

РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ КЕРАМИК В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Кадырова Нодира

Старший преподаватель Ташкентский

Международный Университет Кимё

Курамбаева Жасмина

Таджиев Аскар

Инакова Хадича

Аскарора Муниса

Аннотация

Кальций-фосфатные (CaP) керамики являются одними из наиболее востребованных синтетических материалов в реконструктивной хирургии костной ткани. Их химическое и кристаллографическое сходство с минеральным компонентом нативной кости обеспечивает высокую биосовместимость и остеокондуктивные свойства. В настоящем обзоре рассматриваются фундаментальные механизмы остеоиндукции, инициируемые CaP-керамиками, включая роль архитектуры пор, размера зерен, поверхностных характеристик и химического состава. Особое внимание уделяется современным стратегиям преодоления ключевых ограничений материалов — низкой механической прочности пористых скаффолдов и субоптимальной биоактивности. Анализируются такие подходы, как армирование *in situ* вискерами, ионное легирование (фтором, карбонатами, силикатами) и разработка композитных систем на основе α -трикальцийфосфата. Представлены новейшие данные о роли макрофаг-остеокластного взаимодействия как центрального регуляторного звена остеоиндуктивного микроокружения.

Ключевые слова: кальций-фосфатные керамики, гидроксипатит, трикальцийфосфат, остеоиндукция, регенеративная медицина, костная пластика.

Введение

Восстановление критических дефектов костной ткани остается одной из сложнейших задач регенеративной медицины. Несмотря на значительный эндогенный репаративный потенциал костной ткани, самопроизвольная регенерация возможна лишь при дефектах, не превышающих критический размер. В клинической практике для замещения обширных костных полостей, образующихся вследствие травм, резекции новообразований или инфекционных процессов, традиционно используются аутогенные и аллогенные трансплантаты. Однако ограниченность донорского материала, дополнительная хирургическая травма и риск иммунологических осложнений стимулируют активный поиск синтетических альтернатив.

Среди синтетических остеопластических материалов наиболее перспективными признаны кальций-фосфатные керамики. Интерес к ним обусловлен уникальным сочетанием биосовместимости, остеокондуктивности и способности к контролируемой резорбции. История изучения кальций-фосфатных материалов в медицине насчитывает более века — первые исследования датируются 1920-ми годами. За это время



сформировалось понимание того, что ключевыми факторами, определяющими клиническую эффективность CaP-керамик, являются не только их химический состав, но и микроструктурные характеристики, а также способность модулировать клеточные процессы на молекулярном уровне.

Фундаментальные типы кальций-фосфатных керамик

Кальций-фосфатные керамики представлены несколькими основными классами соединений, каждый из которых имеет специфические физико-химические и биологические свойства.

Гидроксиапатит (HAp, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) является термодинамически наиболее стабильной фазой среди фосфатов кальция. Его кристаллическая решетка практически идентична минеральному компоненту костной ткани человека, что обеспечивает высокую степень биосовместимости. Однако эта стабильность имеет обратную сторону — гидроксиапатитовая керамика характеризуется крайне медленной резорбцией в физиологических условиях, что может ограничивать ее применение в ситуациях, требующих полного замещения материала новообразованной костной тканью.

β -Трикальцийфосфат (β -ТСР, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) представляет собой более растворимую фазу, чем гидроксиапатит. Его скорость резорбции значительно выше, что делает β -ТСР предпочтительным материалом для временных скаффолдов, которые должны полностью замещаться костной тканью в течение нескольких месяцев. Однако чрезмерно быстрая деградация может приводить к преждевременной потере механической поддержки и неполноценной регенерации.

Бифазные кальций-фосфатные керамики (BCP) представляют собой композиты, сочетающие гидроксиапатит и β -трикальцийфосфат в различных пропорциях. Изменяя соотношение фаз, можно тонко регулировать скорость биорезорбции и механические свойства материала, что позволяет адаптировать керамику под конкретные клинические задачи.

α -Трикальцийфосфат (α -ТСР) является высокорастворимой полиморфной модификацией трикальцийфосфата. В последние годы он привлекает все большее внимание, особенно в тканевой инженерии полости рта. В процессе гидролиза α -ТСР высвобождает ионы кальция (Ca^{2+}) и фосфата (PO_4^{3-}), активно способствующие минерализации тканей. Это свойство делает его ценным материалом для периодонтальной регенерации, лечения периапикальных поражений и реминерализации твердых тканей зуба. Однако, как отмечается в систематическом обзоре Du и соавт., α -ТСР имеет существенные ограничения: его быстрая деградация в физиологической среде часто приводит к преждевременному разрушению структуры и нестабильному костеобразованию.

Механизмы остеоиндукции: от физико-химических свойств к клеточному ответу

Долгое время считалось, что кальций-фосфатные керамики обладают исключительно остеокондуктивными свойствами, то есть способностью создавать трехмерный матрикс для миграции и пролиферации остеогенных клеток. Однако в последние годы были разработаны остеоиндуктивные CaP-керамики, способные самостоятельно рекрутировать мезенхимальные стволовые клетки и направлять их дифференцировку в остеобласты.



Систематический обзор Bai и соавт. (2025) систематизирует ключевые факторы, определяющие остеоиндуктивный потенциал пористых CaP-керамик. К ним относятся:

1. **Архитектура пор.** Размер, форма и взаимосвязь пор критически важны для обеспечения миграции клеток, ангиогенеза и диффузии питательных веществ. Оптимальным считается наличие макропор диаметром более 100 мкм в сочетании с микропористостью стенок пор.

2. **Размер зерен.** Микроструктурные характеристики керамики на уровне зерен влияют на адгезию клеток и их последующую дифференцировку.

3. **Поверхностные характеристики.** Топография, шероховатость и гидрофильность поверхности определяют адсорбцию белков внеклеточного матрикса и факторов роста.

4. **Химический состав.** Наличие ионных замещений в кристаллической решетке может модулировать растворимость и биоактивность материала.

Наиболее значимым открытием последних лет является выявление **макрофаг-остеокластного взаимодействия** как центральной регуляторной оси остеоиндукции. Поляризованные макрофаги не только координируют рекрутирование стволовых клеток и их остеогенную дифференцировку, но и напрямую модулируют остеокластогенез. В свою очередь, остеокласты формируют остеоиндуктивное микроокружение, создавая каскад сигналов, интегрирующих иммунный ответ с костным ремоделированием. Эта парадигма смещает фокус с прямого воздействия материала на стволовые клетки в сторону опосредованной иммунными клетками регуляции регенерации.

Современные стратегии улучшения свойств CaP-керамик

Механическое армирование

Ключевым ограничением пористых CaP-керамик является их низкая механическая прочность. Прочность на сжатие биоактивных CaP-керамик часто составляет менее 3 МПа, что значительно ниже показателей кортикальной кости (88-164 МПа). Это ограничивает их применение преимущественно не несущими нагрузку областями.

Перспективным решением является метод **in situ армирования вискеррами**. В работе, опубликованной в журнале *Advanced Science* (2024), было показано, что добавление сульфата кальция (CaSO_4) в гидроксиапатитовую матрицу индуцирует ориентированный рост зерен гидроксиапатита с формированием игольчатых вискерных структур. Этот подход позволил увеличить прочность на сжатие пористых керамических скаффолдов в 5-10 раз — с 2 МПа до 10,3 МПа. Более того, в модели суперкритического костного дефекта регенерация достигалась в течение 3 месяцев, а механическое восстановление составляло более 70% от уровня аутогенной кости.

Исследование 2026 года, опубликованное в *Materials Horizons*, развивает этот подход, демонстрируя формирование вискер в многокомпонентной системе $\text{NaP}/\text{CaSO}_4/\text{CaF}_2$. Теоретический анализ показал, что для образования вискер *in situ* необходимы высокая разница межфазных энергий и быстрый массоперенос, что достигается при определенных критериях: температура плавления около 1437 °C, плотность, сопоставимая с NaP, и соотношение $\text{Ca}/\text{P} > 1,67$.



Ионное легирование

Введение замещающих ионов в кристаллическую решетку CaP-керамик позволяет модулировать их растворимость, биоактивность и механические свойства.

Фторид-ионы (F^-) активируют остеогенез через регуляцию митохондриального метаболизма. Как показано в исследовании 2026 года, F-активация улучшает клеточный метаболизм и энергетический обмен, способствуя окислительному фосфорилированию и циклу трикарбоновых кислот, что увеличивает синтез АТФ и облегчает остеогенную дифференцировку.

Карбонат-ионы (CO_3^{2-}) являются наиболее распространенными ионными заместителями в костном минерале. Их введение в решетку гидроксиапатита повышает растворимость материала, что подтверждено в работе Margottin (2025). Карбонат-замещенный гидроксиапатит (СНА) демонстрирует значительно более высокую резорбцию остеокластами *in vivo* по сравнению с немодифицированным НАр.

Силикат-ионы (SiO_4^{4-}) привлекают внимание благодаря способности ортокремниевой кислоты ($Si(OH)_4$) стимулировать остеогенную дифференцировку и минерализацию *in vitro*. Однако, как показали исследования, эффекты силикатов *in vivo* не столь однозначны. В диссертационной работе Margottin было установлено, что, несмотря на способность со-допированного карбонатом и силикатом гидроксиапатита (CSiHA) подвергаться остеокласт-опосредованной резорбции в степени, сопоставимой с β -ТСР, это не приводило к увеличению костеобразования в ортотопической модели. Более того, в экспериментах с человеческими остеокластами *in vitro* CSiHA подавлял остеокластогенез, тогда как СНА его стимулировал. Эти данные подчеркивают сложность переноса результатов *in vitro* в *in vivo* модели и необходимость тщательной валидации.

Композитные системы и 3D-печать

Создание композитных материалов, сочетающих CaP-керамики с биodeградируемыми полимерами, позволяет достичь баланса между механической прочностью и контролируемой деградацией. В обзоре по α -ТСР предлагаются композитные системы с β -ТСР, гидроксиапатитом или биоразлагаемыми полимерами для оптимизации скорости деградации и улучшения механических характеристик.

Технологии 3D-печати открывают новые возможности для создания персонализированных скаффолдов с точно контролируемой архитектурой пор. Цифровая световая проекция (DLP) позволяет изготавливать керамические конструкции с высоким разрешением и сложной геометрией. Сочетание 3D-печати с описанными выше стратегиями армирования и легирования создает основу для получения имплантатов нового поколения с заданными свойствами.

Биоинтеграция: вызовы и решения

Несмотря на очевидные успехи, проблема полной и функциональной биоинтеграции CaP-керамик остается актуальной. В обзоре Панкратова и соавт. (2018) отмечено, что образцы синтетической гидроксиапатитовой керамики, подвергшиеся высокотемпературной обработке, имеют ограниченное применение из-за низкой биоактивности. С 1990-х годов появились пастообразные нанокристаллические формы



гидроксиапатита, представляющие интерес для направленного воздействия на процесс регенерации.

Исследования показывают, что размер частиц (микро- или наноразмерный) существенно влияет на характер биоинтеграции. Нанокристаллический гидроксиапатит демонстрирует более высокую биологическую активность благодаря большей удельной поверхности и сродству к клеточным рецепторам.

В монографии Фадеевой (2024) систематизированы подходы к синтезу катион- и анион-замещенных фосфатов кальция с использованием различных методов — осаждения из водных растворов, твердофазного синтеза и механохимической активации. Рассмотрены способы получения пористых и плотных керамических материалов, кальций-фосфатных цементов, покрытий на имплантатах и композиционных минерал-полимерных материалов. Все полученные материалы были протестированы *in vitro* на культурах фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток, а также *in vivo* на мелких лабораторных животных, что подтвердило их биосовместимость.

Заключение

Кальций-фосфатные керамики прошли путь от простых инертных наполнителей до функциональных материалов, активно модулирующих процессы регенерации. Современное понимание механизмов остеоиндукции, включающее ключевую роль макрофаг-остеокластной оси, открывает новые возможности для рационального дизайна материалов с прогнозируемым регенеративным ответом.

Основными направлениями дальнейших исследований являются:

1. Разработка методов точного контроля архитектуры пор и микроструктуры с использованием аддитивных технологий.
2. Изучение синергетических эффектов со-допирования несколькими биоактивными ионами.
3. Создание «умных» систем с программируемой деградацией и контролируемым высвобождением факторов роста.
4. Углубленное понимание иммуномодулирующих свойств CaP-керамик и их влияния на долгосрочные исходы регенерации.

Решение этих задач позволит приблизиться к созданию идеального костного имплантата, который по своим функциональным характеристикам не будет уступать аутогенной кости.

Список литературы

1. Bai H., Zhao X., Bao C., Xiao Y. Unraveling the mechanisms behind porous calcium phosphate ceramics-instructed osteoinduction: a systematic review. *Chemical Communications*. 2025;61(88):17107-17124. DOI: 10.1039/d5cc04243g
2. In situ whisker reinforced multiphase bioceramic scaffolds with fluorine-activated osteogenesis. *Materials Horizons*. 2026. DOI: 10.1039/d5mh02458g



3. 3D-Printed Bioceramic Scaffolds Reinforced by the In Situ Oriented Growth of Grains for Supercritical Bone Defect Reconstruction. *Advanced Science*. 2024;12(2):2408459. DOI: 10.1002/advs.202408459

4. Панкратов А.С., Фадеева И.С., Минайчев В.В., Кирсанова П.О., Сенотов А.С., Юрасова Ю.Б., Акатов В.С. Проблемы биоинтеграции микро- и нанокристаллического гидроксиапатита и подходы к их решению. *Гены и Клетки*. 2018;13(3):46-51

5. Du W., et al. Harnessing and Optimizing α -TCP for Oral Tissue Engineering and Regenerative Dentistry. *International Dental Journal*. 2026;76(1):109288. DOI: 10.1016/j.identj.2025.109288

6. Margottin M. Biomimetic ceramics for bone repair applications: influence of carbonate and silicate co-doping of hydroxyapatite-based ceramics on their degradation and bone regenerative potential. Doctoral thesis. Université Paris Cité. 2025

7. Фадеева И.В. Материалы из катион- и анион-замещенных фосфатов кальция для медицины. Монография. М.: КДУ, 2024. 232 с. DOI: 10.31453/kdu.ru.978-5-00247-024-2-2024-232

