2	1	5,6	4	1	5,0	3			
Неизвестно	3				3	15,0	2, 1-2, 4			
Итого	42	18	100		20	100		4	100	

Выводы из методик / протоколов, используемых для клинического применения гидроксиапатита и трикальцийфосфата

В результате было выявлено, что гидроксиапатит и трикальцийфосфат применяют во множестве различных композиционных и структурных форм, включая стехиометрические, кальций-дефицитные и ионно-замещенные, плотные и пористые, нанокристаллические и микрокристаллические, коллоидные, гранулированные и монокристаллические. Каждая из этих форм обладает специфическими свойствами и вызывает уникальные биологические реакции. Наноструктурированные и нанокристаллические СаР являются традиционным материалом, применяемым в биоинженерии костной ткани. Среди примерно дюжины различных фаз СаР синтетический гидроксиапатит и трикальцийфосфат вследствие их высокого сходства с натуральной костью наиболее часто использовали в качестве заменителя костной ткани. Поэтому по сравнению с другими СаР-материалами количество клинических исследований использования гидроксиапатита и трикальцийфосфата наибольшее.

Существуют протоколы с включением гидроксиапатита в полимеры шелка. Этот тип композитного материала проявлял более высокую склонность к клеточной адгезии и способность к остеогенной дифференцировке по сравнению с его отдельными компонентами. Кроме того, чтобы облегчить связь между скаффолдом и тканью хозяина, гидроксиапатит использовали не только в качестве объемного компонента скаффолда, но и в качестве поверхностного покрытия. В этой форме гидроксиапатит может ингибировать высвобождение некоторых соединений или элементов, ограниченных объемной структурой материала. Для ингибирования высвобождения неорганического полифосфата с поверхности остеохондральных конструкций, состоящих из полифосфата кальция, оказался эффективным тонкий слой покрытия из гидроксиапатита, дающий новую форму двухфазных конструкций. Частицы гидроксиапатита, легированные ионами, также часто встречались в протоколах. Некоторые клинические испытания включали погружение костных морфогенетических белков или других факторов роста, например, рекомбинантного основного фактора роста фибробластов человека- β (rhFGF- β) на скаффолды на основе гидроксиапатитов и трикальцийфосфатов для индукции дифференцировки клеток или других специфических эффектов. СаР-цементы представляют собой особую форму материалов на основе гидроксиапатита или трикальцийфосфата, поскольку их основными ингредиентами являются аморфный СаР или моно-, ди-, три- или тетра-СаР, которые могут схватываться и затвердевать в гидроксиапатит или трикальцийфосфат только после их помещения в костную полость.

В настоящее время нет единого мнения об идеальном соотношении фаз ВСР для клинического применения. В литературе оценивали различные соотношения гидроксиапатита и трикальцийфосфата в их комбинации, чтобы определить оптимальное для регенерации кости, однако применяли только соотношения гидроксиапатита / трикальцийфосфата 65/35, 60/40 и 50/50, которые успешно прошли клинические испытания на людях. Интересно, что два соотношения гидроксиапатита / трикальцийфосфата (30/70 и 20/80) также проявляли некоторые остеоиндуктивные свойства.

Все эти клинические испытания находились в фазе 1-2, фазе 2 или фазе 4. Клинические испытания показали положительные результаты без серьезных побочных эффектов (табл. 2).

Таблица 2

Распределение наиболее эффективных клинических испытаний (с результатами), зарегистрированных на сайте clinicaltrials.gov, по использованию гидроксиапатита, трикальцийфосфата и их комбинации в травматологии и ортопедии, нейрохирургии и ЧЛХ

Показания	Кол-во испытуемых	Вмешательство	NCT номер	Фаза	Краткое описание
Гидроксиапатит					
Стеноз позвоночного канала и спондилез	69	Трансфораминальный поясничный межтеловой артродез	NCT02485574	–	Оценка костного мостовидного протеза у пациентов, перенесших трансфораминальный межтеловой артродез поясничного отдела позвоночника. Вариант применения аутокости с гидроксиапатитом не уступал варианту применения только аутокости
Артропатия тазобедренного сустава	167	Вертулужная оболочка с покрытием BoneMaster и вертулужная оболочка с плазменным покрытием	NCT00859976	–	Рандомизированное контролируемое исследование пациентов, которым требовалась полная замена тазобедренного сустава. Способ фиксации тазобедренного сустава к кости – нанесение покрытия на имплантат для стимуляции роста кости на замененном бедре. Было исследовано, позволяет ли Bonemaster (тонкое электрохимически нанесенное покрытие из гидроксиапатита) стимулировать костный рост на чашечке, сравнение – с плазменным напылением

Распределение наиболее эффективных клинических испытаний (с результатами), зарегистрированных на сайте clinicaltrials.gov, по использованию гидроксиапатита, трикальцийфосфата и их комбинации в травматологии и ортопедии, нейрохирургии и ЧЛХ

Показания	Кол-во испытуемых	Вмешательство	NCT номер	Фаза	Краткое описание
Расщелина губы и неба	5	Использование верхнечелюстного альвеолярного трансплантата	NCT01932164	–	Выполнение реконструкции дефекта альвеолярной кости у пациентов с расщелиной губы и неба с использованием мезенхимальных стволовых клеток из пульпы молочного зуба, связанных с биоматериалом из коллагена и гидроксиапатита (Geistlich Bio-Oss®)
Трикальцийфосфат					
Сохранение альвеолярного отростка. Зубные имплантаты	9	Easy-graft CLASSIC (β-трикальцийфосфат)	NCT03215667	–	Клиническая и гистологическая оценка аллопластического уплотнения in situ, формируемого костного трансплантата из β-трикальцийфосфата и полилактидной мембраны в сохранении альвеолярного отростка после удаления немолярных зубов с неудерживаемыми экстракционными лунками
Резорбция альвеолярной кости и заболевания пародонта	88	Только β-трикальцийфосфат	NCT01728844	–	Заменитель костного трансплантата GUIDOR®, усиленный фактором роста (рекомбинантный основной фактор роста фибробластов человека-β (rhFGF-β)), в пародонтальной хирургии демонстрировал более высокую регенерацию десны и кости по сравнению с одним заменителем костного трансплантата
Заболевания пародонта	8	Easy-graft CLASSIC (β-трикальцийфосфат)	NCT02221557	–	Серия случаев для сравнения эффективности двух различных подходов к лечению: с использованием нового материала аллопластического костного трансплантата при сохранении альвеолярного отростка и существующих методов использования аллотрансплантата
Дегенеративное заболевание поясничного отдела позвоночника	104	Инструментальный заднебоковой спондилодез с межтеловой поддержкой	NCT00943384	–	ChronOS Strip – синтетический наполнитель костных пустот / дефектов, изготовлен из гранул β-трикальцийфосфата и рассасывающегося полимера [поли(лактид-ко-ε-капролактон)]. ChronOS Strip в сочетании с аутокостью и/или костным мозгом или аутоотрансплантатом, предназначен для заднелатерального спондилодеза. Проспективная многоцентровая серия клинических случаев для оценки частоты заднелатерального спондилодеза в проспективной серии пациентов с дегенеративным заболеванием диска. ChronOS Strip в сочетании с аспиратом костного мозга и местной костью накладывали на заднебоковые желоба
Зубные имплантаты	26	Синус-лифтинг и имплантация зубов. Aastrom (BRCs)	NCT00980278	Фаза 1-2	Определение возможности собственной ткани костного мозга способствовать регенерации (росту) кости в области челюсти, где был установлен имплантат. Название процесса – терапия клеток восстановления костей Aastrom (BRC)
Периимплантит	5	Easy-graft CLASSIC (β-трикальцийфосфат)	NCT03213210	–	Исследование с одной группой для оценки эффективности подхода к лечению с использованием нового формируемого костного трансплантата из β-трикальцийфосфата и полилактидной мембраны при периимплантите
Сохранение альвеолярного отростка. Зубные имплантаты	45	Easy-graft CLASSIC (β-трикальцийфосфат). Лиофилизированный костный аллотрансплантат FDA с коллагеновой пробкой	NCT02702609	–	Рандомизированное контролируемое исследование для сравнения эффективности двух различных подходов к лечению с использованием нового формируемого костного трансплантата из β-трикальцийфосфата при сохранении альвеолярного отростка в области атравматичной экстракционной лунки по сравнению с аллотрансплантатом с коллагеновой заглушкой
Гидроксиапатит / трикальцийфосфат					
Парадонтоз	41	Производное эмалевого матрицы, гидроксиапатит/β-трикальцийфосфат, операция лоскутным доступом	NCT02474498	Фаза 4	Клиническая оценка лечения дефектов фуркации нижней челюсти II класса с использованием производного эмалевого матрикса (EMD) и/или трансплантата, замещающего кость, из гидроксиапатита / трикальцийфосфата

Распределение наиболее эффективных клинических испытаний (с результатами), зарегистрированных на сайте clinicaltrials.gov, по использованию гидроксиапатита, трикальцийфосфата и их комбинации в травматологии и ортопедии, нейрохирургии и ЧЛХ

Показания	Кол-во испытуемых	Вмешательство	NCT номер	Фаза	Краткое описание
Дегенерация межпозвонкового диска, смещение межпозвонкового диска и оссификация задней продольной связки	85	Cervios ChronOs™ и Bonion™	NCT01615328	Фаза 4	Cervios ChronOs™ представляет собой клетку из полиэфирэфиркетона (ПЕЕК) с β-трикальцийфосфатом. Bonion™ – каркас из ПЕЕК, наполненный гидроксиапатитом / деминерализованным костным матриксом (DBM). Однако сравнительных исследований между кейджем из ПЕЕК с β-трикальцийфосфатом и кейджем из ПЕЕК с гидроксиапатитом / DBM не проводили. Проведена оценка скорости сращения костей между этими кейджами шейного отдела позвоночника с использованием послеоперационной компьютерной томографии (КТ)

Примечание: тип исследования – интервенционный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования использования синтетических биоматериалов на основе КФК достигли значительного прогресса за последние четыре десятилетия, с тех пор, как они были впервые применены в клинических условиях. Это исследование было сосредоточено на анализе наиболее широко используемых в клинической практике синтетических биоматериалов на основе керамики, а именно гидроксиапатита и трикальцийфосфата. Основные области их клинического применения – это травматология и ортопедия, нейрохирургия и ЧЛХ. Среди наиболее встречаемых патологий, где они используются, – травмы / переломы трубчатых костей, остеопроз / остеопения, дегенеративные заболевания позвоночника и резорбция альвеолярной кости; но существует также значительное количество клинических испытаний при остеоартритах, краниопастике и пародонтальных дефектах. Эти клинические испытания открывают новые горизонты новейших методов трансплантации синтетических биоматериалов, которые предлагают потенциальные преимущества для будущего глобального общественного здравоохранения, поскольку они нацелены на область регенеративной медицины и тканевой инженерии заболеваний опорно-двигательной системы.

Растущее число клинических испытаний по применению гидроксиапатита и трикальцийфосфата представляет собой переход от доклинической к клинической медицине. Текущие клинические испытания, зарегистрированные на сайте clinicaltrials.gov, находятся в основном в фазе 1-2, фазе 2 или фазе 4 и демонстрируют безопасность и эффективность применения. Учитывая многообещающие результаты клинических испытаний по использованию композитных биоматериалов на основе гидроксиапатита, трикальцийфосфата или в их комбинации, можно констатировать, что их применение имеет большой потенциал для использования в качестве заменителей костных трансплантатов.

Гидроксиапатит представляет собой химический аналог биогенного апатита, основного компонента всех твердых тканей организма млекопитающих, за исключением карбонатно-кальциевых отложений внутреннего уха. Он привлек к себе внимание на заре науки о биоматериалах вследствие ожидаемой биосовместимости, обусловленной высоким уровнем его химического и кристаллографического сходства с неорганическим компонентом костей и зубов [30]. Биоактивность и биосовместимость гидроксиапатита дают ему преимущество перед биоинертной керамикой, такой как диоксид титана, оксид алюминия и кремнезем, что и помогает вступить в более тесное взаимодействие с клетками и тканями биологической среды [31]. Кроме того, для гидроксиапатита было установлено множество относительно простых протоколов синтеза, позволяющих исследователям изготавливать частицы точно заданных размеров и форм [32]. Функционализация и модификация поверхности гидроксиапатита могут быть осуществлены с помощью столь же простых нековалентных взаимодействий, используя преимущества сильной физической сорбционной способности поливалентных ионов, составляющих поверхность частиц самого гидроксиапатита [33, 34]. В настоящее время гидроксиапатит также широко известен как средство доставки лекарственного вещества (антибиотики, факторы роста, нуклеиновые кислоты или лиганды), способствующие адресной доставке и специально контролируемой скорости высвобождения лекарства). Помимо загрузки терапевтическими агентами, гидроксиапатит также можно превратить в агент биомиметизма, используя различные стратегии функционализации [35]. Будучи относительно устойчивым к биоразложению, но обладая способностью быстро разлагаться в определенных средах, например, вблизи раковых клеток, гидроксиапатит также обладает потенциалом действовать как «умный» биоматериал, реагирующий на раздражители окружающей среды [36]. Эта способность достигать нескольких функциональных характеристик позволяет использовать его для доставки не-

скольких лекарств, при этом ее местоположение отслеживается и контролируется различными методами диагностики (например, компьютерной томографией), что является одним из предварительных условий для применения в траностике.

Основным свойством трикальцийфосфата является его остеокондуктивность, которая является одной из основных причин его использования в качестве биоматериала для восстановления костных дефектов. Однако только свойство остеокондуктивности лишает трикальцийфосфатные композитные материалы достаточной степени регенерации и ремоделирования кости [37]. На сегодняшний день известно, что для роста новой кости необходимы следующие факторы: биоактивные материалы с функцией скаффолда; различные факторы роста, индуцирующие дифференцировку клеток; стволовые клетки, обладающие потенциалом дифференцировки в костную ткань. Следовательно, костно-восстанавливающий эффект трикальцийфосфата может быть максимально улучшен, если мы обеспечим его стволовыми клетками и/или факторами роста для стимуляции дифференцировки остеобластов. В клиническом применении деградация и механические свойства являются важными физическими параметрами трикальцийфосфата, которые в основном связаны с пористостью и размером поверхности. Непрерывная деградация трикальцийфосфата обеспечивает достаточное пространство для роста клеток, в то время как отличные механические свойства могут поддерживать структуру пространства для длительного роста клеток [38]. Однако они ограничивают друг друга, потому что большая пористость приводит к более высокой деградации и худшим механическим свойствам [38]. Следовательно, для улучшения физических свойств трикальцийфосфата по восстановлению кости необходимо комбинировать его с другими материалами. Поэтому комбинация гидроксиапатита и трикальцийфосфата имеет множество преимуществ [27]. Трикальцийфосфат предоставляет ионы кальция и фосфора, которые полезны для дифференциации созревания остеобластов. Фактически, гидроксиапатит обеспечивает благоприятную микропористую среду скаффолда, которая способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов. Как трикальцийфосфат, так и гидроксиапатит могут способствовать образованию новой кости [28, 29]. Однако по сравнению с одиночным использованием гидроксиапатита или трикальцийфосфата, их комбинация может воспроизводить больше новой костной массы за более короткий период времени [39]. Регулируя соотношение гидроксиапатит / трикальцийфосфат, можно поддерживать равновесие между абсорбцией керамического материала и образованием новой кости. В частности, так называемый ReproBone® представляет собой пористый резорбируемый керамический заменитель костного трансплантата (в составе – 60 % гидроксиапатита и 40 % β -трикальцийфосфата), похожий на минеральный компонент человеческой кости, который уже прошел клинические испытания для создания синтетических костных трансплантатов с многообещающими результатами [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам клинических испытаний выявлено, что комбинация гидроксиапатита и трикальцийфосфата имеет множество преимуществ. Использование гидроксиапатита и трикальцийфосфата отдельно или в комбинации не имеет никаких серьезных побочных эффектов.

Мы ожидаем, что число клинических исследований, посвященных применению синтетических биоматериалов на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата в травматологии и ортопедии, нейрохирургии и ЧЛХ, поможет более четко определить потенциал их терапевтического применения, которое может ускорить регенерацию костной ткани и потенциально улучшить качество жизни пациентов с костными дефектами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Salhotra A, Shah HN, Levi B, Longaker MT. Mechanisms of bone development and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(11):696–711. doi: 10.1038/s41580-020-00279-w
2. Люлин С.В., Ивлиев Д.С., Балаев П.И. и др. Результаты хирургического лечения метастатических поражений позвоночника с применением малоинвазивных методов лечения, в том числе 3D-видеоэндоскопических технологий. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* 2021;85(4):49–57. doi: 10.17116/neiro20218504149
3. Zhu Y, Goh C, Shrestha A. Biomaterial Properties Modulating Bone Regeneration. *Macromol Biosci.* 2021;21(4):e2000365. doi: 10.1002/mabi.202000365
4. Qi J, Yu T, Hu B, et al. Current Biomaterial-Based Bone Tissue Engineering and Translational Medicine. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10233. doi: 10.3390/ijms221910233
5. Wubneh A, Tsekoura EK, Ayranci C, Uludağ H. Current state of fabrication technologies and materials for bone tissue engineering. *Acta Biomater.* 2018;80:1–30. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.031
6. Liu M, Nakasaki M, Shih YV, Varghese S. Effect of age on biomaterial-mediated in situ bone tissue regeneration. *Acta Biomater.* 2018;78:329–340. doi: 10.1016/j.actbio.2018.06.035

7. Schmidt AH. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury*. 2021;52 Suppl 2:S18-S22. doi: 10.1016/j.injury.2021.01.043
8. Lyulin S, Balaev P, Subramanyam KN, et al. Three-Dimensional Endoscopy-Assisted Excision and Reconstruction for Metastatic Disease of the Dorsal and Lumbar Spine: Early Results. *Clin Orthop Surg*. 2022;14(1):148-154. doi: 10.4055/cios21006
9. Valtanen RS, Yang YP, Gurtner GC, et al. Synthetic and Bone tissue engineering graft substitutes: What is the future? *Injury*. 2021;52 Suppl 2:S72-S77. doi: 10.1016/j.injury.2020.07.040
10. Zeiter S, Koschitzki K, Alini M, et al. Evaluation of Preclinical Models for the Testing of Bone Tissue-Engineered Constructs. *Tissue Eng Part C Methods*. 2020;26(2):107-117. doi: 10.1089/ten.TEC.2019.0213
11. Confalonieri D, Schwab A, Walles H, Ehlicke F. Advanced Therapy Medicinal Products: A Guide for Bone Marrow-derived MSC Application in Bone and Cartilage Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018;24(2):155-169. doi: 10.1089/ten.TEB.2017.0305
12. Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю. и др. Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология*. 2021;11(4):343-353. doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353
13. Hou X, Zhang L, Zhou Z, et al. Calcium Phosphate-Based Biomaterials for Bone Repair. *J Funct Biomater*. 2022;13(4):187. doi: 10.3390/jfb13040187
14. Ielo I, Calabrese G, De Luca G, Conoci S. Recent Advances in Hydroxyapatite-Based Biocomposites for Bone Tissue Regeneration in Orthopedics. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9721. doi: 10.3390/ijms23179721
15. Safronova TV, Selezneva II, Tikhonova SA, et al. Biocompatibility of biphasic α , β -tricalcium phosphate ceramics in vitro. *Bioact Mater*. 2020;5(2):423-427. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.03.007
16. Pazarçeviren AE, Tezcaner A, Keskin D, et al. Boron-doped Biphasic Hydroxyapatite/ β -Tricalcium Phosphate for Bone Tissue Engineering. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(3):968-980. doi: 10.1007/s12011-020-02230-8
17. Bai Y, Sha J, Kanno T, et al. Comparison of the Bone Regenerative Capacity of Three-Dimensional Uncalcined and Unsintered Hydroxyapatite/Poly-d/l-Lactide and Beta-Tricalcium Phosphate Used as Bone Graft Substitutes. *J Invest Surg*. 2021;34(3):243-256. doi: 10.1080/08941939.2019
18. Rh Owen G, Dard M, Larjava H. Hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate biphasic ceramics as regenerative material for the repair of complex bone defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018;106(6):2493-2512. doi: 10.1002/jbm.b.34049
19. Ding X, Li A, Yang F, et al. β -tricalcium phosphate and octacalcium phosphate composite bioceramic material for bone tissue engineering. *J Biomater Appl*. 2020;34(9):1294-1299. doi: 10.1177/0885328220903989
20. Madhumathi K, Rubaiya Y, Doble M, et al. Antibacterial, anti-inflammatory, and bone-regenerative dual-drug-loaded calcium phosphate nanocarriers-in vitro and in vivo studies. *Drug Deliv Transl Res*. 2018;8(5):1066-1077. doi: 10.1007/s13346-018-0532-6
21. Wierichs RJ, Wolf TG, Campus G, Carvalho TS. Efficacy of nano-hydroxyapatite on caries prevention-a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2022;26(4):3373-3381. doi: 10.1007/s00784-022-04390-4
22. Alenezi A, Chrcanovic B, Wennerberg A. Effects of Local Drug and Chemical Compound Delivery on Bone Regeneration Around Dental Implants in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2018;33(1):e1-e18. doi: 10.11607/jomi.6333
23. Shimazaki K, Mooney V. Comparative study of porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate as bone substitute. *J Orthop Res*. 1985;3(3):301-10. doi: 10.1002/jor.1100030306
24. Pan J, Prabakaran S, Rajan M. In-vivo assessment of minerals substituted hydroxyapatite / poly sorbitol sebacate glutamate (PSSG) composite coating on titanium metal implant for orthopedic implantation. *Biomed Pharmacother*. 2019;119:109404. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109404
25. Tripathi G, Sugiura Y, Kareiva A, et al. Feasibility evaluation of low-crystallinity β -tricalcium phosphate blocks as a bone substitute fabricated by a dissolution-precipitation reaction from α -tricalcium phosphate blocks. *J Biomater Appl*. 2018;33(2):259-270. doi: 10.1177/0885328218788255
26. Correa D, Almirall A, Carrodegua RG, et al. α -Tricalcium phosphate cements modified with β -dicalcium silicate and tricalcium aluminate: physicochemical characterization, in vitro bioactivity and cytotoxicity. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015;103(1):72-83. doi: 10.1002/jbm.b.33176
27. Ebrahimi M, Botelho MG, Dorozhkin SV. Biphasic calcium phosphates bioceramics (HA/TCP): Concept, physicochemical properties and the impact of standardization of study protocols in biomaterials research. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;71:1293-1312. doi: 10.1016/j.msec.2016.11.039
28. Ebrahimi M, Botelho M. Biphasic calcium phosphates (BCP) of hydroxyapatite (HA) and tricalcium phosphate (TCP) as bone substitutes: Importance of physicochemical characterizations in biomaterials studies. *Data Brief*. 2016;10:93-97. doi: 10.1016/j.dib.2016.11.080
29. Kim SE, Park K. Recent Advances of Biphasic Calcium Phosphate Bioceramics for Bone Tissue Regeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1250:177-188. doi: 10.1007/978-981-15-3262-7_12
30. DileepKumar VG, Sridhar MS, Aramwit P, et al. A review on the synthesis and properties of hydroxyapatite for biomedical applications. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2022;33(2):229-261. doi: 10.1080/09205063.2021.1980985
31. Ramesh N, Moratti SC, Dias GJ. Hydroxyapatite-polymer biocomposites for bone regeneration: A review of current trends. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018;106(5):2046-2057. doi: 10.1002/jbm.b.33950
32. Ghiasi B, Sefidbakht Y, Mozaffari-Jovin S, et al. Hydroxyapatite as a biomaterial - a gift that keeps on giving. *Drug Dev Ind Pharm*. 2020;46(7):1035-1062. doi: 10.1080/03639045.2020.1776321
33. Lytkina D, Gutsalova A, Fedorishin D, et al. Synthesis and Properties of Zinc-Modified Hydroxyapatite. *J Funct Biomater*. 2020;11(1):10. doi: 10.3390/jfb11010010
34. Coutinho TC, Tardioli PW, Farinas CS. Hydroxyapatite nanoparticles modified with metal ions for xylanase immobilization. *Int J Biol Macromol*. 2020;150:344-353. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.058
35. Huang SM, Liu SM, Ko CL, Chen WC. Advances of Hydroxyapatite Hybrid Organic Composite Used as Drug or Protein Carriers for Biomedical Applications: A Review. *Polymers (Basel)*. 2022;14(5):976. doi: 10.3390/polym14050976

36. Higino T, França R. Drug-delivery nanoparticles for bone-tissue and dental applications. *Biomed Phys Eng Express*. 2022;8(4). doi: 10.1088/2057-1976/ac682c
37. Trabelsi M, AlShahrani I, Algarni H, et al. Mechanical and tribological properties of the tricalcium phosphate - magnesium oxide composites. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;96:716-729. doi: 10.1016/j.msec.2018.11.070
38. Vahabzadeh S, Robertson S, Bose S. Beta-phase Stabilization and Increased Osteogenic Differentiation of Stem Cells by Solid-State Synthesized Magnesium Tricalcium Phosphate. *J Mater Res*. 2021;36(15):3041-3049. doi: 10.1557/s43578-021-00311-5
39. Jinno T, Davy DT, Goldberg VM. Comparison of hydroxyapatite and hydroxyapatite tricalcium-phosphate coatings. *J Arthroplasty*. 2002;17(7):902-9. doi: 10.1054/arth.2002.34821
40. Ji W, Kerckhofs G, Geeroms C, et al. Deciphering the combined effect of bone morphogenetic protein 6 and calcium phosphate on bone formation capacity of periosteum derived cells-based tissue engineering constructs. *Acta Biomater*. 2018;80:97-107. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.046
41. Kerckhofs G, Chai YC, Luyten FP, Geris L. Combining microCT-based characterization with empirical modelling as a robust screening approach for the design of optimized CaP-containing scaffolds for progenitor cell-mediated bone formation. *Acta Biomater*. 2016;35:330-40. doi: 10.1016/j.actbio.2016.02.037

Статья поступила 07.03.2023; одобрена после рецензирования 05.06.2023; принята к публикации 01.12.2023.

The article was submitted 07.03.2023; approved after reviewing 05.06.2023; accepted for publication 01.12.2023.

Информация об авторах:

Урал Фаритович Мухаметов – кандидат медицинских наук, заведующий отделением, ufa.rkbkuv@doctorrb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3694-3302>;

Денис Сергеевич Ивлиев – врач нейрохирурга, ivlievdenis95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6106-7693>;

Ильгиз Фанилевич Гареев – Ph.D., старший научный сотрудник, ilgiz_gareev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>;

Сергей Владимирович Люлин – доктор медицинских наук, заведующий отделением, carmel74@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2549-1059>;

Дмитрий Юрьевич Борзунов – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры, borzunov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3720-5467>.

Information about the authors:

Ural F. Mukhametov – Candidate of Medical Sciences, Head of Department, ufa.rkbkuv@doctorrb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3694-3302>;

Denis S. Ivliev – neurosurgeon, ivlievdenis95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6106-7693>;

Ilgiz F. Gareev – Ph.D., Senior Researcher, ilgiz_gareev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>;

Sergey V. Lyulin – Doctor of Medical Sciences, Head of Department, carmel74@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2549-1059>;

Dmitry Yu. Borzunov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Department, borzunov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3720-5467>.