

Ионно-замещенный гидроксипатит: состав, структура, физико-химические и биологические свойства

Александр Сергеевич Гигилев¹, Наталья Михайловна Коротченко²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Томский государственный университет, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36, Российская Федерация

Для цитирования: Гигилев А.С., Коротченко Н.М. Ионно-замещенный гидроксипатит: состав, структура, физико-химические и биологические свойства. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):35–53.

Поступила: 26.02.2026

Одобрена: 22.04.2026

Принята к печати: 20.05.2026

РЕЗЮМЕ. В обзоре систематизированы современные сведения о влиянии ионных замещений в структуре гидроксипатита на его физико-химические и биологические свойства. Рассмотрены кристаллохимические основы изоморфизма, механизмы компенсации заряда и технологические подходы к синтезу замещенного гидроксипатита. Показано, что введение катионов (Mg^{2+} , Sr^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{+}) и анионов (CO_3^{2-} , SiO_4^{4-} , F^{-}) позволяет направленно регулировать растворимость, остеокондуктивность, антимикробную и ангиогенную активность материала. Особое внимание уделено биомиметическому содопированию, моделирующему состав нативной кости. Обобщены результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, включая применение стронций-замещенного гидроксипатита при остеопорозе, серебро- и медь-замещенного гидроксипатита для профилактики инфекций, а также покрытий на основе замещенного гидроксипатита. Обсуждаются проблемы термической стабильности, контроля высвобождения ионов и трансляционного разрыва. Сделан вывод о переходе гидроксипатита от инертного наполнителя к активной терапевтической матрице в регенеративной медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гидроксипатит, замещенный гидроксипатит, допирование, содопирование, биорезорбция

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

✉ Александр Сергеевич Гигилев. E-mail: asgigilev@yandex.ru

© Гигилев А.С., Коротченко Н.М., 2026



Ion-substituted hydroxyapatite: composition, structure, physicochemical and biological properties

Alexandr S. Gigilev¹, Natalya M. Korotchenko²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Tomsk State University, 36 Lenin ave., Tomsk, 194100, Russian Federation

For citation: Gigilev A.S., Korotchenko N.M. Ion-substituted hydroxyapatite: composition, structure, physicochemical and biological properties. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):35–53. (In Russ.).

Received: 26.02.2026

Revised: 22.04.2026

Accepted: 20.05.2026

ABSTRACT. This review systematizes current knowledge on the influence of ionic substitutions in the hydroxyapatite structure on its physicochemical and biological properties. The crystallochemical basis of isomorphism, charge compensation mechanisms, and technological approaches to the synthesis of substituted hydroxyapatite are considered. It is shown that the introduction of cations (Mg^{2+} , Sr^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{+}) and anions (CO_3^{2-} , SiO_4^{4-} , F^{-}) enables targeted regulation of the solubility, osteoconductivity, antimicrobial, and angiogenic activity of the material. Particular attention is paid to biomimetic co-doping, which simulates the composition of native bone. The results of experimental *in vitro* and *in vivo* studies are summarized, including the use of Sr-hydroxyapatite for osteoporosis, Ag- and Cu-hydroxyapatite for infection prevention, and coatings based on substituted hydroxyapatite. The issues of thermal stability, ion release control, and translational disruption are discussed. A conclusion is reached regarding the transition of hydroxyapatite from an inert filler to an active therapeutic matrix in regenerative medicine.

KEYWORDS: hydroxyapatite, substituted hydroxyapatite, doping, co-doping, bioresorption

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

✉ Alexandr S. Gigilev. E-mail: asgigilev@yandex.ru

© Gigilev A.S., Korotchenko N.M., 2026



ВВЕДЕНИЕ

Костная ткань является второй по частоте трансплантации тканью после крови, что обуславливает колоссальную клиническую потребность в материалах для замещения костных дефектов [1]. Среди синтетических биоматериалов особое место занимает гидроксиапатит (ГА, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), что связано с его кристаллохимическим подобием минеральной составляющей костной ткани человека [2]. История клинического применения кальций-фосфатной керамики насчитывает несколько десятилетий: начиная с 1970–1980-х годов плотный и пористый стехиометрический ГА зарекомендовал себя как остеокондуктивный, биоактивный и нетоксичный материал [3]. Однако по мере накопления экспериментальных и клинических данных стали очевидны фундаментальные ограничения незамещенного синтетического ГА. Во-первых, стехиометрический ГА характеризуется крайне низкой скоростью биорезорбции — около 1–2% в год, что существенно медленнее процессов ремоделирования естественной кости и препятствует полной замене имплантата новообразованной тканью [4]. Во-вторых, химическая инертность ГА ограничивает его остеокондуктивную функциональность, не обеспечивая терапевтических эффектов, таких как стимуляция остеогенеза, ангиогенеза или антимикробное действие [5]. В связи с этим на современном этапе развития биоматериаловедения акцент сместился в сторону модифицирования (замещения) структуры ГА, то есть целенаправленного изменения его ионного состава. В научной литературе термины «модифицированный» (modified) и «замещенный» (substituted) гидроксиапатит часто используют как взаимозаменяемые, однако в настоящем обзоре мы придерживаемся следующего разграничения: под «замещением» понимается изоморфное (частичное или полное) вхождение ионов-допантов в кристаллическую решетку ГА с занятием определенных кристаллографических позиций (кальциевых, фосфатных или гидроксильных); термин «модифицированный» трактуется более широко, включая также поверхностное легирование, адсорбцию ионов и образование композитных материалов на основе ГА [6]. Биологическим обоснованием для такого подхода служит сам состав биологического ГА, который является не стехиометрическим, а многокомпонентным, содержащим

карбонат-ионы (CO_3^{2-}), магний (Mg^{2+}), натрий (Na^+), калий (K^+), стронций (Sr^{2+}), цинк (Zn^{2+}) и другие микроэлементы, играющие важную роль в метаболизме костной ткани [7].

Введение биологически активных ионов в структуру ГА позволяет не только регулировать скорость биодеградации материала, но и придавать ему терапевтические функции, трансформируя имплантат из инертного наполнителя в активный компонент регенеративного процесса [8]. Например, присутствие ионов стронция(II) стимулирует пролиферацию остеобластов и ингибирует активность остеокластов, что делает Sr-замещенный ГА перспективным материалом для лечения остеопороза [9], а допирование ионами серебра(I) или цинка(II) обеспечивает выраженный антибактериальный эффект, снижая риск перипротезной инфекции [10]. Количество публикаций, посвященных синтезу и исследованию замещенных форм ГА, экспоненциально растет, порождая значительный объем разрозненных данных, требующих систематизации.

Целью настоящего обзора являются анализ и систематизация современных научных представлений о влиянии различных катионных и анионных замещений в структуре ГА на его физико-химические свойства, биосовместимость, остеогенный и клинический потенциал. В обзоре прослеживается логическая связь «вид и концентрация допанта → изменение кристаллохимических параметров → биологический ответ *in vitro* и *in vivo*».

КРИСТАЛЛОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЗАМЕЩЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ГИДРОКСИАПАТИТА

Понимание механизмов и закономерностей ионных замещений в гидроксиапатите невозможно без детального анализа его кристаллической структуры (рис. 1). ГА кристаллизуется в гексагональной сингонии (пространственная группа $\text{P6}_3/\text{m}$) с параметрами решетки, близкими к $a=b\approx 9,43 \text{ \AA}$ и $c\approx 6,88 \text{ \AA}$ для стехиометрического состава [11]. Элементарная ячейка содержит 10 катионов кальция, 6 фосфатных тетраэдров и 2 гидроксильные группы, причем специфическое расположение этих ионов в решетке предопределяет доступность позиций для гетероионного замещения.

Кристаллографические позиции и их координационное окружение. Атомы кальция занимают в структуре апатита два неэквивалент-

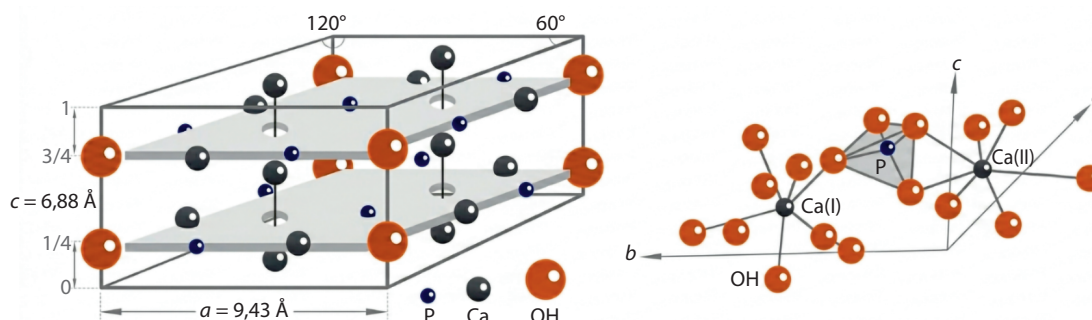


Рис. 1. Кристаллическая решетка гидроксиапатита (рисунок авторов данной статьи)

Fig. 1. Crystal lattice of hydroxyapatite (the figure by the authors of this article)

ных кристаллографических узлов, обозначаемых как Ca(I) и Ca(II), которые кардинально различаются по координационному числу и локальной симметрии окружения [12]. Позиции Ca(I) (колоночные) расположены на тройных осях, проходящих через центр фосфатных колец. Каждый ион Ca(I) координирован девятью атомами кислорода, шесть из которых принадлежат фосфатным группам и три — другим кислородсодержащим лигандам, формируя искаженную тригональную призму. Связи Ca(I)–O характеризуются относительно высокой прочностью и малой длиной, что делает эту позицию стерически компактной и предпочтительной для вхождения катионов с малым ионным радиусом [13]. Позиции Ca(II) (винтовые) формируют гексагональные каналы вдоль оси c , окружая гидроксильные колонки. Каждый Ca(II) координирован семью атомами кислорода (шесть от фосфатных групп и один от гидроксильного иона OH^-), образуя искаженный пентагональный бипирамидальный полиэдр. Эта позиция отличается большей свободой объема и лабильностью координационной сферы, что делает Ca(II) предпочтительным местом для катионного обмена с участием крупных двухвалентных ионов — Sr^{2+} , Ba^{2+} . Именно близость Ca(II) к гидроксильному каналу играет ключевую роль в процессах термической стабилизации или дестабилизации замещенного ГА.

Фосфатная группа (PO_4^{3-}) представляет собой тетраэдр с центральным атомом фосфора и четырьмя атомами кислорода, распределенными по трем неэквивалентным кристаллографическим позициям (O(1), O(2) и O(3)). Замещение фосфора возможно только катионами, способными к тетраэдрической координации кислородом, такими как кремний (Si^{4+}), сера (S^{6+}) или ванадий (V^{5+}) [14].

Гидроксильный канал представляет собой уникальный структурный компонент ГА. OH^- -группы располагаются вдоль винтовой оси b_3 , при этом протоны ориентированы чередующимся образом (статистически разупорядочены или упорядочены в зависимости от температуры и состава). Ион OH^- может быть полностью или частично замещен галогенидами (F^- , Cl^-), кислородом O^{2-} (в оксиапатитах) или даже молекулярным карбонатом (А-тип замещения), что приводит к изменениям кислотной и термической стабильности материала [15].

Факторы, определяющие возможность замещения. Реализация изоморфного замещения в решетке ГА регулируется комплексом взаимосвязанных кристаллохимических параметров, среди которых доминируют ионный радиус, заряд допанта и электроотрицательность. Правило размерного соответствия (критерий Гольдшмидта) является первичным фильтром: для широкого изоморфизма разница ионных радиусов замещающего и замещаемого ионов не должна превышать 15% [16]. В позиции Ca(II) ионный радиус Ca^{2+} составляет $\sim 1,04 \text{ \AA}$, что допускает вхождение катионов Mg^{2+} ($\sim 0,74 \text{ \AA}$), Zn^{2+} ($\sim 0,83 \text{ \AA}$), Sr^{2+} ($\sim 1,20 \text{ \AA}$) и ряда лантанидов. Для трехвалентных катионов (Ln^{3+} , Bi^{3+}), несмотря на допустимый радиус, решающим фактором становится зарядовая разница. Изовалентное замещение ($\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Sr}^{2+}$, $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$) не требует дополнительной компенсации заряда и протекает сравнительно легко, тогда как гетеровалентное замещение ($\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Na}^+$, $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Y}^{3+}$, $\text{PO}_4^{3-} \rightarrow \text{CO}_3^{2-}$, $\text{OH}^- \rightarrow \text{O}^{2-}$) нарушает электронейтральность решетки [17]. Электроотрицательность и тип химической связи (степень ионности/ковалентности) влияют на прочность связи допант–кислород и,

как следствие, на стабильность замещенного ГА, особенно при термической обработке [18].

Механизмы компенсации заряда при гетеровалентном замещении. Вхождение иона с зарядом, отличным от замещаемого, запускает один из нескольких компенсаторных механизмов, предотвращающих разрушение структуры [19].

1. Образование катионных вакансий. Классический пример — вхождение La^{3+} или Gd^{3+} в позиции Ca^{2+} по схеме $3\text{Ca}^{2+} \rightarrow 2\text{Ln}^{3+} + \square$ (где $\square$ — вакансия). Этот механизм распространен при низких концентрациях допанта, но накопление вакансий при высоких степенях замещения приводит к дестабилизации и переходу в аморфное состояние или распаду на другие фазы.

2. Анионная компенсация в гидроксильном канале. При замещении Ca^{2+} на Na^+ недостаток положительного заряда может быть скомпенсирован депротонированием канала с образованием оксиапатита ($\text{Na}^+ + \text{O}^{2-}$ вместо $\text{Ca}^{2+} + \text{OH}^-$) или вхождением крупных однозарядных анионов.

3. Содопирование (совместные замещения). Наиболее биомиметически релевантный механизм, при котором введение катиона и аниона происходит согласованно. Например, совместное замещение Na^+ и CO_3^{2-} (Б-тип) компенсирует заряд по схеме: $\text{Ca}^{2+} + \text{PO}_4^{3-} \rightarrow \text{Na}^+ + \text{CO}_3^{2-}$. Аналогично работают схемы $\text{Ca}^{2+} + \text{PO}_4^{3-} \rightarrow \text{K}^+ + \text{SO}_4^{2-}$ или $\text{Ca}^{2+} + \text{OH}^- \rightarrow \text{La}^{3+} + \text{O}^{2-}$. Именно содопирование позволяет вводить в структуру ГА значительные концентрации биологически значимых элементов без разрушения структуры ГА, максимально приближая состав материала к минералу нативной кости.

Кристаллохимическая «гибкость» структуры ГА, обусловленная наличием двух типов кальциевых позиций, туннельной морфологией гидроксильного канала и развитой системой компенсации заряда, обеспечивает теоретическую основу для создания широчайшего спектра модифицированных материалов с регулируемыми физико-химическими и биологическими свойствами.

КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕТОДЫ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННОГО ГИДРОКСИАПАТИТА

Многообразие синтетических подходов к получению замещенного ГА объясняется тем, что условия синтеза напрямую определяют не только концентрацию входящего допанта, но и его преимущественную кристаллографическую

локализацию, степень кристалличности, размер кристаллитов и морфологию частиц [20].

Катионные замещения (Ca^{2+} -позиции). Катионное допирование — наиболее распространенный инструмент модификации ГА, поскольку две неэквивалентные позиции кальция допускают широкий спектр изо- и гетеровалентных замещений [5].

Одновалентные катионы (Na^+ , K^+ , Ag^+ , Li^+). Вхождение одновалентных катионов в решетку ГА неизбежно индуцирует дефицит положительного заряда, как правило компенсируемый образованием кислородных вакансий или потерей протонов из гидроксильного канала. Натрий-замещенный ГА (Na-ГА) моделирует состав костного минерала, где содержание Na^+ достигает 0,5–0,8 мас.%, и обладает повышенной растворимостью по сравнению со стехиометрическим ГА [21]. Особое место занимает серебро: Ag^+ -замещенный ГА (до концентраций 1–2 мол.%) проявляет мощный и продолжительный антибактериальный эффект против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, реализуемый за счет медленного высвобождения ионов Ag^+ и генерации активных форм кислорода [10]. Ионы Li^+ , известные своим влиянием на сигнальный путь Wnt/ β -катенин, при введении в ГА в малых дозах способны стимулировать остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток [22].

Двухвалентные катионы (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+}). Данная группа допантов наиболее физиологически значима. Цинк-замещенный ГА (Zn-ГА) ингибирует активность остеокластов, подавляя RANKL-индуцированный (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) остеокластогенез, и параллельно обеспечивает локальную антимикробную защиту [23]. Наибольшее число публикаций посвящено стронцию. Стронций-замещенный ГА (Sr-ГА) благодаря близости ионных радиусов Ca^{2+} и Sr^{2+} позволяет достигать высокой степени замещения без разрушения структуры ГА [24]. Sr^{2+} оказывает двойной терапевтический эффект: стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов (через кальций-чувствительные рецепторы) и одновременно подавляет резорбционную активность остеокластов, что делает Sr-ГА приоритетным кандидатом для лечения остеопорозных дефектов [9]. Ионы меди (Cu^{2+}) и кобальта

(Co^{2+}) привлекают внимание благодаря способности стабилизировать фактор, индуцируемый гипоксией (hypoxia-inducible factors, HIF-1 α), и тем самым стимулировать экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), что критически важно для васкуляризации костного скаффолда [25]. Марганец (Mn^{2+}) выступает кофактором ферментов, участвующих в синтезе гликозаминогликанов костного матрикса [26].

Трехвалентные катионы (Fe^{3+} , Al^{3+} , Ga^{3+} , лантаниды). Трехвалентные катионы вводят преимущественно по вакансионному механизму ($3\text{Ca}^{2+} \rightarrow 2\text{M}^{3+} + \square$). Железозамещенный ГА (Fe-ГА) приобретает суперпарамагнитные свойства, что открывает возможности для магнитно-механической стимуляции регенерации кости и магнитно-резонансной визуализации имплантата [27]. Галлий (Ga^{3+}) проявляет уникальную способность ингибировать резорбцию костной ткани даже в пикомолярных концентрациях, а также оказывает бактериостатическое действие в отношении биопленок *Pseudomonas aeruginosa* [28]. Редкоземельные элементы (Eu^{3+} , Gd^{3+} , La^{3+}) придают ГА фотолюминесцентные свойства, используемые для отслеживания биодеградации материала *in vitro* и *in vivo* методом флуоресцентной микроскопии, а Gd^{3+} -содержащие ГА рассматривают как перспективные контрастные агенты для магнитно-резонансной томографии [29].

Анионные замещения. Анионное модифицирование решетки ГА радикально меняет такие ключевые эксплуатационные характеристики, как растворимость в кислой среде и термическая стабильность [6].

Замещение фосфатной группы (PO_4^{3-}). Наиболее биологически важен карбонат-замещенный ГА (С-ГА), поскольку костный апатит содержит 4–8 мас.% карбонат-ионов. Различают А-тип (замещение OH^- на CO_3^{2-} в гидроксильном канале), Б-тип (замещение PO_4^{3-}) и смешанный АБ-тип. Б-тип замещения, преобладающий в нативной кости, приводит к уменьшению размера кристаллитов и резкому росту растворимости, что делает С-ГА значительно более резорбируемым. Силикат-замещенный ГА (Si-ГА) — еще один хорошо изученный материал: вхождение тетраэдров SiO_4^{4-} вместо PO_4^{3-} индуцирует образование поверхностных дефектов и отрицательного заряда, способствуя адсорбции белков внеклеточного матрикса и

ускоряя остеоинтеграцию [14]. Замещение на ванадат- (VO_4^{3-}) и борат-ионы (BO_3^{3-}) повышает химическую активность поверхности, однако из-за цитотоксичности ванадия необходимо строго контролировать его концентрацию [30].

Замещение гидроксильной группы (OH^-). Фтор-замещенный ГА (F-ГА, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{F}_x$) служит классическим примером стабилизации структуры ГА. Внедрение F^- в гидроксильный канал резко увеличивает кристалличность и кислотную устойчивость материала, что лежит в основе применения фторированных апатитов для профилактики кариеса и создания долговременных костных цементов [15]. Хлор-замещенный ГА (Cl-ГА), напротив, формирует менее плотную упаковку в канале из-за большего ионного радиуса Cl^- , что способствует повышенной растворимости в слабокислой среде, характерной для зоны остеокластической резорбции [31].

Содопирование и многокомпонентные системы. Природный костный минерал является многокомпонентной системой, поэтому современный подход в биомиметическом дизайне состоит в одновременном введении нескольких катионов и анионов [8]. Содопирование не только решает проблему компенсации заряда, но и генерирует синергетический биологический отклик. Классический пример — система $\text{Na}^+/\text{CO}_3^{2-}$ -ГА, где Na^+ и CO_3^{2-} совместно замещают Ca^{2+} и PO_4^{3-} с сохранением электронейтральности, формируя фазу, максимально приближенную по составу и резорбируемости к костному минералу. Интенсивно исследуются тройные системы, включающие, например, стронций, магний и цинк одновременно (Sr-Mg-Zn-ГА), а также системы с участием кремния и натрия (Si-Na-ГА) [32]. Такой мультиионный подход позволяет тонко настраивать профиль высвобождения ионов, избегая цитотоксических пиков, характерных для монозамещенных систем.

Технологические подходы к синтезу. Метод синтеза определяет не только степень и равномерность замещения, но и структурные характеристики конечного продукта — от наноразмерных игольчатых кристаллов до микронных сферических агломератов и монолитных керамических блоков [33].

Мокрый химический синтез (осаждение из растворов) — наиболее распространенный и масштабируемый метод. С его помощью можно

вводить допанты непосредственно в реакционную среду на стадии зарождения кристаллов при различных значениях pH и температуры и получать биомиметические нанокристаллические порошки с высокой удельной поверхностью [24].

Гидротермальный и золь-гель-синтез. Гидротермальный метод, реализуемый в автоклавах при температурах 100–250 °C и повышенном давлении, позволяет получать высококристаллический замещенный ГА с хорошо ограненной морфологией (наностержни, нановискеры), что особенно ценно для армирования композитов [34]. Золь-гель-технология обеспечивает молекулярное смешение компонентов, гарантируя исключительную химическую гомогенность допирования, но требует последующей высокотемпературной обработки для удаления органических прекурсоров [35].

Механохимический синтез (твердофазный помол в планетарных или шаровых мельницах) — метод, при котором не используют растворитель, происходят локальный разогрев и высокие сдвиговые напряжения, способствующие твердофазной диффузии допантов в решетку ГА [36].

Высокотемпературный твердофазный синтез применяют для получения керамических материалов с высокими степенями замещения, однако этот метод сопряжен с риском термического разложения замещенных фаз и потери допанта [37].

Биогенный синтез представляет собой «зеленую альтернативу» с использованием в качестве кальциевого прекурсора природных источников (яичная скорлупа, кораллы, костная ткань животных, панцири моллюсков) [38]. Данный подход позволяет получать материалы, уже содержащие физиологически обоснованный набор микроэлементов (Mg, Sr, Na, Si) в структуре, унаследованной от исходного биоминерала, что сокращает количество синтетических стадий, но биосовместимость и резорбция таких материалов в организме человека сомнительны и мало изучены.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ

Модифицирование гидроксиапатита путем ионного замещения вызывает комплекс взаимосвязанных изменений на уровнях кристаллической решетки, морфологии частиц и поверхностных свойств. Именно эти физико-химические параметры в значительной степени

определяют поведение материала в биологической среде: профиль биодеградации, адсорбцию белков, клеточный ответ и скорость высвобождения ионов.

Изменение параметров кристаллической решетки. Рентгенофазовый анализ и полнопрофильное уточнение по методу Ритвельда — основные инструменты для количественной оценки изоморфного вхождения допантов [39]. Поскольку позиции Ca(I) и Ca(II) обладают различным координационным окружением, предпочтительность локализации катиона-заместителя отражается на относительном изменении параметров решетки a и c [24].

Замещение Ca^{2+} крупными катионами, такими как Sr^{2+} (ионный радиус в координации VII $\sim 1,20$ Å против $\sim 1,04$ Å для Ca^{2+}), приводит к монотонному линейному увеличению обоих параметров, причем параметр c возрастает более заметно из-за преимущественного вхождения стронция в позиции Ca(II), расположенные вблизи гидроксильного канала [24]. Противоположная картина наблюдается для Mg^{2+} и Zn^{2+} , радиусы которых значительно меньше ($\sim 0,74$ и $\sim 0,83$ Å соответственно): с повышением концентрации допанта параметры решетки уменьшаются, а ширина дифракционных пиков увеличивается, что указывает на рост микронапряжений [23].

Анионные замещения демонстрируют не менее выраженные эффекты. Частичное замещение PO_4^{3-} на CO_3^{2-} (B-тип) вызывает уменьшение параметра a и увеличение параметра c , что является индикатором вхождения карбоната в фосфатную позицию [40]. Силикат-замещенный ГА (Si-ГА), наоборот, способствует увеличению параметра a , что объясняется большей длиной связи Si–O по сравнению с P–O [14]. Уточнение по Ритвельду позволяет дополнительно определить заселенность позиций и концентрацию вакансий, что критически важно для трехвалентных катионов, входящих по вакансионному механизму [41].

Степень кристаллическости и размер кристаллитов. Степень кристаллическости — интегральный показатель, непосредственно влияющий на растворимость и механические свойства материала. Кальциевые заместители ведут себя по-разному в зависимости от радиуса и заряда. Mg^{2+} и CO_3^{2-} действуют как разрушители кристаллическости: уже при 1–2 мол.% замещения

магнием размер кристаллитов уменьшается с 60–80 до 20–30 нм, а доля аморфной фазы существенно возрастает [22]. Напротив, F^- , занимая место в гидроксильном канале и формируя прочные водородные связи, резко повышает кристалличность и увеличивает размер кристаллитов до субмикронного диапазона, что придает F-ГА исключительную термическую и химическую стабильность [42].

Морфология поверхности и удельная площадь поверхности. Ионные замещения существенно изменяют форму и размеры кристаллов. Стехиометрический ГА, полученный мокрым осаждением, обычно формирует игольчатые или пластинчатые нанокристаллы. Введение Mg^{2+} приводит к образованию почти сферических, сильно агломерированных наночастиц с резко возросшей удельной площадью поверхности (до 120–180 m^2/g против 60–90 m^2/g для чистого ГА) [23]. Si-ГА также характеризуется повышенной удельной поверхностью, что связано как с уменьшением кристалличности, так и с образованием дефектной, микрошероховатой поверхности, богатой силанольными группами [14]. Цинк-замещенный ГА демонстрирует тенденцию к формированию более вытянутых кристаллов вдоль оси c , что может быть использовано для текстурирования покрытий [24]. Высокая удельная поверхность способствует адсорбции белков внеклеточного матрикса и усиливает начальную ионную элюцию, что, с одной стороны, ускоряет остеоинтеграцию, а с другой — требует контроля над кинетикой высвобождения цитотоксичных ионов.

Заряд поверхности (дзета-потенциал) и гидрофильность. Электроповерхностные свойства играют ключевую роль на границе раздела «имплантат — биологическая жидкость», определяя адсорбцию белков и первичную адгезию клеток [43]. Чистый ГА при физиологическом pH демонстрирует слабо отрицательный заряд поверхности. Замещение на кремний значительно сдвигает дзета-потенциал в область более отрицательных значений за счет появления кислых силанольных групп на поверхности, что электростатически способствует адсорбции положительно заряженных доменов остеогенных факторов роста (например, BMP-2) [14].

Растворимость и скорость высвобождения ионов. Растворимость замещенного ГА в физиологической среде — многопара-

метрическая функция, зависящая от степени кристалличности, типа и концентрации допанта, а также локального pH [44]. В средах, моделирующих резорбционную среду остеокластов (pH 4,5–5,5), растворимость Mg- и Si-ГА в 3–10 раз выше, чем у стехиометрического, что делает их идеальными кандидатами для «временных» материалов, полностью замещающих костную ткань [45].

Скорость и профиль высвобождения терапевтических ионов — важнейшая эксплуатационная характеристика. Для Sr-ГА характерен линейный, пролонгированный профиль высвобождения Sr^{2+} в течение нескольких недель, что коррелирует с его противоостеопоротическим действием [46]. Ионы Ag^+ и Cu^{2+} высвобождаются по двухфазному механизму: быстрая начальная элюция (первые 24–72 ч), обеспечивающая ранний антимикробный ответ, сменяется плавным длительным выделением, минимизирующим цитотоксичность [47]. На кинетику выхода ионов критически влияет pH микроокружения: в условиях воспалительного ацидоза скорость высвобождения большинства катионов и анионов возрастает, что может быть использовано для создания pH-чувствительных систем с обратной связью.

Целенаправленное изменение кристаллохимических, морфологических и поверхностных параметров через ионное замещение позволяет осуществлять тонкую настройку физико-химического поведения ГА, адаптируя его под конкретную клиническую задачу.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ *IN VITRO*

Клеточные и молекулярные реакции на модифицированный ГА определяются типом допанта, его концентрацией и кинетикой высвобождения ионов. Принципиально важна концепция концентрационного «окна»: для каждого биоактивного иона существует диапазон, в котором наблюдается стимуляция клеточных функций (пролиферация, дифференцировка), а за его пределами — отсутствие ответа или прямая цитотоксичность [5]. В табл. 1 представлен анализ ключевых аспектов биосовместимости замещенного ГА *in vitro*.

Цитосовместимость и пролиферативная активность. Стандартные колориметрические тесты (MTT, CCK-8) и флуоресцентное окрашивание Live/Dead показывают, что все замещенные

Таблица 1. Зависимость биологического эффекта от концентрации допанта (катиона) в структуре гидроксиапатита
Table 1. Dependence of the biological effect on the concentration of the dopant (cation) in the hydroxyapatite structure

Допант Dopant	Концентрация в гидроксиапатите, мол.% Concentration in hydroxyapatite, mol. %	Клеточная модель Cellular model	Эффект Effect	Верхняя граница цитотоксичности Upper limit of cytotoxicity
Mg ²⁺	0,5–2,0	МСК, остеобласты (МС3Т3-Е1, MG-63) MSC, osteoblasts (MC3T3-E1, MG-63)	Пролиферация, активность щелочной фосфатазы, умеренная резорбция Proliferation, alkaline phosphatase activity, moderate resorption	>5 мол.% — ингибирование пролиферации >5 mol.% — inhibition of proliferation [23]
Zn ²⁺	0,5–1,5	МСК, остеобласты, макрофаги MSC, osteoblasts, macrophages	Остеогенная дифференцировка, антимикробный эффект, подавление образования остеокластов Osteogenic differentiation, antimicrobial effect, osteoblast suppression	>3 мол.% — значительная цитотоксичность и снижение минерализации >3 mol.% — significant cytotoxicity and decreased mineralization [24]
Sr ²⁺	1,0–10,0	МСК, остеобласты, остеокласты MSC, osteoblasts, osteoclasts	Пролиферация остеобластов, ингибирование образования остеокластов Osteoblast proliferation, osteoclast inhibition	>20 мол.% — не выявлено острой токсичности, но возможна гипоминерализация >20 mol.% — no acute toxicity detected, but hypomineralization is possible [9]
Cu ²⁺	0,1–1,0	HUVEC, МСК, бактерии HUVEC, MSC, bacteria	VEGF-секреция, ангиогенез, антибактериальная активность VEGF secretion, angiogenesis, antibacterial activity	>2 мол.% — цитотоксичность для эукариотических клеток >2 mol.% — cytotoxicity for eukaryotic cells [48]
Co ²⁺	0,1–1,0	МСК, HUVEC, макрофаги MSC, HUVEC, macrophages	Стабилизация HIF-1α, VEGF-экспрессия, мягкая стимуляция остеогенеза Stabilization of HIF-1α, VEGF expression, mild stimulation of osteogenesis	>2 мол.% — прооксидантный эффект, апоптоз >2 mol.% — pro-oxidant effect, apoptosis [49]
Ag ⁺	0,5–2,0	Фибробласты, остеобласты, бактерии Fibroblasts, osteoblasts, bacteria	Выраженная антимикробная активность, умеренная цитосовместимость Expressed antimicrobial activity, moderate cytocompatibility	>2 мол.% — подавление пролиферации и активности щелочной фосфатазы >2 mol.% — suppression of proliferation and alkaline phosphatase [50]

Примечание: МСК — мезенхимальные стволовые клетки; HIF-1α — фактор, индуцируемый гипоксией; HUVEC — эндотелиальные клетки, полученные из эндотелия пупочной вены человека; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста.
Note: MSCs — mesenchymal stem cells; HIF-1α — hypoxia-inducible factors; HUVEC — human umbilical vein endothelial cell; VEGF — vascular endothelial growth factor.

Таблица составлена авторами
 The table is prepared by the authors

ГА при оптимальных концентрациях допантов поддерживают адгезию и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток, остеобластов и фибробластов [5]. Mg-ГА (1–2 мол.%) не только не снижает жизнеспособность клеток, но и ускоряет пролиферацию на 20–30% относительно чистого ГА за счет активации интегриновых сигнальных путей [23]. Цинк при концентрациях до 1,5 мол.% стимулирует адгезию остеобластов, однако при превышении 3 мол.% наблюдаются резкое падение митохондриальной

активности и увеличение доли некротических клеток [24]. Sr-ГА, напротив, обладает исключительно широким терапевтическим окном: даже 10 мол.% Sr²⁺ не вызывает цитотоксичности, а пролиферация остеобластов возрастает на 35–50% [51].

Остеогенная дифференцировка. Остеоиндуктивный потенциал замещенного ГА оценивают по маркерам ранней (щелочная фосфатаза) и поздней (остеокальцин; остеоопонтин; экспрессия генов *Runx2*, *Colla1*) стадий остео-

генеза. Sr-ГА (5–10 мол.%) стабильно повышает активность щелочной фосфатазы в 1,5–2 раза и экспрессию *Runx2* в 2–3 раза относительно стехиометрического ГА, причем эффект реализуется через кальций-чувствительные рецепторы и киназу ERK (extracellular signal-regulated kinase) [9]. Магний (1–2 мол.%), особенно в комбинации с карбонатом, усиливает экспрессию остеопонтина, способствуя ускорению минерализации матрикса уже на 7–10-е сутки [23]. Zn-ГА модулирует остеогенез дозозависимо: 0,5–1,0 мол.% Zn^{2+} стимулирует активность щелочной фосфатазы и экспрессию остеокальцина, тогда как 2 мол.% и более ингибирует минерализацию, вероятно конкурируя с кальцием за транспортные системы [24]. Кобальт(II) и медь(II) в низких концентрациях (0,1–0,5 мол.%) также усиливают остеогенный потенциал, опосредуя его через гипоксическую стимуляцию, хотя и менее выражено, чем Sr^{2+} .

Остеокластогенез и резорбция. Модели с использованием моноцитов/макрофагов (RAW 264.7, первичные моноциты костного мозга), индуцированных RANKL, позволяют оценить влияние замещенного ГА на образование и активность остеокластов. Стронций — классический ингибитор остеокластогенеза: Sr-ГА подавляет экспрессию TRAP (тартрат-резистентная кислая фосфатаза) и катепсина К, а также уменьшает количество многоядерных TRAP-положительных клеток на 40–60% по сравнению с чистым ГА [9]. Цинк оказывает двойной эффект: в концентрациях 0,5–1 мол.% он препятствует образованию зрелых остеокластов, но при >2 мол.% может стимулировать провоспалительные макрофаги и остеокластическую резорбцию. Mg-ГА в умеренных дозах (1–2 мол.%) усиливает резорбцию материала в результате повышения растворимости и активации остеокластов, что в контексте биодеградации является полезным свойством [23].

Антимикробные и противогрибковые свойства. Наиболее ярко антимикробная функция выражена у Ag-, Zn- и Cu-замещенных ГА. Серебро (1–2 мол.%) подавляет рост *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli* на 3–5 порядков, причем ионы Ag^+ высвобождаются пролонгированно, поддерживая бактерицидную концентрацию в течение нескольких недель [52, 53]. Цинк (1–1,5 мол.%) и медь (0,5–1,0 мол.%) также

демонстрируют выраженную активность против грамположительных и грамотрицательных штаммов, включая метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA) и *Pseudomonas aeruginosa*, а Cu-ГА дополнительно оказывает антифунгальное действие в отношении *Candida albicans* [10]. Механизм связан с генерацией активных форм кислорода, нарушением мембранного потенциала и взаимодействием с ДНК микроорганизмов. Важно, что в содопированных системах (например, Zn/Ag-ГА) наблюдается синергизм, позволяющий снизить концентрацию каждого иона и избежать цитотоксичности для остеобластов.

Исследования *in vitro* свидетельствуют, что ионная модификация ГА представляет собой мощный инструмент управления ключевыми регенеративными процессами: от остеогенеза до ангиогенеза и инфекционного контроля. При этом строгий контроль концентраций допантов, предпочтительно в составе многокомпонентных систем, — обязательное условие для увеличения терапевтических эффектов при минимизации цитотоксических рисков.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VIVO* И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Доклинические испытания на животных моделях и ограниченные клинические исследования подтверждают, что ионное замещение ГА существенно улучшает регенеративные исходы по сравнению со стехиометрическим ГА. Ниже обобщены ключевые результаты, сгруппированные по клинко-нозологическому принципу.

Костно-пластическая хирургия. Замещение сегментарных дефектов критического размера является «золотым стандартом» оценки osteoconductive и osteoinductive свойств костно-пластических материалов. На моделях дефектов свода черепа и бедренной кости у крыс и кроликов Sr-ГА и Si-ГА демонстрируют статистически значимое превосходство над немодифицированным ГА по объему новообразованной кости и срокам остеоинтеграции [54]. Гистоморфометрический анализ подтверждает формирование зрелой пластинчатой кости с упорядоченными коллагеновыми волокнами и выраженной васкуляризацией в группах с модифицированными имплантатами. Si-ГА отличается особенно ранней активацией

остеобластов на границе кость–имплантат уже к 4-й неделе, что связывают с повышенной адсорбцией эндогенных факторов роста на отрицательно заряженной силикатной поверхности. Sr-ГА, в свою очередь, обеспечивает более длительный анаболический эффект, что делает его предпочтительным для крупных дефектов в условиях замедленной регенерации.

Профилактика и лечение перипротезной инфекции. Инфекционные осложнения остаются одной из ведущих причин ревизионного эндопротезирования. Костные цементы и гранулы на основе Ag-, Cu- и Zn-ГА способны предотвращать бактериальную колонизацию *in vivo*. На модели остеомиелита большеберцовой кости у кроликов (инокуляция *S. aureus*) имплантация Ag-ГА (1,5 мол.%) снижала бактериальную инфекцию на 3–4 порядка и полностью предотвращала формирование биопленки на поверхности имплантата, в отличие от чистого ГА, где биопленка отмечена в 90% случаев. Cu-ГА (0,8 мол.%) также показал эффективность, причем его преимущество состоит в дополнительной стимуляции ангиогенеза в перипротезной зоне [26]. Содопированные системы (Zn/Ag-ГА) обеспечивают синергичный антибактериальный эффект с минимизацией цитотоксичности для остеогенных клеток, что подтверждено гистологически отсутствием некроза окружающих тканей.

Стоматология. В стоматологической практике особый интерес представляют F-ГА и Mg-ГА. F-ГА, внедренный в композитные пломбировочные материалы или покрытия для зубных имплантатов, формирует на поверхности слой фторапатита, обладающий значительно более высокой кислотоустойчивостью, чем эмаль и стехиометрический ГА, что эффективно предотвращает вторичный кариес [55].

Покрывтия на металлических имплантатах. Модифицированные ГА-покрытия на титановых и кобальт-хромовых имплантатах наносят преимущественно методами плазменного напыления, микродугового оксидирования и золь-гель-осаждения [56]. При микродуговом оксидировании формируют пористые слои, легированные Zn и Sr *in situ*, что улучшает механическую интерлокацию и создает градиент терапевтических ионов. Клинически значимо уменьшение времени достижения вторичной стабильности имплантатов с 8–12 до 4–6 недель [57].

Системы доставки лекарств. Замещенный ГА служит эффективным носителем для контролируемого высвобождения лекарственных средств, причем ионный допант усиливает терапевтический синергизм. Например, пористые гранулы Sr-ГА, импрегнированные антибиотиком ванкомицином, обеспечивают двухфазное высвобождение: ранний бактерицидный пик и поддерживающую концентрацию в течение 21 дня, что в модели инфицированного костного дефекта у крыс позволило одновременно подавить инфекцию и стимулировать регенерацию [58]. Лекарственное средство может оставаться на композитном носителе на основе ГА, а затем постепенно высвобождаться по мере деградации биополимера, способствуя абсорбции лекарственных препаратов и повышая эффективность лечения опухолей. Лекарственные носители на основе ГА подходят для систем доставки лекарственных средств (сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная системы, система крови, иммунная система и т.д.). Таким образом, модифицированный ГА трансформируется из пассивных скаффолдов в активные платформы тераностики, где носитель, ионный допант, и лекарство действуют синергично.

БИОМИМЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД: МОДЕЛИРОВАНИЕ СОСТАВА И СТРУКТУРЫ КОСТИ

Фундаментальным отличием синтетического гидроксиапатита от минеральной фазы костной ткани является не стехиометрия, а его многокомпонентный, дефектный и динамически изменяющийся состав. Природный биологический ГА представляет собой карбонированный, кальций-дефицитный, нанокристаллический фосфат кальция с широким спектром изоморфных примесей, содержание которых зависит от возраста, диеты, гормонального статуса и стадии ремоделирования кости [2–4]. Это понимание легло в основу биомиметической стратегии — создания «идеального имплантата», который не только заполняет дефект, но и активно участвует в клеточной сигнализации, имитируя ионный пул резорбируемой нативной кости.

Ионный состав нативной кости: эталон для модифицирования. Костный минерал содержит около 4–8 мас.% карбонат-ионов (CO_3^{2-}), преимущественно замещающих фосфатные группы (B-тип), что придает кристаллам повы-

шенную растворимость и химическую активность [2–3]. Катионный состав представлен Na^+ (0,5–0,8 мас.%), Mg^{2+} (0,5–1,5 мас.%), K^+ (0,03–0,07 мас.%), а также микроэлементами Sr^{2+} , Zn^{2+} , Si^{4+} , Cu^{2+} и Mn^{2+} в следовых количествах (от 10^{-3} до 10^{-1} мас.%) [18]. Костный минерал не статичен: с возрастом уменьшается доля карбоната и магния, повышается кристалличность и происходит обеднение микроэлементами (Zn , Mn), что коррелирует со снижением регенеративного потенциала и увеличением хрупкости. Таким образом, «идеальный имплантат» должен воспроизводить состав молодой, метаболически активной кости с высокой степенью карбонирования и содержанием лабильных ионов-стимуляторов.

Концепция многокомпонентного содопирования. Введения одного катиона или аниона недостаточно для воссоздания сложного биомиметического сигнала. Стратегия содопирования предполагает одновременное допирование ГА несколькими ионами, выполняющими взаимодополняющие функции и компенсирующими зарядовый дисбаланс [8]. Классическая пара, моделирующая состав кости, — $\text{Na}^+/\text{CO}_3^{2-}$ -ГА: ионы Na^+ , входя в позиции Ca^{2+} , компенсируют заряд карбонат-ионов в фосфатных узлах и одновременно повышают растворимость, а карбонат имитирует кислотную чувствительность нативной кости. Более сложные системы, например, $\text{Mg}^{2+}/\text{Sr}^{2+}/\text{CO}_3^{2-}$ или $\text{Sr}^{2+}/\text{Mg}^{2+}/\text{Zn}^{2+}/\text{SiO}_4^{4-}$, воспроизводят динамику ионного обмена в резорбционной области: Mg^{2+} ускоряет начальную деградацию имплантата и стимулирует адгезию остеобластов, Sr^{2+} в среднесрочной перспективе подавляет остеокласты и активирует остеогенез, Zn^{2+} обеспечивает антимикробный фон, а силикат-ионы поддерживают минерализацию и адсорбцию факторов роста. Особый интерес вызывают биомиметические системы с переменным профилем высвобождения. В отличие от равномерного допирования, создаются градиентные структуры, в которых наружные слои обогащены быстро резорбируемыми ионами (Mg^{2+} , CO_3^{2-}), а внутренние — долгоживущими терапевтическими ионами (Sr^{2+} , Zn^{2+}), что имитирует каскадную передачу сигналов при ремоделировании кости. Такие системы последовательно активируют ангиогенез, хемотаксис стволовых клеток и остеогенную дифференцировку в экспериментах *in vivo* [25].

Биомиметический дизайн модифицированного ГА — это не копирование усредненного

элементного состава, а образование динамической, структурно и химически неоднородной системы, способной поэтапно высвобождать терапевтические ионы, синхронизируя активность остеобластов, остеокластов, эндотелиальных и иммунных клеток в процессе регенерации. Конечная цель — создание имплантата, который не просто замещает утраченную ткань, а функционирует как «активный орган», в реальном времени регулируя клеточную активность в процессе регенерации.

ПРОБЛЕМЫ, ОГРАНИЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на лавинообразный рост числа публикаций и очевидный прогресс в создании биомиметических материалов, переход от лабораторных прототипов замещенного ГА к широкому клиническому внедрению сдерживается рядом фундаментальных и технологических проблем.

Термическая стабильность и сохранение допантов при спекании. Значительную часть костно-пластических материалов необходимо подвергать высокотемпературной обработке для получения керамических гранул, блоков или покрытий с необходимыми механическими свойствами. Однако именно стадия спекания (обычно 800–1300 °C) критична для многих замещенных ГА. Mg- и C-ГА при нагреве выше 700–800 °C претерпевают термическое разложение с выделением CO_2 , потерей допанта и образованием побочных фаз (β -трикальцийфосфат, оксид кальция), что непредсказуемо меняет резорбтивность и биосовместимость конечного продукта. Si-ГА также склонен к деградации при высоких температурах: избыточное вхождение кремния индуцирует аморфизацию и потерю структурной целостности [16]. Решением проблемы видится переход к низкотемпературным методам (холодное спекание, искровое плазменное спекание при пониженных температурах), а также разработка самоотверждаемых цементов на основе замещенных апатитов, вообще исключающих спекание.

Контроль кинетики высвобождения ионов. Профиль высвобождения терапевтических ионов из модифицированного ГА зачастую характеризуется так называемым взрывным эффектом (*burst release*): до 40–60% допанта элюирует в течение первых 24–72 ч, что может вызывать локальные цитотоксические пики и не обеспечи-

вает долгосрочного терапевтического действия [59]. Для ионов с узким концентрационным терапевтическим диапазоном (Cu^{2+} , Co^{2+} , Ag^{+}) это особенно критично. Механизм burst release связан с быстрой диссоциацией поверхностно-адсорбированных и слабо связанных ионов на наноструктурной поверхности [10]. Проблема усугубляется отсутствием стандартизованных протоколов оценки элюции *in vitro*, что делает трудносопоставимыми результаты разных лабораторий. Перспективные стратегии включают создание барьерных покрытий, градиентное легирование и инкапсулирование допантов в матрицу ГА через контролируемую кристаллизацию, что позволяет перейти к кинетике нулевого порядка [59].

Трансляционное расхождение между моделями *in vitro* и условиями *in vivo*. Стандартные клеточные тесты проводят в статических условиях при постоянном pH и с однократной сменой среды, что не воспроизводит динамического микроокружения костного дефекта [43]. В реальных условиях *in vivo* имплантат подвергается циклическим механическим нагрузкам, воздействию ферментов, переменного pH (от физиологического 7,4 до 4,5 в зоне резорбции остеокластов) и многокомпонентной воспалительной среды. Многие материалы, оказывающие превосходный остеогенный эффект *in vitro*, не подтверждают его в животных моделях из-за инактивации высвобождаемых ионов белками плазмы или быстрой элиминации. Для сокращения этого разрыва предлагаются микрофлюидные чипы и биореакторы, воссоздающие гемодинамику и пролиферацию остеобластов, остеокластов и эндотелия [43].

Отсутствие стандартизации токсичности длительного воздействия наночастиц. Многие замещенные ГА используют в наноразмерной форме для повышения биоактивности. Не определены предельно допустимые концентрации допантов в органах-мишенях (печень, почки, селезенка) после резорбции имплантата, особенно для ионов с потенциальной кумулятивной токсичностью (лантаниды, серебро, кобальт) [41]. Отсутствует стандартизация методов оценки размера, дзета-потенциала и растворимости наночастиц в биологических средах, что делает невозможным сравнительный анализ данных. Решением может стать разработка международных стандартов (ISO, ASTM)

на доклинические испытания модифицированного ГА.

Будущие задачи и новые горизонты. Несмотря на перечисленные сложности, область развивается по нескольким прорывным направлениям. Во-первых, хеометрику начинают применять для предсказания биологического ответа на мультиионные комбинации, что позволит сузить экспериментальное пространство и ускорить поиск оптимальных составов. Во-вторых, 3D-печать персонализированных скаффолдов с воксельным управлением составом позволяет создавать градиентные имплантаты, точно повторяющие анатомию дефекта и обеспечивающие пространственно-временное высвобождение ионов, имитирующее стадийность остеогенеза и ангиогенеза. В-третьих, разрабатываются «умные» материалы, реагирующие на pH или температуру воспалительного очага: например, Zn- или Ag-ГА, минимально высвобождающие ионы при физиологическом pH, но резко усиливающие элюцию в кислой среде бактериального микроокружения, что обеспечивает антимикробную защиту [60]. Совокупность этих инноваций нацелена на преодоление существующих ограничений и создание регенеративного инструмента персонализированной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной научной литературы свидетельствует, что модифицирование ГА путем ионного замещения является гибким инструментом управления физико-химическими, механическими и биологическими свойствами костно-пластических материалов. Кристалло-химическая пластичность структуры гидроксипатита, обусловленная двумя неэквивалентными кальциевыми позициями, туннельным гидроксильным каналом и развитой системой компенсации заряда, позволяет вводить в решетку различные катионы (Mg^{2+} , Sr^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{+}) и анионы (CO_3^{2-} , SiO_4^{4-} , F^{-} , Cl^{-}), каждый из которых придает материалу специфическую функциональность. Экспериментальные данные *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что целенаправленное допирование способно радикально повысить биорезорбцию (Mg-, CO_3 -ГА), придать выраженные остеоиндуктивные (Sr-ГА, Si-ГА), антимикробные (Ag-, Cu-, Zn-ГА) и ангиогенные (Cu-, Co-ГА) свойства, а также обе-

спечить возможность визуализации имплантата (Gd-, Eu-ГА).

Клинический потенциал замещенного ГА подтвержден в костно-пластической хирургии, стоматологии, лечении остеопороза и в составе покрытий металлических имплантатов. Вместе с тем остается ряд нерешенных проблем: низкая термическая стабильность ряда замещенных ГА, трудно контролируемая кинетика высвобождения ионов, отсутствие стандартизованных протоколов оценки хронической токсичности наночастиц и выраженный трансляционный разрыв между упрощенными моделями *in vitro* и сложной биологической средой *in vivo*.

Модифицированный ГА окончательно эволюционирует из инертного остеокондуктивного наполнителя в активную терапевтическую матрицу, способную не просто замещать костный дефект, но направленно управлять ключевыми этапами регенерации — ангиогенезом, остеогенезом и локальным антимикробным действием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.С. Гигилев — разработка концепции, подготовка чернового и окончательного текста, редактирование; Н.М. Коротченко — разработка концепции, подготовка окончательного текста, рецензирование.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. A.S. Gigilev — conceptualization, preparation of the draft and final text, editing; N.M. Korotchenko — conceptualization, preparation of the final text, reviewing.

All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Generative AI. No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang W., Yeung K.W.K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: a review. *Bioact Mater.* 2017;2(4):224–247. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007>.
2. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates in nature, biology and medicine. *Materials.* 2009;2(2):399–498. <https://doi.org/10.3390/ma2020399>.
3. LeGeros R.Z. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev.* 2008;108(11):4742–4753. <https://doi.org/10.1021/cr800427g>.
4. Lu J., Yu H., Chen C. Biological properties of calcium phosphate biomaterials for bone repair: a review. *RSC Adv.* 2018;8(4):2015–2033. <https://doi.org/10.1039/C7RA11278E>.
5. Tite T., Popa A.C., Balescu L.M., Bogdan I.M., Pasuk I., Ferreira J.M.F., Stan G.E. Cationic substitutions in hydroxyapatite: current status of the derived biofunctional effects and their in vitro interrogation. *Materials.* 2018;11(11):2081. <https://doi.org/10.3390/ma11112081>.
6. Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: a review. *Ceram Int.* 2015;41(8):9203–9231. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.316>.
7. Bigi A., Boanini E., Gazzano M. Ion substitution in biological and synthetic apatites. In: Aparicio C., Ginebra M.P., editors. *Biomaterialization and biomaterials*. Cambridge: Woodhead Publishing; 2016. P. 235–265. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-338-6.00008-9>.
8. Graziani G., Boi M., Bianchi M. A review on ionic substitutions in hydroxyapatite thin films: towards complete biomimeticism. *Coatings.* 2018;8(8):269. <https://doi.org/10.3390/coatings8080269>.
9. Frasnelli M., Cristofaro F., Sglavo V.M., Dirè S., Callone E., Ceccato R. et al. Synthesis and characterization of strontium-substituted hydroxyapatite nanoparticles for bone regeneration. *Mater Sci Eng C.* 2017;71:653–662. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.047>.
10. Kolmas J., Groszyk E., Kwiatkowska-Różycka D. Substituted hydroxyapatites with antibacterial properties. *Biomed Res Int.* 2014;2014:178123. <https://doi.org/10.1155/2014/178123>.



11. Elliott J.C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. Amsterdam: Elsevier; 1994. 389 p. (Studies in Inorganic Chemistry; vol. 18).
12. Uskoković V. The role of hydroxyl channel in defining selected physicochemical peculiarities exhibited by hydroxyapatite. *RSC Adv.* 2015;5(46):36614–36633. <https://doi.org/10.1039/C4RA17180B>.
13. Terra J., Dourado E.R., Eon J.G., Ellis D.E., Gonzalez G., Rossi A.M. The structure of strontium-doped hydroxyapatite: an experimental and theoretical study. *Phys Chem Chem Phys.* 2009;11(3):568–577. <https://doi.org/10.1039/B802841A>.
14. Gibson I.R., Best S.M., Bonfield W. Chemical characterization of silicon-substituted hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res.* 1999;44(4):422–428.
15. Eslami H., Tahriri M., Moztarzadeh F., Bader R. Nanostructured hydroxyapatite for biomedical applications: from powder to bioceramic. *J Korean Ceram Soc.* 2018;55(6):597–607.
16. Wopenka B., Pasteris J.D. A mineralogical perspective on the apatite in bone. *Mater Sci Eng C.* 2005;25(2):131–143. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2005.01.008>.
17. Matsunaga K., Murata H., Mizoguchi T., Nakahira A. Mechanism of incorporation of zinc into hydroxyapatite. *Acta Biomater.* 2010;6(6):2289–2293. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.11.029>.
18. Habibovic P., Barralet J.E. Bioinorganics and biomaterials: bone repair. *Acta Biomater.* 2011;7(8):3013–3026. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.03.027>.
19. Cawthray J.F., Creagh A.L., Haynes C.A., Wasylishen R.E. Ion exchange in hydroxyapatite with lanthanides. *Inorg Chem.* 2015;54(4):1440–1445. <https://doi.org/10.1021/ic502425e>.
20. Sadat-Shojai M., Khorasani M.T., Dinpanah-Khoshdargi E., Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomater.* 2013;9(8):7591–7621. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.012>.
21. Kannan S., Ventura J.M.G., Lemos A.F., Barba A., Ferreira J.M.F. Effect of sodium addition on the preparation of hydroxyapatites and biphasic ceramics. *Ceram Int.* 2008;34(1):7–13. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2006.07.007>.
22. Keikhosravani P., Maleki-Ghaleh H., Kahaie Khosrowshahi A., Bodaghi M., Dargahi Z., Kavanlouei M. et al. Bioactivity and antibacterial behaviors of nanostructured lithium-doped hydroxyapatite for bone scaffold application. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9214. <https://doi.org/10.3390/ijms22179214>.
23. Shepherd D.V., Kauppinen K., Brooks R.A., Best S.M. An in vitro study into the effect of zinc substituted hydroxyapatite on osteoclast number and activity. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(11):4136–4145. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35089>.
24. Гигилев А.С., Коротченко Н.М. Изучение физико-химических свойств и биоактивности стронций-модифицированного гидроксиапатита, полученного в условиях микроволнового воздействия. *Журнал Сибирского федерального университета. Химия.* 2026;19(1):128–137.
25. Wu C., Zhou Y., Fan W., Han P., Chang J., Yuen J. et al. Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity. *Biomaterials.* 2013;34(2):422–433. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.09.066>.
26. Miola M., Brovarone C.V., Maina G. et al. In vitro study of manganese-doped bioactive glasses for bone regeneration. *Mater Sci Eng C.* 2014;38:107–118. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.01.045>.
27. Iannotti V., Adamiano A., Ausanio G. et al. Fe-doping-induced magnetism in nano-hydroxyapatites. *Inorg Chem.* 2017;56(8):4446–4458. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b03143>.
28. Kurtuldu F., Mutlu N., Michálek M. et al. Cerium and gallium containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for bone regeneration: bioactivity, biocompatibility and antibacterial activity. *Mater Sci Eng C.* 2021;124:112050. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112050>.
29. Neacsu I.A., Stoica E.A., Vasile B.S., Andronescu E. Luminescent hydroxyapatite doped with rare earth elements for biomedical applications. *Nanomaterials.* 2019;9(2):239. <https://doi.org/10.3390/nano9020239>.
30. Rial R., González-Durruthy M., Liu Z., Ruso J.M. Advanced materials based on nanosized hydroxyapatite. *Molecules.* 2021;26(11):3190. <https://doi.org/10.3390/molecules26113190>.
31. Kannan S., Lemos A.F., Barba A., Ferreira J.M.F. Synthesis and mechanical behaviour of chlorapatite and chlorapatite/β-TCP composites. *J Eur Ceram Soc.* 2007;27(5):2287–2294. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2006.07.004>.
32. Porter A.E., Patel N., Skepper J.N., Best S.M., Bonfield W. Comparison of in vivo dissolution processes in hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite bioceramics. *Biomaterials.* 2003;24(25):4609–4620. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00355-7](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00355-7).
33. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based bioceramics. *Materials.* 2013;6(9):3840–3942. <https://doi.org/10.3390/ma6093840>.
34. Гигилев А.С. Получение гидроксиапатита в условиях микроволнового гидротермального синтеза и изучение его свойств. *МНСК-2017: Химия.* Новосибирск; 2017. С. 95.
35. Халугарова К.Н., Мараева Е.В. Современные методы получения и особенности применения гидроксиапатита. *Наука настоящего и будущего.* 2019;(3):144–148.

36. Fathi M.H., Zahrani E.M. Mechanical alloying synthesis and bioactivity evaluation of nanocrystalline fluoridated hydroxyapatite. *J Cryst Growth*. 2009;311(5):1392–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2008.11.100>.
37. Булина Н.В., Чайкина М.В. Механохимия гидроксипатита и его замещенных форм. *Химия в интересах устойчивого развития*. 2024;32(5):583–598. <https://doi.org/10.15372/khur2024591>.
38. Pu'ad N.A.S.M., Koshy P., Abdullah H.Z., Idris M. Syntheses of hydroxyapatite from natural sources. *Helvion*. 2019;5(5):e01754. <https://doi.org/10.1016/j.helivion.2019.e01754>.
39. Gomes S., Nedelec J.M., Renaudin G. On the effect of temperature on the insertion of zinc into hydroxyapatite. *Acta Biomater*. 2012;8(3):1180–1189. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.12.003>.
40. Drouet C., Aufray M., Rollin S., Vandecandelaere N. Nanocrystalline apatites: The fundamental role of water. *Am Mineral*. 2018;103(4):550–564. <https://doi.org/10.2138/am-2018-6415>.
41. De Lama-Odría M.C., Valle L.J., Puiggali J. Lanthanides-substituted hydroxyapatite for biomedical applications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3446. <https://doi.org/10.3390/ijms24043446>.
42. Eslami H., Solati-Hashjin M., Tahriri M. The comparison of powder characteristics and physicochemical, mechanical and biological properties between nanostructure ceramics of hydroxyapatite and fluoridated hydroxyapatite. *Mater Sci Eng C*. 2009;29(4):1387–1398. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2008.10.033>.
43. Rahmati M., Silva E.A., Reseland J.E., Heyward C. Biological responses to physicochemical properties of biomaterial surface. *Chem Soc Rev*. 2020;49(15):5178–5224. <https://doi.org/10.1039/D0CS00103A>.
44. Dorozhkin S.V. Functionalized calcium orthophosphates (CaPO₄) and their biomedical applications. *J Mater Chem B*. 2019;7(47):7471–7489. <https://doi.org/10.1039/C9TB01976F>.
45. Suchanek W.L., Byrappa K., Shuk P., Riman R.E., Janas V.F., TenHuisen K.S. Preparation of magnesium-substituted hydroxyapatite powders by the mechanochemical-hydrothermal method. *Biomaterials*. 2004;25(19):4647–4657. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.12.008>.
46. Kaygili O., Keser S., Kom M., Eroksuz Y., Dorozhkin S.V., Ates T. et al. Strontium substituted hydroxyapatites: synthesis and determination of their structural properties, in vitro and in vivo performance. *Mater Sci Eng C*. 2015;55:538–546. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.05.081>.
47. Lim P.N., Chang L., San Thian E. Development of nano-sized silver-substituted apatite for biomedical applications: a review. *Nanomedicine*. 2015;11(6):1331–1344. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.03.016>.
48. Li K., Cao H., Huang H., Tang S., Wang H., Yang Q. et al. Advances in copper-containing biomaterials for managing bone-related diseases. *Regen Biomater*. 2025;12:rba014. <https://doi.org/10.1093/rb/rba014>.
49. Quinlan E., Partap S., Azevedo M.M. et al. Hypoxia-mimicking bioactive glass/collagen glycosaminoglycan composite scaffolds to enhance angiogenesis and bone repair. *Biomaterials*. 2015;52:358–366. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.006>.
50. Gigilev A.S., Korotchenko N.M., Lariushina A.V., Kozik V.V. Microwave synthesis and study of physicochemical properties of hydroxyapatite modified with silver and zinc ions. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2019;597:1–7. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/597/1/012004>.
51. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):696–702.
52. Коротченко Н.М., Шнайдемиллер А.А., Гигилев А.С. Состав и физико-химические свойства медь-модифицированного гидроксипатита, полученного жидкофазным методом в условиях микроволнового воздействия. *Вестник Томского государственного университета. Химия*. 2022;(26):60–71. <https://doi.org/10.17223/24135542/26/4>.
53. Гигилев А.С., Коротченко Н.М. Исследование антибактериальных свойств цинкмодифицированного гидроксипатита в отношении *E. coli*. *Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине. Сборник научных трудов 6-й Международной конференции*. Санкт-Петербург; 2025. С. 27–30.
54. Chandran S., Xu Z., Ke Q., Yin W., Chen Y., Zhang C., Guo Y. Strontium Hydroxyapatite scaffolds engineered with stem cells aid osteointegration and osteogenesis in osteoporotic sheep model. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;163:346–354. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.12.048>.
55. Ortiz M.I.G., Oliveira S., de Melo Alencaral C., Aguiar F.H.B., Lima D.A.N.L. Remineralizing effect of the association of nano-hydroxyapatite and fluoride in the treatment of initial lesions of the enamel: a systematic review. *J Dent*. 2024;145:104973. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2024.104973>.
56. Kozelskaya A., Dubinenko G., Vorobyev A. et al. Porous CaP coatings formed by combination of plasma electrolytic oxidation and rf magnetron sputtering. *Coatings*. 2020;10(11):1113. <https://doi.org/10.3390/coatings10111113>.
57. Liu L., Ma F., Liu P., Qi Sh., Li W., Zhang K., Chen X. Preparation and antibacterial properties of ZnSr-doped micro-arc oxidation coatings on titanium. *Surf Coat Technol*. 2023;462:129469. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2023.129469>.



58. Lv X.F., Zhou D.M., Sun X.H., Zhao Z. Nano sized hydroxyapatite-poly(lactic acid-vancomycin) in alleviation of chronic osteomyelitis. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1983–1993. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S356257>.
59. Mocanu A., Cadar O., Frangopol P.T., Petean I., Tomoaia G., Paltinean G.A. et al. Ion release from hydroxyapatite and substituted hydroxyapatites in different immersion liquids: in vitro experiments and theoretical modelling study. *R Soc Open Sci.* 2021;8(1):201785. <https://doi.org/10.1098/rsos.201785>.
60. Гигилев А.С., Коротченко Н.М. Физико-химические свойства и антибактериальная активность цинк-модифицированного гидроксиапатита. *Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Естественные науки.* 2026;(3):87–102.
- ## REFERENCES
1. Wang W., Yeung K.W.K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: a review. *Bioact Mater.* 2017;2(4):224–247. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007>.
 2. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates in nature, biology and medicine. *Materials.* 2009;2(2):399–498. <https://doi.org/10.3390/ma2020399>.
 3. LeGeros R.Z. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev.* 2008;108(11):4742–47453. <https://doi.org/10.1021/cr800427g>.
 4. Lu J., Yu H., Chen C. Biological properties of calcium phosphate biomaterials for bone repair: a review. *RSC Adv.* 2018;8(4):2015–2033. <https://doi.org/10.1039/C7RA11278E>.
 5. Tite T., Popa A.C., Balescu L.M., Bogdan I.M., Pasuk I., Ferreira J.M.F., Stan G.E. Cationic substitutions in hydroxyapatite: current status of the derived biofunctional effects and their in vitro interrogation. *Materials.* 2018;11(11):2081. <https://doi.org/10.3390/ma11112081>.
 6. Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: a review. *Ceram Int.* 2015;41(8):9203–9231. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.316>.
 7. Bigi A., Boanini E., Gazzano M. Ion substitution in biological and synthetic apatites. In: Aparicio C., Ginebra M.P., editors. *Biomaterialization and biomaterials*. Cambridge: Woodhead Publishing; 2016. P. 235–265. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-338-6.00008-9>.
 8. Graziani G., Boi M., Bianchi M. A review on ionic substitutions in hydroxyapatite thin films: towards complete biomimetism. *Coatings.* 2018;8(8):269. <https://doi.org/10.3390/coatings8080269>.
 9. Frasnelli M., Cristofaro F., Sglavo V.M., Dirè S., Calzone E., Ceccato R. et al. Synthesis and characterization of strontium-substituted hydroxyapatite nanoparticles for bone regeneration. *Mater Sci Eng C.* 2017;71:653–662. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.047>.
 10. Kolmas J., Groszyk E., Kwiatkowska-Różycka D. Substituted hydroxyapatites with antibacterial properties. *Biomed Res Int.* 2014;2014:178123. <https://doi.org/10.1155/2014/178123>.
 11. Elliott J.C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. Amsterdam: Elsevier; 1994. 389 p. (Studies in Inorganic Chemistry; vol. 18).
 12. Uskoković V. The role of hydroxyl channel in defining selected physicochemical peculiarities exhibited by hydroxyapatite. *RSC Adv.* 2015;5(46):36614–36633. <https://doi.org/10.1039/C4RA17180B>.
 13. Terra J., Dourado E.R., Eon J.G., Ellis D.E., Gonzalez G., Rossi A.M. The structure of strontium-doped hydroxyapatite: an experimental and theoretical study. *Phys Chem Chem Phys.* 2009;11(3):568–577. <https://doi.org/10.1039/B802841A>.
 14. Gibson I.R., Best S.M., Bonfield W. Chemical characterization of silicon-substituted hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res.* 1999;44(4):422–428.
 15. Eslami H., Tahriri M., Moztaaradeh F., Bader R. Nanostructured hydroxyapatite for biomedical applications: from powder to bioceramic. *J Korean Ceram Soc.* 2018;55(6):597–607.
 16. Wopenka B., Pasteris J.D. A mineralogical perspective on the apatite in bone. *Mater Sci Eng C.* 2005;25(2):131–143. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2005.01.008>.
 17. Matsunaga K., Murata H., Mizoguchi T., Nakahira A. Mechanism of incorporation of zinc into hydroxyapatite. *Acta Biomater.* 2010;6(6):2289–2293. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.11.029>.
 18. Habibovic P., Barralet J.E. Bioinorganics and biomaterials: bone repair. *Acta Biomater.* 2011;7(8):3013–3026. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.03.027>.
 19. Cawthray J.F., Creagh A.L., Haynes C.A., Wasylshen R.E. Ion exchange in hydroxyapatite with lanthanides. *Inorg Chem.* 2015;54(4):1440–1445. <https://doi.org/10.1021/ic502425e>.
 20. Sadat-Shojai M., Khorasani M.T., Dinpanah-Khoshdargi E., Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomater.* 2013;9(8):7591–7621. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.012>.
 21. Kannan S., Ventura J.M.G., Lemos A.F., Barba A., Ferreira J.M.F. Effect of sodium addition on the preparation of hydroxyapatites and biphasic ceramics. *Ceram Int.* 2008;34(1):7–13. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2006.07.007>.
 22. Keikhosravi P., Maleki-Ghaleh H., Kahaie Khosrowshahi A., Bodaghi M., Dargahi Z., Kavanlouei M. et al. Bioactivity and antibacterial behaviors of nanostructured lithium-doped hydroxyapatite for bone scaffold application. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9214. <https://doi.org/10.3390/ijms22179214>.

23. Shepherd D.V., Kauppinen K., Brooks R.A., Best S.M. An in vitro study into the effect of zinc substituted hydroxyapatite on osteoclast number and activity. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102(11):4136–4145. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35089>.
24. Gigilev A.S., Korotchenko N.M. Study of physicochemical properties and bioactivity of strontium-modified hydroxyapatite obtained under microwave exposure. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry*. 2026;19(1):128–137. (In Russ.).
25. Wu C., Zhou Y., Fan W., Han P., Chang J., Yuen J. et al. Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity. *Biomaterials*. 2013;34(2):422–433. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.09.066>.
26. Miola M., Brovarone C.V., Maina G. et al. In vitro study of manganese-doped bioactive glasses for bone regeneration. *Mater Sci Eng C*. 2014;38:107–118. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.01.045>.
27. Iannotti V., Adamiano A., Ausanio G. et al. Fe-doping-induced magnetism in nano-hydroxyapatites. *Inorg Chem*. 2017;56(8):4446–4458. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b03143>.
28. Kurtuldu F., Mutlu N., Michálek M. et al. Cerium and gallium containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for bone regeneration: bioactivity, biocompatibility and antibacterial activity. *Mater Sci Eng C*. 2021;124:112050. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112050>.
29. Neacsu I.A., Stoica E.A., Vasile B.S., Androne-scu E. Luminescent hydroxyapatite doped with rare earth elements for biomedical applications. *Nanomaterials*. 2019;9(2):239. <https://doi.org/10.3390/nano9020239>.
30. Rial R., González-Durruthy M., Liu Z., Ruso J.M. Advanced materials based on nanosized hydroxyapatite. *Molecules*. 2021;26(11):3190. <https://doi.org/10.3390/molecules26113190>.
31. Kannan S., Lemos A.F., Barba A., Ferreira J.M.F. Synthesis and mechanical behaviour of chlorapatite and chlorapatite/ β -TCP composites. *J Eur Ceram Soc*. 2007;27(5):2287–2294. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2006.07.004>.
32. Porter A.E., Patel N., Skepper J.N., Best S.M., Bonfield W. Comparison of in vivo dissolution processes in hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite bioceramics. *Biomaterials*. 2003;24(25):4609–4620. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00355-7](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00355-7).
33. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based bioceramics. *Materials*. 2013;6(9):3840–3942. <https://doi.org/10.3390/ma6093840>.
34. Gigilev A.S. Obtaining hydroxyapatite under microwave hydrothermal synthesis and study of its properties. In: MNSC-2017: Chemistry: abstract. Novosibirsk; 2017. P. 95. (In Russ.).
35. Khalugarova K.N., Maraeva E.V. Modern methods of obtaining and features of the use of hydroxyapatite. *Nauka nastoyashchego i budushchego*. 2019;(3):144–148. (In Russ.).
36. Fathi M.H., Zahrani E.M. Mechanical alloying synthesis and bioactivity evaluation of nanocrystalline fluoridated hydroxyapatite. *J Cryst Growth*. 2009;311(5):1392–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2008.11.100>.
37. Bulina N.V., Chaikina M.V. Mechanochemistry of hydroxyapatite and its substituted forms. *Chemistry for Sustainable Development*. 2024;32(5):583–598. (In Russ.). <https://doi.org/10.15372/khur2024591>.
38. Pu'ad N.A.S.M., Koshy P., Abdullah H.Z., Idris M. Syntheses of hydroxyapatite from natural sources. *Helvion*. 2019;5(5):e01754. <https://doi.org/10.1016/j.helivon.2019.e01588>.
39. Gomes S., Nedelec J.M., Renaudin G. On the effect of temperature on the insertion of zinc into hydroxyapatite. *Acta Biomater*. 2012;8(3):1180–1189. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.12.003>.
40. Drouet C., Aufray M., Rollin S., Vandecandelaere N. Nanocrystalline apatites: The fundamental role of water. *Am Mineral*. 2018;103(4):550–564. <https://doi.org/10.2138/am-2018-6415>.
41. De Lama-Odría M.C., Valle L.J., Puiggali J. Lanthanides-substituted hydroxyapatite for biomedical applications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3446. <https://doi.org/10.3390/ijms24043446>.
42. Eslami H., Solati-Hashjin M., Tahriri M. The comparison of powder characteristics and physicochemical, mechanical and biological properties between nanostructure ceramics of hydroxyapatite and fluoridated hydroxyapatite. *Mater Sci Eng C*. 2009;29(4):1387–1398. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2008.10.033>.
43. Rahmati M., Silva E.A., Reseland J.E., Heyward C. Biological responses to physicochemical properties of biomaterial surface. *Chem Soc Rev*. 2020;49(15):5178–5224. <https://doi.org/10.1039/D0CS00103A>.
44. Dorozhkin S.V. Functionalized calcium orthophosphates (CaPO₄) and their biomedical applications. *J Mater Chem B*. 2019;7(47):7471–7489. <https://doi.org/10.1039/C9TB01976F>.
45. Suchanek W.L., Byrappa K., Shuk P., Riman R.E., Janas V.F., TenHuisen K.S. Preparation of magnesium-substituted hydroxyapatite powders by the mechanochemical-hydrothermal method. *Biomaterials*. 2004;25(19):4647–4657. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.12.008>.
46. Kaygili O., Keser S., Kom M., Eroksuz Y., Dorozhkin S.V., Ates T. et al. Strontium substituted hydroxyapatites: synthesis and determination of their structural properties, in vitro and in vivo performance. *Mater Sci*



- Eng C. 2015;55:538–546. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.05.081>.
47. Lim P.N., Chang L., San Thian E. Development of nano-sized silver-substituted apatite for biomedical applications: a review. *Nanomedicine*. 2015;11(6):1331–1344. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.03.016>.
48. Li K., Cao H., Huang H., Tang S., Wang H., Yang Q. et al. Advances in copper-containing biomaterials for managing bone-related diseases. *Regen Biomater*. 2025;12:rbaf014. <https://doi.org/10.1093/rb/rbaf014>.
49. Quinlan E., Partap S., Azevedo M.M. et al. Hypoxia-mimicking bioactive glass/collagen glycosaminoglycan composite scaffolds to enhance angiogenesis and bone repair. *Biomaterials*. 2015;52:358–366. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.006>.
50. Gigilev A.S., Korotchenko N.M., Lariushina A.V., Kozik V.V. Microwave synthesis and study of physicochemical properties of hydroxyapatite modified with silver and zinc ions. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2019;597:1–7. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/597/1/012004>.
51. Zaitseva E.M., Alekseeva L.I., Nasonov E.L. Pathogenesis of osteoarthritis and rationale for the use of strontium ranelate. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):696–702. (In Russ.).
52. Korotchenko N.M., Shnaidmiller A.A., Gigilev A.S. Composition and physicochemical properties of copper-modified hydroxyapatite obtained by liquid-phase method under microwave exposure. *Tomsk State University Journal of Chemistry*. 2022;(26):60–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17223/24135542/26/4>.
53. Gigilev A.S., Korotchenko N.M. Study of antibacterial properties of zinc-modified hydroxyapatite against *E. coli*. In: Modern achievements of chemical-biological sciences in preventive and clinical medicine: collection of scientific papers of the 6th International Conference. 2025. Saint Petersburg; 2025. P. 27–30. (In Russ.).
54. Chandran S., Xu Z., Ke Q., Yin W., Chen Y., Zhang C., Guo Y. Strontium Hydroxyapatite scaffolds engineered with stem cells aid osteointegration and osteogenesis in osteoporotic sheep model. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;163:346–354. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.12.048>.
55. Ortiz M.I.G., Oliveira S., de Melo Alencaral C., Aguiar F.H.B., Lima D.A.N.L. Remineralizing effect of the association of nano-hydroxyapatite and fluoride in the treatment of initial lesions of the enamel: a systematic review. *J Dent*. 2024;145:104973. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2024.104973>.
56. Kozelskaya A., Dubinenko G., Vorobyev A. et al. Porous CaP coatings formed by combination of plasma electrolytic oxidation and rf magnetron sputtering. *Coatings*. 2020;10(11):1113. <https://doi.org/10.3390/coatings10111113>.
57. Liu L., Ma F., Liu P., Qi Sh., Li W., Zhang K., Chen X. Preparation and antibacterial properties of ZnSr-doped micro-arc oxidation coatings on titanium. *Surf Coat Technol*. 2023;462:129469. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2023.129469>.
58. Lv X.F., Zhou D.M., Sun X.H., Zhao Z. Nano sized hydroxyapatite-poly(lactic acid)-vancomycin in alleviation of chronic osteomyelitis. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:1983–1993. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S356257>.
59. Mocanu A., Cadar O., Frangopol P.T., Petean I., Tomoaia G., Paltinean G.A. et al. Ion release from hydroxyapatite and substituted hydroxyapatites in different immersion liquids: in vitro experiments and theoretical modelling study. *R Soc Open Sci*. 2021;8(1):201785. <https://doi.org/10.1098/rsos.201785>.
60. Gigilev A.S., Korotchenko N.M. Physicochemical properties and antibacterial activity of zinc-modified hydroxyapatite. *Herald of the Bauman Moscow State Technical University. Series Natural Sciences*. 2026;(3):87–102. (In Russ.).

Об авторах

✉ Александр Сергеевич Гигилев — ассистент, кафедра общей и медицинской химии им. профессора В.В. Хорунжого. E-mail: asgigilev@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1820-0451>; SPIN: 3624-2790.

Наталья Михайловна Коротченко — к.х.н., доцент, кафедра неорганической химии. E-mail: korotch@mail.ru; SPIN: 3393-4356

Authors' info

✉ **Alexandr S. Gigilev** — Assistant, Department of General and Medical Chemistry named after Professor V.V. Khorunzhy. E-mail: asgigilev@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1820-0451>; SPIN: 3624-2790

Natalya M. Korotchenko — Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Dept. of Inorganic Chemistry. E-mail: korotch@mail.ru; SPIN: 3393-4356