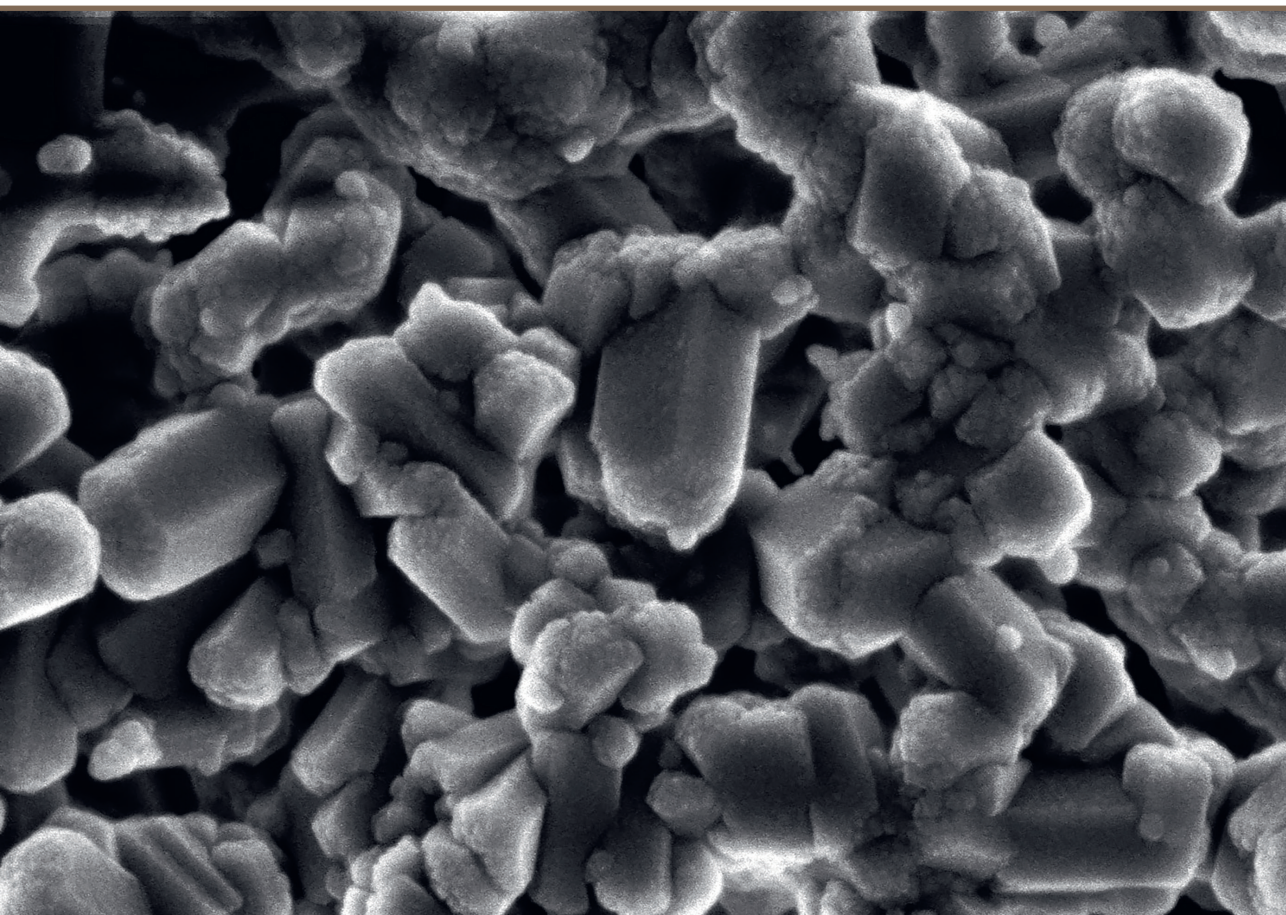


**Marika Ščeglova**

## **GALLIJU SATUROŠI KALCIJA FOSFĀTI**

Promocijas darba kopsavilkums



# RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultāte  
Biomateriālu un bioinženierijas institūts

**Marika Ščeglova**

Doktora studiju programmas “Ķīmija, materiālzinātne un inženierzinātnes” doktorante

## GALLIJU SATUROŠI KALCIJA FOSFĀTI

Promocijas darba kopsavilkums

Zinātniskie vadītāji  
profesors *Dr. sc. ing.*  
JĀNIS LOČS

vadošā pētniece *Dr. sc. ing.*  
LĪGA STĪPNIECE

RTU Izdevniecība  
Rīga 2026

Ščeglova, M. Galliju saturoši kalcija fosfāti. Promocijas darba kopsavilkums. – Rīga: RTU Izdevniecība, 2026. – 38 lpp.

Publicēts saskaņā ar promocijas padomes “RTU P-02” 2026. gada 26.janvāris lēmumu, protokols Nr. 04030- 9.2/3.

Promocijas darba pētījumu atbalstīja Eiropas Savienības pētniecības un inovāciju programma “Apvārsnis 2020”, granta līgumi Nr. 857287 (BBCE), Nr. 952347 (RISEus2), un *EuroNanoMedIII* projekts “NANO piegādes sistēma vienreizējai peri-implanta reģeneratīvajai terapijai” (*ImplantNano*), Nr. ES RTD/2020/19.



Vāka attēla autors Krišjānis Šmits.

<https://doi.org/10.7250/9789934372742>

ISBN 978-9934-37-274-2 (pdf)

## PATEICĪBA

Sirsnīga pateicība manai ģimenei – vīram Artemijam – par to, ka ticēja man vairāk nekā es pati sev, par atbalstu, iedrošinājumu un diskusijām ārpus darba laika! Esmu ārkārtīgi pateicīga, ka varu dalīties šajā ceļojumā un sasniegumos kopā ar viņu. Paldies manai lielākajai dāvanai un motivatoram dēlam Adrianam, manai mammai Gaļinai, vīramātei Jeļenai, manām māsīcām Arīnai, Sofijai un Marijai par ticību maniem spēkiem un par to, ka esat kopā ar mani!

Sirsnīgs paldies manai draudzenei Kristīnei par atbalstu, iedrošinājumu un centieniem izprast to, ko daru, par “grūdieniem” brīžos, kad vēlējos padoties!

Milzīgs paldies Renātam, lieliskam studentam, par viņa centību un atsaucību, kā arī par to, ka viņš bija man līdzās laboratorijā.

Maniem cienījamiem kolēģiem BBI par iedvesmojošiem stāstiem un auglīgām zinātniskām diskusijām un viņu ieguldījumu šī darba tapšanā. Turklāt vēlos sirsnīgi pateikties *Ph. D.* Nikola Dobelinam par vērtīgo sadarbību un dalīšanos ar mani savās zināšanās!

Lielākā pateicība maniem darba vadītājiem – vadošai pētniecei *Dr. sc. ing.* Līgai Stīpniecei par atbalstu un zinātniskajām idejām un profesoram *Dr. sc. ing.* Jānim Ločam par mentoringu un sniegtajām zināšanām!

Nobeigumā vēlos izteikt atzinību sev par to, ka nepadevos, pārvarēju bailes, izaicinājumus un šaubas. Šis darbs apliecina ne tikai zinātnisko grādu, bet arī izturību un nelokāmu apņemšanos gūt panākumus.

“Nav no kā baidīties, jo Tu nevari izgāzties - Tu vari tikai mācīties, augt un kļūt labāks nekā jebkad agrāk.”

**Hals Elrods**

# PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2026. gada 24. aprīlī Rīgas Tehniskās universitātes Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultātē, Paula Valdena ielā 3/7, 272. auditorijā.

## OFICIĀLIE RECENZENTI

Docente *Dr. sc. ing.* Gerda Gaidukova,  
Rīgas Tehniskā universitāte

Docente *Dr. sc. ing.* Agnese Brangule,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Profesore *Ph. D.* Anna Tampieri,  
Keramikas zinātnes, tehnoloģiju un ilgtspējības institūts, Itālija

## APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājusi šo promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē zinātnes doktora grāda iegūšanai. Promocijas darbs zinātniskā grāda iegūšanai nav iesniegts nevienā citā universitātē.

Marika Ščeglova ..... (paraksts)

Datums: .....

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienotu zinātnisko publikāciju kopa ar kopsavilkumu latviešu un angļu valodā. Tajā ietvertas četras zinātniskas publikācijas. Publikācijas zinātniskajos žurnālos uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, ieskaitot pielikumus, ir 92 lpp.

# SATURS

SAĪSINĀJUMU SARAKSTS.....	6
VISPĀRĪGS PĀRSKATS PAR PROMOCIJAS DARBU .....	7
Ievads .....	7
Literatūras apskats (1. raksts).....	8
Mērķis un uzdevumi.....	10
Aizstāvēšanai izvirzītas tēzes.....	10
Zinātniskā novitāte .....	10
Praktiskā nozīme .....	10
Darba struktūra un apjoms .....	11
Publikācijas un promocijas darba aprobācija .....	11
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	14
GaACP un tā īpašības (2. raksts).....	14
GaHAp un tā īpašības (3. raksts).....	21
GaHAp biokeramika (4. raksts) .....	25
SECINĀJUMI .....	30
ATSAUCES .....	31

## SAĪSINĀJUMU SARAKSTS

*ACP* – amorfais kalcija fosfāts

*BET* – *Brunauer-Emmett-Tellera* metode

*CaP* – kalcija fosfāts

*CDHAp* – kalcija deficītais hidroksilapatīts

DJ – dejonizēts

*DMEM* – *Dulbecco* modificētā *Eagle* barotne

*DSC* – diferenciālā skenēšanas kalorimetrija

*FTIR* – *Fourier* transformācijas infrasarkanā spektroskopija

*GaACP* – galliju saturošs amorfais kalcija fosfāts

*GaCaP* – galliju saturošs kalcija fosfāts

*GaHAp* – galliju saturošs hidroksilapatīts

HAp – hidroksilapatīts

*hTERT BJI* – telomerāzes aktivizēti cilvēka priekšādiņas fibroblasti

*ICDD* – Starptautiskais difrakcijas datu centrs

*OD<sub>x</sub>* – optiskais blīvums (*x* – viļņa garums, pie kura mērīts *OD*, nm)

*PBS* – fosfātu buferšķīdums

*SCI* – zinātniskais citējamības indekss

*SEM/STEM* – skenējošā elektronu mikroskopija/skenējošā caurstarojošā elektronu mikroskopija

*SSA* – īpatnējais virsmas laukums

*TCP* ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) – trikalcija fosfāts ( $\alpha$ ,  $\beta$ )

*TGA* – termogravimetriskā analīze

*TSB* – triptiskais sojas buljons

*XRD* – rentgenstaru difrakcija

# VISPĀRĒJS PĀRSKATS PAR PROMOCIJAS DARBU

## Ievads

Kauls ir kompozītmateriāls ar heterogēnu, anizotropu un hierarhisku struktūru. Tā ārpusšūnas matrica sastāv no organiskām sastāvdaļām (~ 30 %, galvenokārt kolagēna šķiedru masīviem) un neorganiskām sastāvdaļām (~ 70 %, ko galvenokārt veido nestehiometrisks hidroksilapatīts (HAp) jeb bioloģiskā apatīta nanokristāli, kas izvietoti kolagēna šķiedrās) [1]–[4]. Bioloģiskā apatīta veidošanās ceļi joprojām nav skaidri. Viena no galvenajām hipotēzēm piedāvā, ka process sākas ar amorfā kalcija fosfāta (*ACP*) *Posner* klasteriem, kas pārveidojas par zema kristāliskuma apatītu [5]–[7]. Kauls spēj pats atjaunoties. Proti, kad kauls tiek bojāts, tas var dabiski atjaunoties, pateicoties osteoklastu, osteoblastu un osteocītu saskaņotai darbībai. Tomēr kritisko izmēru defektiem (> 2 cm [8]) nepieciešama papildu ārstēšana. Turklāt sarežģītas traumas, hroniskas slimības, piemēram, osteoporoze un diabēts, var kavēt dzīšanas procesu.

Reģeneratīva medicīna un kaulaudu inženierija piedāvā daudzsološu pieeju, lai uzlabotu audu dabisku dzīšanu vai aizstātu bojātus audus, izmantojot biomateriālu implantus un ierīces. Viena no stratēģijām ietver kalcija fosfātu (*CaP*) biomateriālu izmantošanu, kas ir osteokonduktīvi, biosaderīgi un ar augstu osteointegrācijas spēju [9]. Turklāt *CaP* biokeramika var nodrošināt kontrolētu biodegradāciju, balstoties šķīšanas-nogulsnešanās procesā, kas ļauj integrēt un aizstāt implantmateriālu ar jauniem kaulaudiem [10], [11]. To var izgatavot dažādās formās, tostarp pulveru, granulu un pamatņu veidā [12], [13]. Turklāt sastāva, porainības un mehānisko īpašību daudzpusība ļauj to pielāgot konkrētām lietojuma prasībām [14], [15].

HAp ir visplašāk izmantotā *CaP* fāze biomateriālu jomā, pateicoties tās ķīmiskajai un strukturālajai līdzībai ar dabiskajiem kaulaudiem [16], [17]. Tā ķīmiskā formula ir  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , un *Ca/P* molārā attiecība 1,67 [18]. HAp piemīt augsta termodinamiskā stabilitāte un zema šķīdība ( $pK_{sp}$  117,3 (37 °C temperatūrā)) [19]. No otras puses, *ACP* ir metastabila fāze, ko raksturo tuvais atomu konfiguratīvais sakārtojums ar ķīmisko formulu  $\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (*Ca/P* molārā attiecība 1,5) [20], [21]. Turklāt tas kalpo kā prekursora fāze citu *CaP* nogulsnešanās procesos [21]. *ACP*, salīdzinot ar HAp, piemīt tādas priekšrocības kā augstāka šķīdība un ātrāka rezorbcija, ko nodrošina hidratētais slānis un kristāliskuma neesamība [22], [23].

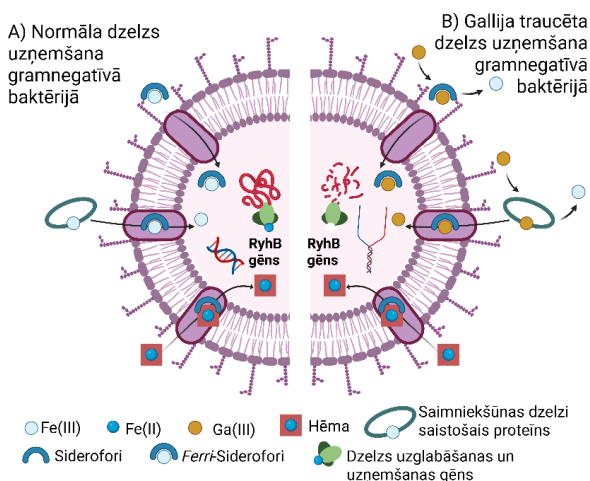
Mūsdienās audu reģenerācija ir kļuvusi paredzamāka, risinot un apmierinot pacientu daudzveidīgās vajadzības, pateicoties biomateriālu jomas attīstībai. Tomēr jebkurš biomateriāls ir pakļauts infekcijas riskam, jo īpašības, kas tos padara piemērotus izmantošanai dzīvos organismos, rada labvēlīgus apstākļus arī baktērijām. Ortopēdiskajās operācijās primārā komplikācija ir ar biomateriāliem saistītas infekcijas, īpaši gūžas un ceļa locītavas endoprotezēšanā [24]. Piemēram, periprotezētu locītavu infekciju biežums svārstās no 0,7 % līdz 4 %, bet pēc revīzijas operācijas šis rādītājs var pieaugt līdz 20 % [25]–[31]. Dominējošie iesaistītie patogēni ir grampozitīvas baktērijas, no kurām *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) izraisa 33–43 % infekciju un *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) – 17–21 % gadījumu [30], [32], [33]. Gramnegatīvās baktērijas, piemēram, *Pseudomonas aeruginosa*

(*P. aeruginosa*), ir retāk sastopamas un veido aptuveni 6 % gadījumu [34]. Sistemātiska antibiotiku lietošana ir tradicionāla pieeja ar biomateriāliem saistītu infekciju ārstēšanai. Tomēr tā bieži vien izraisa sistēmisku toksicitāti, zemu zāļu koncentrāciju mērķa vietā un veicina antibiotiku rezistences attīstību, it īpaši *P. aeruginosa* gadījumā. Līdz ar to antibiotikas nav efektīvas pret bioplēvēm, kas ir galvenais implantu atteices cēlonis [33].

Pirms antibiotiku atklāšanas kā antibakteriālos līdzekļus izmantoja dažādus metālus un to jonus [35], [36]. Tas pavēris ceļu modernām stratēģijām, tostarp biomateriālu modificēšanai ar metālu joniem, lai nodrošinātu ilgstošu lokālu jonu izdalīšanos, uzrādot antibakteriālu iedarbību defekta vietā [37]. Šādām modifikācijām parasti izmanto tādu metālu kā sudraba ( $\text{Ag}^+$ ), cinka ( $\text{Zn}^{2+}$ ), stroncija ( $\text{Sr}^{2+}$ ), nātrija ( $\text{Na}^+$ ) un vara ( $\text{Cu}^{2+}$ ) jonus, kas ir uzrādījuši antibakteriālu iedarbību pret dažādiem patogēniem [38]. Turklāt metālu joniem, piemēram, kalcijam ( $\text{Ca}^{2+}$ ), dzelzij ( $\text{Fe}^{2+}$ ), magnijam ( $\text{Mg}^{2+}$ ) un mangānam ( $\text{Mn}^{2+}$ ), ir būtiska nozīme baktēriju proteīnu metabolismā un vispārējās fizioloģiskajās funkcijās [39], [40].

## Literatūras apskats (1. raksts)

Gallijs (Ga) un tā savienojumi tiek pētīti kopš pagājušā gadsimta 70. gadiem, un pēdējā laikā par tiem kā par terapeitiskiem līdzekļiem ir pastiprināta interese antibakteriālo [41], [42], pretvēža [43] un pretiekaisuma [44] īpašību dēļ. Atšķirībā no parastajām antibiotikām  $\text{Ga}^{3+}$  joni var iedarboties uz audzējiem un infekcijām, neizraisot rezistenci [45].  $\text{Ga}^{3+}$  joni ir pierādījuši antibakteriālo efektivitāti gan pret grampozitīvām, gan gramnegatīvām baktērijām, galvenokārt pateicoties to spējai imitēt  $\text{Fe}^{3+}$  jonus baktēriju metabolismā (1. att.) [46], [47]. Šī “Trojas zirga” stratēģija ietver  $\text{Ga}^{3+}$  “kļūdainu” iekļaušanos no dzelzs atkarīgos baktēriju procesos, piemēram, transferīna, hemu saturošo proteīnos un sideroforos [48]–[50]. Rezultātā tiek traucēta baktēriju vielmaiņa, kas izraisa DNS sintēzes, elpošanas un oksidatīvā stresa reakcijas traucējumus.



**1. att.** A – gramnegatīvas baktērijas metabolisms normālos apstākļos, uzņemot  $\text{Fe}^{3+}$  jonus; B – traucēts gramnegatīvas baktērijas metabolisms, uzņemot  $\text{Ga}^{3+}$  jonus (adaptēts no [51], izveidots ar *Biorender.com*) [52].

Lai piegādātu Ga jonus tieši ķirurģiskajā vietā, ir nepieciešams piemērots nesējs. Attiecīgi, Ga saturoši *CaP* (*GaCaP*) var kalpot kā kontrolētas piegādes sistēmas lokalizētai terapeitiskai iedarbībai. No plašā *CaP* klāsta tikai daži pārstāvji ir modificēti ar Ga, t. i., *ACP*, *HAp* un  $\beta$ -trikalcija fosfāts ( $\beta$ -*TCP*).

Līdz šim tikai vienā pētījumā dokumentēts Ga saturošs *ACP* (*GaACP*), kas iegūts ar solagēla metodi un uzrādīja uzlabotu antibakteriālu aktivitāti pret *P. aeruginosa*, palielinoties ( $\text{Ca} + \text{Ga}$ )/*P* molārajai attiecībai [53]. Tomēr šajā pētījumā nebija pētīta *GaACP* stabilitāte un antibakteriālā aktivitāte pret citām baktēriju sugām. Zinātniskajā literatūrā ir aprakstīti vairāki pētījumi par Ga saturošu *HAp* (*GaHAp*). Parasti, izmantojot dažādas sintēzes metodes, iegūts zema kristāliskuma *HAp* ar Ga saturu no 0,33 masas% līdz 13 masas%. Ir ziņots, ka *GaHAp* piemīt antibakteriālas īpašības pret *P. Aeruginosa* un *Pseudomonas fluorescens* (*P. fluorescens*) [54]–[56]. Tomēr esošajā literatūrā nav aplūkota augsttemperatūras *GaHAp* biokeramika, un izpratne par Ga aizvietošanos *HAp* struktūrā joprojām ir ierobežota [53].

No literatūras apskata secināts, ka sintēzes metode un apstrāde būtiski ietekmē  $\text{Ga}^{3+}$  iekļaušanos *CaP* kristāliskajā struktūrā, ietekmējot jonu izdalīšanās profilu un *CaP* bioloģiskās īpašības. Tādējādi promocijas darbā galvenā uzmanība tika pievērsta sistemātisku pētījumu veikšanai par Ga ietekmi uz *CaP* īpašībām, uzsverot pētījumu trūkumu par *GaACP* stabilitāti un *GaHAp* biokeramiku, kas iegūta dažādā saķepināšanas temperatūrā. Promocijas darbā tika novērtēta *GaACP* stabilitāte un antibakteriālās īpašības, pārbaudīta *GaHAp* antibakteriālā aktivitāte un *in vitro* citotoksicitāte, kā arī sagatavota un raksturota augsttemperatūras *GaHAp* biokeramika.

## Mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis bija izpētīt gallija jonu ietekmi uz amorfā kalcija fosfāta un hidroksilapatīta fizikāli ķīmiskajām īpašībām un iegūtā materiāla bioloģiskajām īpašībām *in vitro*. Lai sasniegtu šo mērķi, tika definēti vairāki uzdevumi.

1. Izpētīt gallija ietekmi uz amorfā kalcija fosfāta fizikāli ķīmiskajām īpašībām, termisko stabilitāti, stabilitāti dažādā sastāva ūdens vidē un antibakteriālo aktivitāti.
2. Novērtēt gallija ietekmi uz hidroksilapatīta fizikāli ķīmiskajām īpašībām un noteikt optimālo gallija koncentrāciju, lai piešķirtu hidroksilapatītam antibakteriālās īpašības, neradot toksisku ietekmi uz šūnām.
3. Izpētīt gallija ietekmi uz hidroksilapatīta termisko stabilitāti un noteikt iespējamo gallija pozīciju hidroksilapatīta kristālrežģī pēc saķepināšanas dažādā temperatūrā.

## Aizstāvēšanai izvirzītas tēzes

1. Gallija pievienošana aizkavē amorfā kalcija fosfāta kristalizāciju dažādās ūdens vidēs un termiski inducētu kristalizāciju.
2. Optimāls gallija saturs hidroksilapatītā var nodrošināt līdzsvaru starp antibakteriālo aktivitāti un citosaderību.
3. Gallijs aizstāj kalciju hidroksilapatīta kristālrežģī, izraisot režģa elementāršūnas tilpuma palielināšanos, ietekmējot termisko stabilitāti un fāžu sastāvu dažādā saķepināšanas temperatūrā.

## Zinātniskā novitāte

Zinātniskā novitāte tika atzīta vairākos aspektos.

1. Pirmo reizi pētīta gallija ietekme uz amorfā kalcija fosfāta stabilitāti dažādās ūdens vidēs.
2. Pētīta galliju saturoša amorfā kalcija fosfāta antibakteriālā aktivitāte pret *S. aureus*.
3. Pirmo reizi, izmantojot *Profex* programmatūru un elektronu blīvuma kartes, izstrādāts galliju saturoša hidroksilapatīta teorētiskais aizvietošanas struktūras modelis.

## Praktiskā nozīme

Iegūtie kalcija fosfāti ar uzlabotām īpašībām, piemēram, uzlabotu stabilitāti, bioaktivitāti un antibakteriālām īpašībām, varētu rast plašu klīnisko lietojumu, tostarp kaulu reģenerācijā, implantu pārklājumos un antibakteriālos biomateriālos. Turklāt amorfā kalcija fosfāta stabilitātes izpratne uzlabos lietojuma uzticamību un ilgmūžību. Antibakteriālās īpašības, ko nodrošina gallija pievienošana kalcija fosfāta biomateriāliem, samazinās antibiotiku lietošanu kaulu reģenerācijas jomā. Samazinot infekciju risku agrīnā stadijā, tiks panākta uzlabota dzīšana un reģenerācija.

## Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs ir sagatavots kā tematiski saistītu zinātnisko publikāciju apkopojums, kas veltīts galliju saturošiem kalcija fosfātiem. Promocijas darbā apvienotas trīs oriģinālpublikācijas un viens apskatraksts starptautiski citējamos zinātniskos žurnālos (*SCI*, starptautiskos, recenzētos, atvērtās piekļuves žurnālos).

### Publikācijas un promocijas darba aprobācija

**Promocijas darba rezultāti publicēti četrās *SCI* zinātniskajās publikācijās.**

**1. raksts.** Mosina M., Kovrlija I., Stipniece L., Locs J., Gallium containing calcium phosphates: Potential antibacterial agents or fictitious truth. *Acta Biomaterialia*, **2022**, *150*, 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.07.063> (Open Access, IF 9.6, Q1, CiteScore 17.8).

- Autore piedalījās publikācijas tapšanā, izstrādājot koncepciju, veicot izpēti, vizualizāciju, rakstot sākotnējo melnrakstu, recenzējot un rediģējot (kopā 80/100 %).

**2. raksts.** Vasiljevs R., Sceglova M., Stipniece L., Locs J. Insights into physicochemical properties, stability in various aqueous media, and antibacterial activity of gallium-containing amorphous calcium phosphates. *Scientific Reports*, **2025**, *15*, 26976. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-12906-7> (Open Access, IF 3.9, Q1, CiteScore 6.7).

- Autore piedalījās publikācijas tapšanā, izstrādājot koncepciju, veicot datu apstrādi, formālo analīzi, recenzēšanu un rediģēšanu (kopā 45/100 %).

**3. raksts.** Mosina M., Siverino C., Stipniece L., Sceglovs A., Vasiljevs R., Moriarty T. F., Locs J. Gallium-doped hydroxyapatite shows antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa* without affecting cell metabolic activity. *J. Funct. Biomater.* **2023**, *14*, 51. <https://doi.org/10.3390/jfb14020051> (Open Access, IF 5.2, Q2, CiteScore 6.8).

- Autore piedalījās publikācijas tapšanā, izstrādājot koncepciju, veicot izpēti, apstrādājot datus, veicot formālo analīzi, vizualizējot, rakstot sākotnējo melnrakstu, recenzējot un rediģējot (kopā 70/100 %).

**4. raksts.** Sceglova M., Döbelin N., Vasiljevs R., Stipniece L., Locs J. Influence of gallium doping on the thermal stability and microstructure of sintered hydroxyapatite bioceramics. *Ceramics International* **2025**, *51* (14), 41150–42261. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2025.06.440> (Open Access, IF 5.6, Q1, CiteScore 9.1).

- Autore piedalījās publikācijas tapšanā, izstrādājot koncepciju, veicot izpēti, apstrādājot datus, veicot formālo analīzi, vizualizējot, rakstot sākotnējo melnrakstu, recenzējot un rediģējot (kopā 80/100 %).

## Promocijas darba rezultāti prezentēti 11 zinātniskās konferencēs.

1. **Mosina M.**, Siverino C., Stipniece L., Sceglovs A., Vasiljevs R., Moriarty T. F., Locs J. Biocompatible gallium doped hydroxyapatite. *Scandinavian Society for Biomaterials*, Jurmala, Latvia, June 2021, online (oral presentation).
2. **Mosina M.**, Siverino C., Stipniece L., Sceglovs A., Vasiljevs R., Moriarty T. F., Locs J. Biocompatible gallium doped hydroxyapatite. *Scandinavian Society for Biomaterials*, Jurmala, Latvia, June 2022 (oral presentation).
3. **Mosina M.**, Siverino C., Stipniece L., Sceglovs A., Vasiljevs R., Moriarty T. F., Locs J. Effect of gallium doped hydroxyapatite on *Paeruginosa* bacteria growth. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) European Chapter Conference*, Krakow, Poland, July 2022 (oral and poster presentation).
4. **Mosina M.**, Vasiljevs R., Stipniece L., Locs J. Gallium ion effect on calcium phosphate ceramic phase composition. *Bioceramics32*, Venice, Italy, September 2022 (poster presentation).
5. Stipniece L., **Mosina M.**, Locs L., Effect of Gallium on physicochemical characteristics of hydroxyapatite, *3rd Biennial Conference Biomaterials and Novel Technologies for Healthcare (BioMaH 2022)*, Rome, Italy, October 2022 (poster presentation).
6. Vasiljevs R., **Mosina M.**, Crystallization kinetics of gallium-containing amorphous calcium phosphate in different media, *Riga Technical University Student Scientific and Technical Conference*, Riga, Latvia, April 2023 (oral presentation).
7. Vasiljevs R., **Sceglova M.**, Stipniece L., Ločs J. Gallium containing amorphous calcium phosphate crystallization kinetics in different media. *Materials Science and Applied Chemistry conference of RTU (MSAC 2023)*, Riga, Latvia, October 2023 (poster presentation)
8. Vasiljevs R., **Sceglova M.**, Stipniece L., Ločs J. Effect of gallium content on crystallization and sinterability of amorphous calcium phosphate. *Riga Technical University Student Scientific and Technical Conference*, Riga, Latvia, April 2024 (oral presentation).
9. Vasiljevs R., **Sceglova M.**, Stipniece L., Ločs J. Synthesis, characterization and sintering of gallium containing amorphous calcium phosphate. *Riga Technical University Student Scientific and Technical Conference*, Riga, Latvia, April 2025 (oral presentation).
10. **Sceglova M.**, Döbelin N., Vasiljevs R., Stipniece L., Locs J., Gallium-doped hydroxyapatite and its properties, *The XIXth Conference of the European Ceramic Society (ECerS 2025)*, Dresden, Germany, September 2025 (poster presentation).
11. Vasiljevs R., **Sceglova M.**, Stipniece L., Locs J. Effect of gallium content on stability and sinterability of amorphous calcium phosphate. *The XIXth Conference of the European Ceramic Society (ECerS 2025)*, Dresden, Germany, September 2025 (oral and poster presentations).

### Citas zinātniskās publikācijas, kas publicētas promocijas darba izstrādes laikā

1. Stipniece L., Skadins I., **Mosina M.** Silver- and/or titanium-doped  $\beta$ -tricalcium phosphate bioceramic with antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*. *Ceramics International*, **2022**, 48 (7), 10195–10201. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.12.232>.
2. Irtiseva K., **Mosina M.**, Tumilovica A., Lapkovskis V., Mironovs V., Ozolins J.; Stepanova V., Shishkin A. Application of granular biocomposites based on homogenised peat for absorption of oil products. *Materials*, **2022**, 15, 1306. <https://doi.org/10.3390/ma15041306>.
3. Rezevska D., Stipniece L., Rubene L., **Sceglova M.**, Maurins S., Vasiljevs R., Racenis K., Kroica J. Zinc-substituted hydroxyapatite-bacteriophage complexes for complementary antibacterial properties. *Colloids Surf. A*, **2025**, 720, 137114. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2025.137114>.
4. A. Sceglavs, C. Siverino, I. Skadins, V. Pirsko, M. Sceglova, J. Kroica, F. T. Moriarty, K. Salma-Ancane. Injectable  $\epsilon$ -polylysine/hyaluronic acid hydrogels with resistance preventing antibacterial activity for treating wound infections. *ACS Applied Bio Materials*, **2025**, <https://doi.org/10.1021/acsbm.5c01252>.

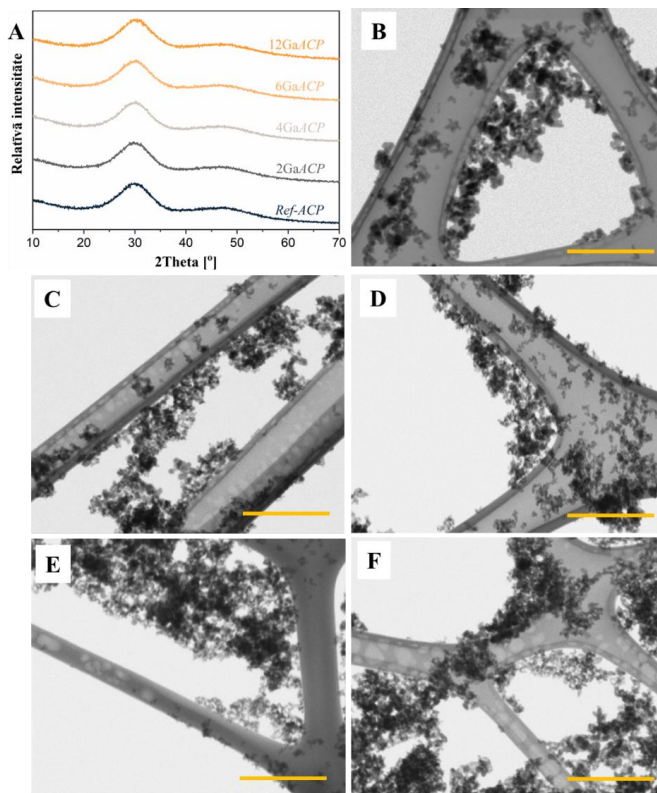
# PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

## GaACP un tā īpašības (2. raksts)

ACP pulveris sintezēts, izmantojot modificētu ķīmiskās nogulsnešanas metodi istabas temperatūrā ( $20 \pm 2$  °C). ACP nogulsnešanās izraisīta, strauji pievienojot 3M NaOH ūdens šķīdumu skābam šķīdumam, kas satur  $\text{Ca}^{2+}$  (no  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ),  $\text{Ga}^{3+}$  (no  $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9.5\text{H}_2\text{O}$ ) un  $\text{PO}_4^{3-}$  (no  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) jonus, sasniedzot pH  $10,3 \pm 0,2$ . Lai sintēzes produktos panāktu atšķirīgu Ga saturu, sintēzes vidē pievienots dažāds  $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9.5\text{H}_2\text{O}$  daudzums (1. tab.), savukārt izejvielu  $(\text{Ca}+\text{Ga})/\text{P}$  ( $\text{Ca}/\text{P} - \text{ACP}$  bez Ga) molārā attiecība bija nemainīga – 1,67. Ņemot vērā teorētisko Ga saturu, attiecīgi 0 masas%, 2 masas%, 4 masas%, 6 masas% un 12 masas%, paraugu sērijas apzīmētas kā *Ref-ACP*, *2GaACP*, *4GaACP*, *6GaACP* un *12GaACP*.

Sintezētie un termiski apstrādātie pulveri raksturoti, izmantojot visaptverošas analīzes metodes. Fāžu sastāvs analizēts, izmantojot pulveru rentgenstaru difraktometru (*XRD*, *PANalytical Aeris*, Nīderlande), un kristāliskās fāzes identificētas, izmantojot Starptautiskā Difrakcijas datu centra (*ICDD*) *PDF-2* datubāzi. Funkcionālās grupas analizētas, izmantojot *Fourier* transformācijas infrasarkanā spektroskopu (*FTIR*, *Nicolet iS 50*, *Thermo Scientific*, ASV). Morfoloģija raksturota, izmantojot skenējošo elektronu mikroskopu (*SEM*, *Verios 5 UC*, *Thermo Fisher Scientific*, ASV), kas aprīkots ar skenējošās caurstarojošās elektronu mikroskopijas (*STEM*) detektoru. Sintezēto pulveru īpatnējais virsmas laukums (*SSA<sub>BET</sub>*) noteikts ar *Brunauer-Emmeta-Tellera* (*BET*) metodi un *QUADRASORB SI* iekārtu (*Quantachrome Instruments*, ASV). Patiesais blīvums noteikts, izmantojot He piknometru (*PYC*, *Micro UltraPyc 1200e*, *Quantachrome Instruments*, ASV). Lai raksturotu sintezēto pulveru termisko stabilitāti, izmantota termogravimetrija (*TGA*) apvienojumā ar diferenciālo skenēšanas kalorimetriju (*DSC*), izmantojot kombinētu *TGA/DSC* iekārtu (*TGA/DSC 3+*, *Mettler Toledo*, Šveice).

Neatkarīgi no Ga koncentrācijas, visi sintezētie pulveri bija rentgenstaru amorfi ar plašu difrakcijas maksimumu pie  $30^\circ 2\theta$ , kas raksturīgs *ACP* (2. A att.) [57]–[59].



2. att. A – *Ref-ACP* un *GaACP* pulveru XRD ainās; B – *Ref-ACP*; C – *2GaACP*; D – *4GaACP*; E – *6GaACP*; F – *12GaACP* pulveru STEM mikrografijas. Mērogs – 300 nm.

Gan *Ref-ACP*, gan *GaACP* pulveriem raksturīgs salīdzinoši augsts  $SSA_{BET}$  (1. tab.), kas korelē ar literatūrā pieejamajiem datiem [60].

1. tabula

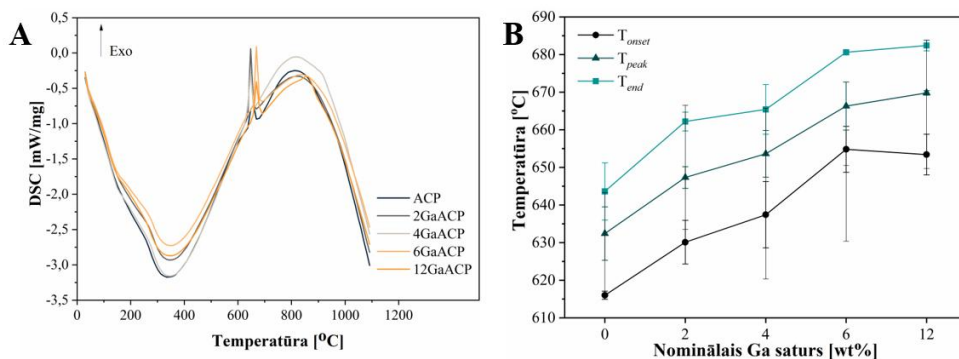
Ga saturs un sintezēto *ACP* pulveru morfoloģiskās īpašības

Paraugs	Nominālais Ga saturs [wt%]	Noteiktais Ga saturs [wt%]	$SSA_{BET}$ [m <sup>2</sup> /g]	$\rho$ [g/cm <sup>3</sup> ]	$d_{BET}$ [nm]
<i>Ref-ACP</i>	–	–	167 ± 4	2,50 ± 0,02	14 ± 1
<i>2GaACP</i>	2	0,6 ± 0,1	159 ± 5	2,54 ± 0,06	15 ± 1
<i>4GaACP</i>	4	1,3 ± 0,2	151 ± 7	2,49 ± 0,05	16 ± 1
<i>6GaACP</i>	6	1,7 ± 0,1	163 ± 1	2,47 ± 0,02	15 ± 1
<i>12GaACP</i>	12	2,2 ± 0,1	165 ± 18	2,47 ± 0,04	15 ± 2

Pastāv Ga iekļaušanās robežvērtība *ACP*. Izmērītais Ga saturs bija ievērojami mazāks par nominālajām vērtībām un nepārsniedza 2 masas% pat paraugos ar nominālo Ga koncentrāciju 6 masas% un 12 masas% (1. tab.). *ACP* piemīt nesakārtota struktūra, ko raksturo tālās kristāliskās kārtības trūkums. *ACP* daļiņas sastāv no nejausi sakārtotiem *Posner* klasteriem ar

vidējo izmēru aptuveni 0,95 nm, kuriem apkārt ir hidratēts slānis (līdz 25 %), kas aizpilda starpklasteru telpu [61]. Hidratētā slāņa klātbūtne kavē jonu iekļaušanos, kas varētu izskaidrot ierobežoto Ga iekļaušanos *ACP*. Tajā pašā laikā,  $\text{Ga}^{3+}$  joni, kas disociēti sākotnējā sintēzes šķīdumā, var hidrolizēties nešķīstošā Ga hidroksīdā ( $\text{Ga}(\text{OH})_3$ ), kam ir zema biopieejamība [46] un kas nepiedalās *GaACP* nogulsšanās reakcijā. *STEM* mikrofotogrāfijas atklāja, ka *Ref-ACP* un *GaACP* pulveri sastāv no nanoizmēra sfēriskam daļiņām (2. B–F att.). Rezultāti liecina, ka Ga būtiski neietekmē *ACP* morfoloģiskās īpašības.

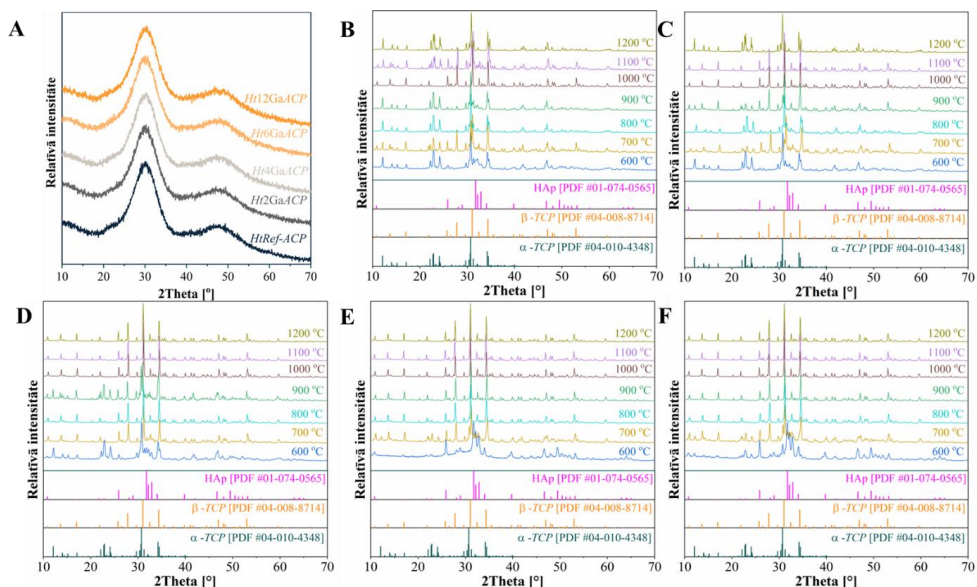
*DSC* raksturlīknēs gan *ACP*, gan *GaACP* paraugiem novēroti līdzīgi siltumefekti (3. A att.).



**3. att.** A – *Ref-ACP* un *GaACP* pulveru *DSC* līknes; B – raksturīgās fāžu pārejas temperatūras [nepublicēti dati].

Endotermiskais maksimums 350 °C temperatūrā liecina par brīvā un ķīmiski saistītā ūdens un  $\text{CO}_2$  aizvadīšanu. Šis process neizraisa *ACP* un *GaACP* kristalizāciju. *Somrani et al.* secināja, ka ūdens molekulas tieši nemijiedarbojas ar fosfātu grupām un to izdalīšanās nemaina *ACP* struktūru [62]. Eksotermiskais maksimums 615–680 °C temperatūras reģionā (3. A att.) atbilst *ACP* kristalizācijai uz stabilāku *CaP* fāzi, ko pavada siltuma izdalīšanas [22], [63]. Ga pievienošana uzlabo *ACP* termisko stabilitāti, t. i., palielinoties Ga saturam, kristalizācijas temperatūra paaugstinājās (3. B att.). Šis novērojums saskan ar literatūrā pieejamajiem datiem, kas liecina, ka *ACP* termiskā stabilitāte ir atkarīga no piemaisījumu klātbūtnes, proti, stabilizatori (metālu vai nemetālu joni vai molekulas) veicina fāžu pārejas jeb kristalizācijas punkta nobīdi uz augstāku temperatūru [22], [64]. Paraugam ar augstāko Ga saturu (*12GaACP*) 861 °C temperatūrā tika novērots papildu eksotermiskais efekts, kas varētu būt saistīts ar  $\text{Ga}_x(\text{OH})_y\text{O}_z$  klastera kristalizāciju. Šo klasteru klātbūtni novēroja *Yang et al.*, izmantojot *NMR* analīzi [53].

Lai izpētītu *GaACP* termisko stabilitāti, pulveri tika termiski apstrādāti 300–1200 °C temperatūrā, un to fāžu sastāvs tika analizēts, uzņemot *XRD* ainas (4. att.).



4. att. A – ACP un GaACP pulveru, kas termiski apstrādāti 300 °C temperatūrā; B – Ref-ACP, C – 2GaACP; D – 4GaACP; E – 6GaACP; F – 12GaACP pulveru, kas termiski apstrādāti 600–1200 °C temperatūrā, XRD ainās [nepublicēti dati].

2. tabula

Dažādā temperatūrā termiski apstrādātu ACP un GaACP pulveru fāžu sastāvs (katrā maisījumā pirmā rakstītā fāze ir galvenā sastāvdaļa, t. i., tā ir pārākumā) [nepublicēti dati]

Temp. [°C]	Paraugu sērijas				
	Ref-ACP	2GaACP	4GaACP	6GaACP	12GaACP
300	amorfis	amorfis	amorfis	amorfis	amorfis
600	$\alpha$ -TCP/HAp	$\alpha$ -TCP/HAp/ $\beta$ -TCP	$\alpha$ -TCP/HAp/ $\beta$ -TCP	HAp/ $\beta$ -TCP	HAp/ $\alpha$ -TCP
700	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/HAp/ $\alpha$ -TCP/	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp
800	$\alpha$ -TCP/ $\beta$ -TCP/ HAp	$\alpha$ -TCP/ $\beta$ - TCP/HAp	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp
900	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\alpha$ -TCP/ $\beta$ - TCP/HAp	$\beta$ -TCP/HAp/ $\alpha$ -TCP	$\beta$ -TCP/HAp
1000	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp
1100	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP/ HAp	$\beta$ -TCP/HAp	$\beta$ -TCP/HAp
1200	$\alpha$ -TCP/ $\beta$ -TCP	$\alpha$ -TCP/ $\beta$ -TCP	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP	$\beta$ -TCP/ $\alpha$ -TCP

Neatkarīgi no Ga satura ACP pulveri pēc termiskās apstrādes 300 °C temperatūrā bija rentgenamorfī (4. A att.). Tomēr termiskās apstrādes temperatūras paaugstināšana virs 600 °C izraisīja dažādu CaP fāžu veidošanos (4. B–F att.). Termiski apstrādāto pulveru fāžu sastāvs bija divu vai trīs fāžu maisījums, kas saturēja  $\alpha$ -TCP,  $\beta$ -TCP un HAp dažādās attiecībās (2. tab.).

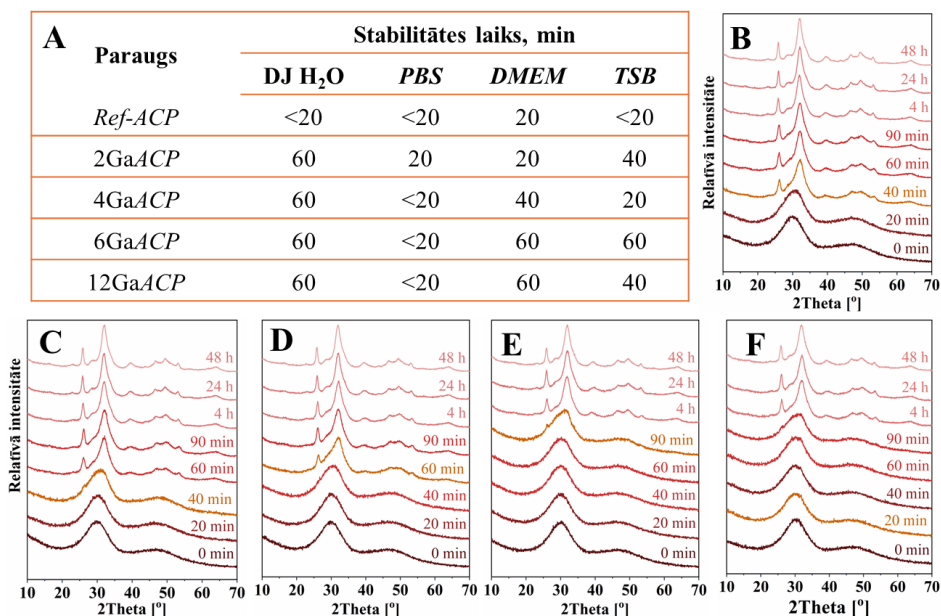
Parasti pēc termiskās apstrādes virs 600 °C temperatūrā no *ACP* veidojas  $\alpha$ -*TCP* vai  $\beta$ -*TCP*, jo *ACP* Ca/P molārā attiecība ir 1,5 [65]. Tomēr promocijas darba pētījumā tika novērota HAP fāzes veidošanās. Tas izskaidrojams ar sintēzes apstākļiem, proti, augstāku Ca/P molāro attiecību (Ca+Ga/P = 1,67 un Ca/P = 1,67) sintēzes vidē un iespējamu karbonātu jonu klātbūtnes (iekļaušanos vai aizvietojošos fosfātu grupas) sintezēto *Ref-ACP* un *GaACP* struktūrās. Termiskās apstrādes laikā karbonāta joni izdalās no *ACP* struktūras, palielinot Ca/P molāro attiecību, tādējādi veicinot HAP fāzes veidošanos [66]. Tomēr nav novērota korelācija starp Ga saturu, temperatūru un galaprodukta fāžu sastāvu pēc termiskās apstrādes. *ACP* atomu izvietojums ir nesakārtots un nevienmērīgs, un tā rezultātā pēc termiskās apstrādes fāžu sastāvs ir neparedzams.

Ņemot vērā to, ka *ACP* ir metastabils ūdens vidē, ir svarīgi novērtēt tā uzvedību *in vitro* eksperimentālos apstākļos. *ACP* stabilitāti ūdens vidē ietekmē dažādi faktori, piemēram, pH, jonu klātbūtne un piedevas. Stabilitātes noskaidrošana palīdzēs izprast materiāla uzvedību un optimizēt materiālu formulējumus konkrētām biomedicīnas vidēm un lietojumiem.

### **Ga ietekme uz *ACP* stabilitāti ūdens vidē**

*GaACP* pulvera stabilitāti tika novērtēta dejonizētā ūdenī (DJ H<sub>2</sub>O), fosfātu buferšķīdumā (*PBS*), *Dulbecco* modificētajā *Eagle* vidē (*DMEM*) un triptiskajā sojas buljonā (*TSB*). Pulvera un šķidrās vides attiecība bija 6 mg/l. Paraugi tika inkubēti 37 °C temperatūrā, orbitāli kratot ar 80 apgr./min, 20 minūtes, 40 minūtes, 60 minūtes, 90 minūtes un 4 stundas, 24 stundas un 48 stundas. Pulveru stabilitātes laiks dažādās vidēs ir apkopots 5. A attēlā.

Pulveru stabilitāte *in vitro* tika novērtēta ar *XRD*, kur tika novērota apatītiska *CaP* fāzei raksturīgo difrakcijas maksimumu veidošanās un sašaurināšanās pie 26 ° un 32 ° 2 $\theta$  (5. B–F att.) [67]. Neatkarīgi no Ga satura novērota *ACP* strauja kristalizācija *PBS*. Tas ir saistīts ar fosfātu jonu klātbūtni *PBS* vidē, kas paātrina jaunu daļiņu nukleāciju un izgulsnēšanos pēc izšķīšanas-rekristalizācijas mehānisma [68]–[70]. Būtiska Ga ietekme uz *ACP* stabilitāti tika novērota DJ H<sub>2</sub>O, *DMEM* (5. B–F att.) un *TSB*. *DMEM* vidē, palielinoties Ga koncentrācijai, *ACP* stabilitāte pakāpeniski palielinājās. *DMEM* tika buferēts ar NaHCO<sub>3</sub>, kas bagātina vidi ar karbonātu joniem vai izraisa kalcīta nogulsnešanos, kas savukārt var veicināt *ACP* stabilizāciju [22], [64], [71], [72].



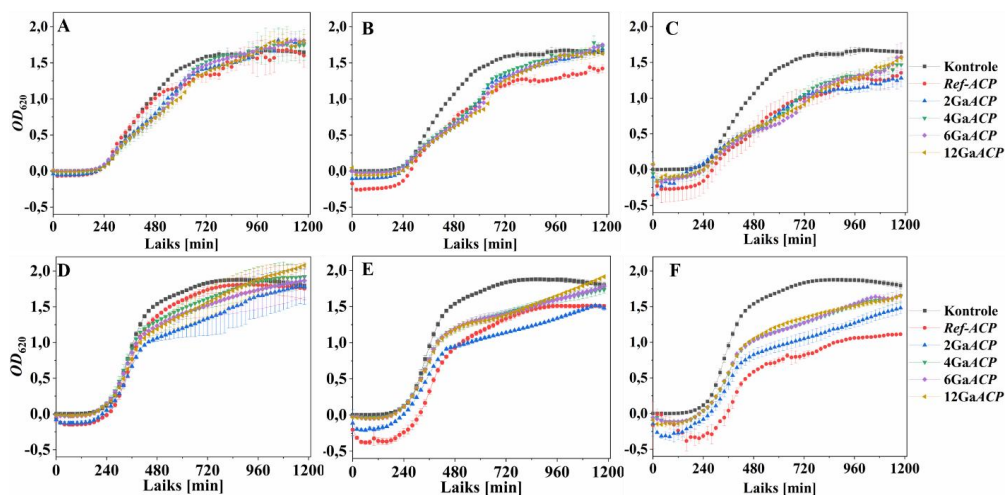
5. att. A – *Ref-ACP* un *GaACP* pulveru stabilitātes laiks dažādās ūdens vidēs un *XRD* ainās pēc inkubēšanas *DMEM*: B – *Ref-ACP*; C – *2GaACP*; D – *4GaACP*; E – *6GaACP*; F – *12GaACP*.

Turklāt literatūrā ir ziņots, ka organiskās molekulas stabilizē *ACP*. Tomēr tas ir atkarīgs no organisko molekulu veida un to koncentrācijas [73]–[75]. Gan *TSB*, gan *DMEM* satur aminoskābes, vitamīnus un olbaltumvielas, kas var adsorbēties uz *ACP* nanodaļiņu virsmas, tādējādi tās stabilizējot. Stabilitātes pētījumi atklāja, ka ne tikai Ga joni, bet arī vides sastāvs ietekmē *ACP* stabilitāti.

Pēc *ACP* uzvedības izpratnes *in vitro* vidē nākamais solis ir antibakteriālās aktivitātes novērtēšana. Zināms, ka Ga piemīt antibakteriālas īpašības. Turklāt *Yang et al.* atklāja, ka *GaACP* aizkavē *P. aeruginosa* augšanu [53]. Tomēr ir svarīgi novērtēt potenciālo inhibējošo iedarbību arī pret *S. aureus*, jo tas ir galvenais ar biomateriāliem saistīto infekciju veicinātājs, īpaši ortopēdiskajās operācijās.

#### **GaACP antibakteriālās aktivitātes novērtēšana**

Antibakteriālās īpašības pret *P. aeruginosa* (*ATCC* 23863) un *S. aureus* (*ATCC* 25923) tika novērtētas, nosakot baktēriju augšanu, kas tika veikts, mērot optisko blīvumu pie 620 nm ( $OD_{620}$ ) 20 h 37 °C *TSB* vidē, izmantojot spektrofotometru (*MultiskanFC*; *Thermo Scientific*, *ASV*) (6. att.).



**6. att.** *P. aeruginosa* augšanas kinētiskas līknes GaACP pulvera suspensijas klātbūtnē pie: A – 1 mg/ml; B – 2 mg/ml; C – 4 mg/ml koncentrācijām un *S. aureus* augšanas kinētiskās līknes GaACP pulvera suspensijas klātbūtnē pie: D – 1 mg/ml; E – 2 mg/ml; F – 4 mg/ml koncentrācijām. Attēlotās  $OD_{620}$  vērtības iegūtas, atņemot sākotnējo  $OD_{(620-0_h)}$  (sākuma laiks = 0 h) no izmērītā  $OD_{620-x_h}$  konkrētos laika punktos, t. i., x h.

*P. aeruginosa* un *S. aureus* baktēriju augšanas līknēs nenovēroja būtiskas atšķirības starp ACP un GaACP pulveriem pie 1 mg/ml koncentrācijas TSB vidē. Palielinot pulvera koncentrāciju līdz 2 mg/ml, pret abu baktēriju celmiem novērota aizkavēta eksponenciālā augšana (*log* fāze), salīdzinot ar kontroli. Ja pulvera koncentrācija bija 4 mg/ml, inhibējošā iedarbība kļuva izteiktāka un atšķīrās starp baktēriju celmiem. *S. aureus* gadījumā, ja pulvera koncentrācija bija 4 mg/ml, ACP un GaACP uzrādīja līdzīgu baktēriju augšanas inhibīcijas efektu. Izteiktāka Ga satura ietekme novērota pret *P. aeruginosa* kultūru, kurai nebija izteiktas *log* fāzes (eksponenciālās augšanas) un kas nesasniedz stacionāro fāzi. Tādējādi netieši atklājās Ga bakteriostatiskā iedarbība. Tomēr šo ietekmi var saistīt arī ar analizēto pulveru īpašībām. Nanoizmēra ACP un GaACP daļiņas var negatīvi ietekmēt baktērijas, bojājot šūnu membrānu, kavējot DNS sintēzi un traucējot vielmaiņas funkcijas [76]–[78]. Pēc stabilitātes rezultātiem, kur novērots, ka pēc 40 min visi paraugi kristalizējās stabilākā *CaP* fāzē, t. i., kalcija deficītā HAp (*CDHAp*) fāzē, izriet, ka baktēriju augšana notiek eksponenciāli *CaP* fāzē klātbūtnē, kas nav amorfas. Tomēr joprojām nav skaidrs, vai šī procesa laikā  $Ga^{3+}$  joni izdalās šķīdumā, vai arī tie iekļaujas *CaP* kristāliskajā struktūrā.

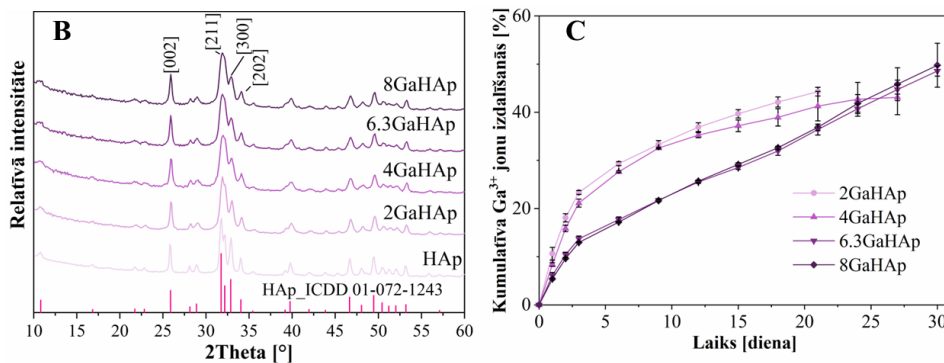
Pirmais pētījuma mērķis tika veiksmīgi sasniegts, nosakot, ka Ga neietekmē ACP pulvera fizikāli ķīmiskās īpašības, savukārt Ga klātbūtne ietekmēja ACP stabilitāti. GaACP pulveri neuzrādīja pietiekamu antibakteriālo aktivitāti, lai tos varētu izmantot infekciju ārstēšanā. Attiecīgi tika veikti pētījumi, lai novērtētu, kā Ga ietekmē HAp, kas potenciāli ļautu sasniegt augstāku Ga iekļaušanas līmeni un efektīvāku antibakteriālo aktivitāti.

### GaHAp un tā īpašības (3. raksts)

HAp pulveri ar dažādu Ga saturu (7. A att.) un (Ca + Ga)/P (Ca/P – HAp bez Ga) molāro attiecību 1,67 tika sintezēti, izmantojot ķīmiskās nogulsnešanas metodi no kalcija oksīda (CaO), gallija nitrāta hidrāta ( $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9.5\text{H}_2\text{O}$ ) un fosforskābes ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ).  $\text{Ca}^{2+}$  un  $\text{Ga}^{3+}$  jonus saturošai suspensijai, nepārtraukti maisot ar 150 rmp, pievienoja 2M  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ūdens šķīdumu ar ātrumu 1 ml/min, līdz pH sasniedza  $6,90 \pm 0,05$  45 °C temperatūrā. Iegūtās nogulsnes tika nostādinātas mātes šķīdumā nakti, pēc tam filtrētas, izmantojot vakuumsūkni, un žāvētas 105 °C temperatūrā (nakti). Sintezētie paraugi tika apzīmēti kā HAp, 2GaHAp, 4GaHAp, 6.3GaHAp un 8GaHAp un raksturoti ar vairākām analīzes metodēm (XRD, FTIR, BET), kas aprakstītas iepriekšējā nodaļā. *In vitro*  $\text{Ga}^{3+}$  jonu izdalīšanās testi tika veikti DMEM vidē GaHAp pastai (nežāvētam paraugam jeb nogulsnēm pēc filtrēšanas) līdz 30 dienām.

Visu paraugu XRD ainās tika detektēti zemas intensitātes maksimumi, kas raksturīgi vāji kristāliskam apatītam (7. B att.). Ga pievienošana samazināja daļiņu izmēru un palielināja  $SSA_{BET}$ , salīdzinot ar HAp bez Ga (7. A att.), kas liecina, ka Ga kavē HAp kristālu augšanu. Mazāku jonu, piemēram,  $\text{Ga}^{3+}$  (0,62 Å [79]), salīdzinot ar  $\text{Ca}^{2+}$  (1,00 Å [79]), adsorbē uz HAp kristāla virsmas kavē kristalizāciju un kristāla augšanu, kā norādīts literatūrā [54], [55], [80], [81].

A	Paraugs	Teorētiskais Ga saturs [wt%]	Gallija saturs [wt%]	SSA [m <sup>2</sup> /g]	$\rho$ [g/cm <sup>3</sup> ]	$d_{BET}$ [nm]
	HAp	-	-	71 ± 7	2,77 ± 0,04	31 ± 3
	2GaHAp	2	1,6 ± 0,1	95 ± 5	2,85 ± 0,06	22 ± 1
	4GaHAp	4	3,3 ± 0,4	117 ± 4	2,80 ± 0,06	18 ± 1
	6.3GaHAp	6,3	5,5 ± 0,1	109 ± 2	2,83 ± 0,01	20 ± 1
	8GaHAp	8	6,9 ± 0,5	102 ± 5	2,79 ± 0,03	21 ± 1



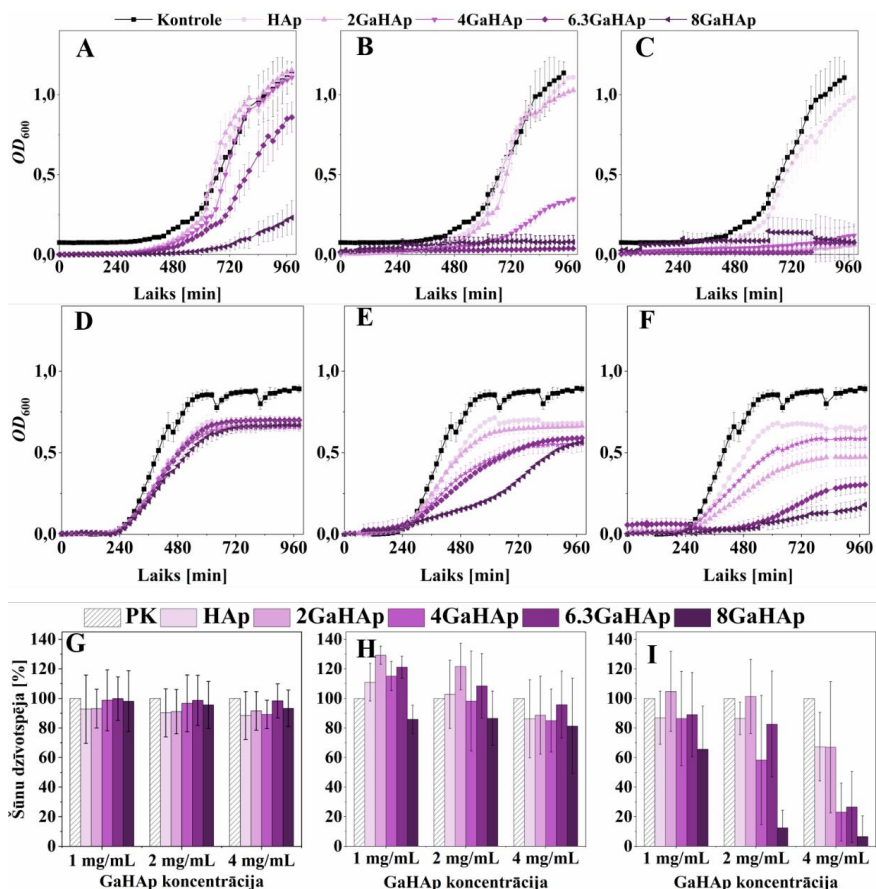
7. att. A – sintezēto HAp un GaHAp pulveļu fizikāli ķīmiskie parametri, B – sintezēto HAp un GaHAp pulveļu XRD ainās, C – kumulatīvā  $\text{Ga}^{3+}$  jonu izdalīšanās DMEM vidē 37 °C temperatūrā ( $n = 3, \pm \text{SD}$ ) [82].

Šī efekta dēļ nevar izlēgt, ka sintezētie HAp pulveri var saturēt amorfās fāzes piemaisījumus. Turklāt, palielinot Ga saturu, pazeminājās galaproduktu Ca/P molārā attiecība. Tādējādi var apgalvot, ka iegūtie produkti ir nestehiometrisks HAp vai CDHAp. *In vitro*  $\text{Ga}^{3+}$

jonu izdalīšanās testu rezultāti (7. C att.) uzrādīja ilgtermiņa antibakteriālo jonu piegādes potenciālu, 27 dienu laikā izdaloties līdz 43 % Ga.

### GaHAp novērtēšana *in vitro*

GaHAp pulveru antibakteriālās īpašības analizētas, novērtējot piecu dažādu baktēriju kultūru – *P. aeruginosa* (Paer09), *E. coli* (ATCC 25922), *S. epidermidis* (ATCC 35984), *S. aureus* (JAR 06013) un *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*, ATCC 19615) – augšanu 37 °C temperatūrā 18 h, veicot optiskā blīvuma pie 600 nm ( $OD_{600}$ ) mērījumus ar spektrofotometru (*MultiskanGo*; *Thermo Scientific*, ASV).



**8. att.** GaHAp pulvera suspensijas izraisīta *P. aeruginosa* augšanas kinētika dažādās koncentrācijās: A – 1 mg/ml; B – 2 mg/ml; C – 4 mg/ml; *S. aureus*; D – 1 mg/ml; E – 2 mg/ml; F – 4 mg/ml. Cilvēka fibroblastu (*hTERT-BJI*) metaboliskā aktivitāte, kas pakļauta GaHAp pulvera suspensijas iedarbībai dažādās koncentrācijās (1 mg/ml, 2 mg/ml un 4 mg/ml), iegūta, izmantojot tiešo testu: G – 1. diena; H – 3. diena; I – 7. diena (PK – pozitīvā kontrole).

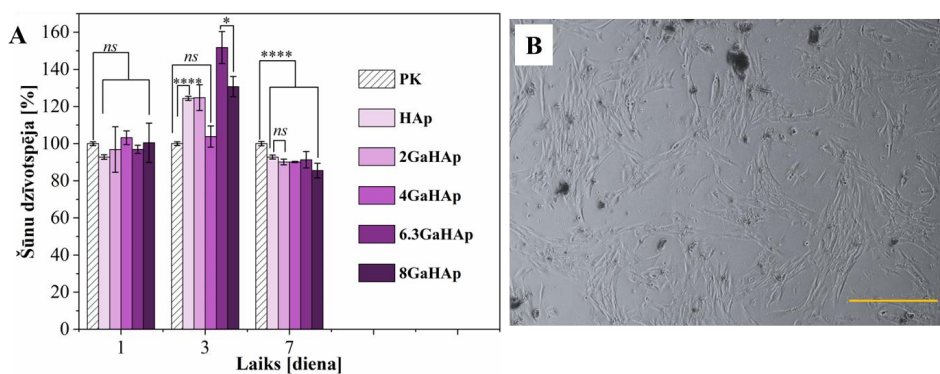
Baktēriju augšanas kinētika GaHAp pulvera suspensijās 1 mg/ml, 2 mg/ml un 4 mg/ml koncentrācijās pētīta TSB. GaHAp pulveru citotoksicitāte pārbaudīta uz telomerāzes

aktivizētiem cilvēka priekšādiņas fibroblastiem (*hTERT BJI*), kas kultivēti *DMEM*, izmantojot GaHAp pulverus (1 mg/ml, 2 mg/ml un 4 mg/ml *DMEM*) tiešajos testos un GaHAp pastas (250 ± 50 mg) netiešajos testos līdz septiņām dienām [82].

GaHAp pulveri uzrādīja bakteriostatisku iedarbību pret visām piecām testētajām baktērijām, tomēr visizteiktākā inhibīcija tika novērota pret *P. aeruginosa* (8. A–C att.), jo *P. aeruginosa* metabolisms ir atkarīgs no dzelzs, ko izjauc Ga<sup>3+</sup> joni [51].

*P. aeruginosa* augšanas inhibīcija tika novērota pie 1 mg/ml koncentrācijas 6,3GaHAp un 8GaHAp pulveriem, kas netika novērota *S. aureus* gadījumā (8. D–F att.). Savukārt ar ortopēdiskajām infekcijām saistīto baktēriju – *S. aureus* un *S. epidermidis* – augšanas inhibīcija tika konstatēta 4GaHAp, 6,3GaHAp un 8GaHAp pulveru 2 mg/ml un 4 mg/ml koncentrācijā. Jāatzīmē, ka šī baktēriju inhibīcija notika lielākās GaHAp pulvera koncentrācijās, nekā minēts literatūrā. Piemēram, *Kurtjak et al.* novēroja *P. aeruginosa* augšanas inhibīciju ar 0,9 mg/mL GaHAp, kas satur 3 masas% Ga [54]. Turklāt *Ballardini et al.* parādīja GaHAp antibakteriālo iedarbību ar Ga saturu 1 masas%, kur *P. aeruginosa* un *S. aureus* baktēriju skaita samazinājums pēc 24 h bija virs 80 % [83]. Lai gan visos minētajos pētījumos analizētā viela bija GaHAp, konstatēts, ka sintēzes metode un parametri būtiski ietekmē Ga iekļaušanos un galaprodukta galvenās īpašības.

Lai novērtētu citotoksicitāti, *hTERT-BJI* fibroblastu šūnas tika tieši pakļautas GaHAp pulvera suspensijas iedarbībai *DMEM* tādās pašās koncentrācijās kā antibakteriālajos testos (1 mg/ml, 2 mg/ml un 4 mg/ml) (8. G–I att.). Pēc trim dienām metaboliskā aktivitāte saglabājās virs 80 %. Tomēr septītajā dienā šūnu dzīvotspēja strauji samazinājās zem 40 % visiem Ga saturošiem paraugiem 2 mg/ml un 4 mg/ml koncentrācijās, uzsverot, cik svarīgi ir optimizēt Ga<sup>3+</sup> koncentrāciju biosaderības nodrošināšanai. Netiešajos testos tika novērtēta no GaHAp pastas izdalīto jonu ietekme uz izvēlēto šūnu līniju (9. A att.).



**9. att.** A – cilvēka fibroblastu, kas pakļauti GaHAp pastām netiešajos testos, metaboliskā aktivitāte; B – cilvēka fibroblastu mikroskopijas attēli pēc netiešā testa trešajā dienā. Mērogs 200 μm.

Rezultāti neliecināja par citotoksisku ietekmi, jo šūnu dzīvotspēja saglabājās aptuveni 90 %. Zīmīgi, šūnu metabolisko aktivitāti palielinājās trešajā un septītajā dienā paraugos ar Ga saturu

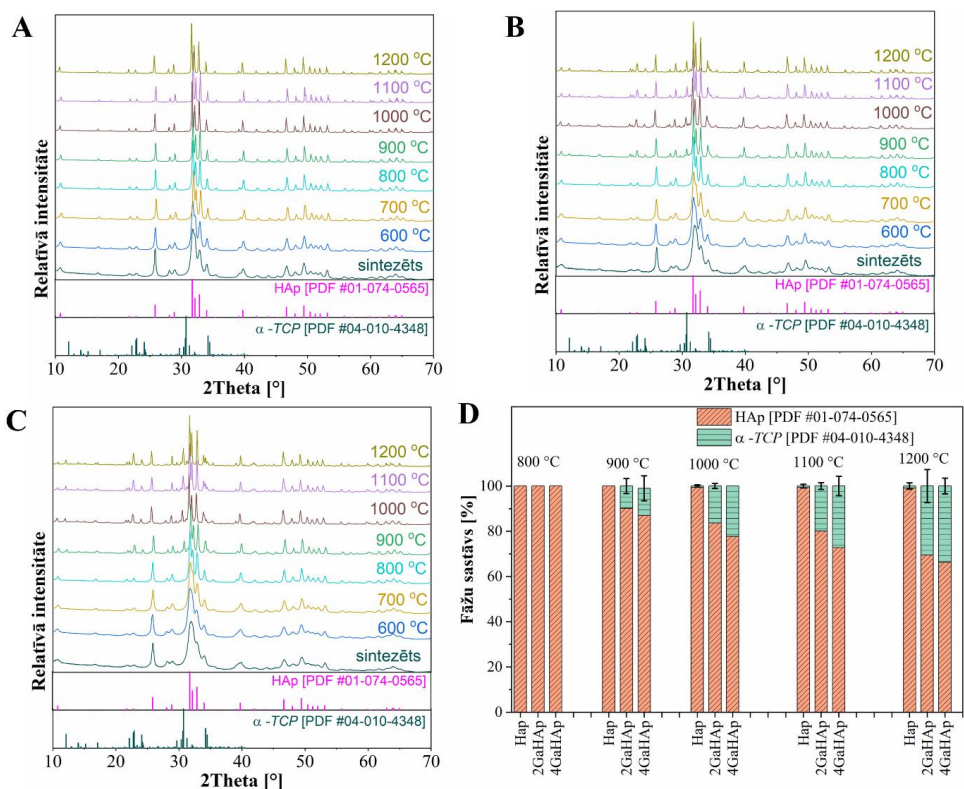
5,5 ± 0,1 masas% un 6,9 ± 0,5 masas%, kas liecina, ka gan Ga<sup>3+</sup>, gan Ca<sup>2+</sup> joniem ir stimulējoša ietekme uz šūnām.

Pētījuma rezultāti parāda, cik svarīgi ir novērtēt Ga ietekmi uz sintezēto HAp un mijiedarbību starp izstrādāto biomateriālu un šūnām. Iegūtie GaHAp pulveri uzrādīja labvēlīgākas īpašības kaulu defektu ārstēšanai agrīnā stadijā, salīdzinot ar pētītajiem GaACP pulveriem. Turklāt, novērtējot GaHAp pulveru toksicitāti, netika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz cilvēka fibroblastiem. Secināts, ka GaHAp varētu novērst hronisku un akūtu infekciju attīstību, pateicoties bakteriostatiskai iedarbībai gan uz grampozitīvajām, gan gramnegatīvajām baktēriju kultūrām. Attiecīgi tālākos pētījumos tika izstrādāta biokeramika, izmantojot 2GaHAp (1,6 ± 0,1 masas% Ga) un 4GaHAp (3,3 ± 0,4 masas% Ga) pulverus. Šie sastāvi tika izvēlēti, jo attiecīgās Ga koncentrācijas nodrošināja gan antibakteriālo aktivitāti, gan neuzrādīja toksisku ietekmi uz šūnām.

## GaHAp biokeramika (4. raksts)

GaHAp biokeramika tika pagatavota, uniaksiāli sapsesējot sintezētos GaHAp prekursoru pulverus 1 min (spiediens – 100 MPa), kam sekoja augsttemperatūras saķepināšana 600–1200 °C temperatūras diapazonā. Termiski apstrādāto pulveru fāžu sastāvs un teorētiskā Ga aizvietošanās pozīcija HAp struktūrā tika analizēta, izmantojot XRD un *Rietveld* analīzi ar *Profex* programmatūru. Saķepinātas biokeramikas šķietamais blīvums tika noteikts, izmantojot Arhimēda principu un blīvuma noteikšanas komplektu (*YDK 01, Sartorius AG, Vācija*). Biokeramikas mikrostruktūra tika raksturota, izmantojot *SEM*.

Fāžu sastāva analīze atklāja sekundārās  $\alpha$ -TCP fāzes veidošanos virs 800 °C temperatūrā (10. A–C att.). Palielinoties Ga koncentrācijai, sekundārās fāzes saturs palielinājās (10. D att.).

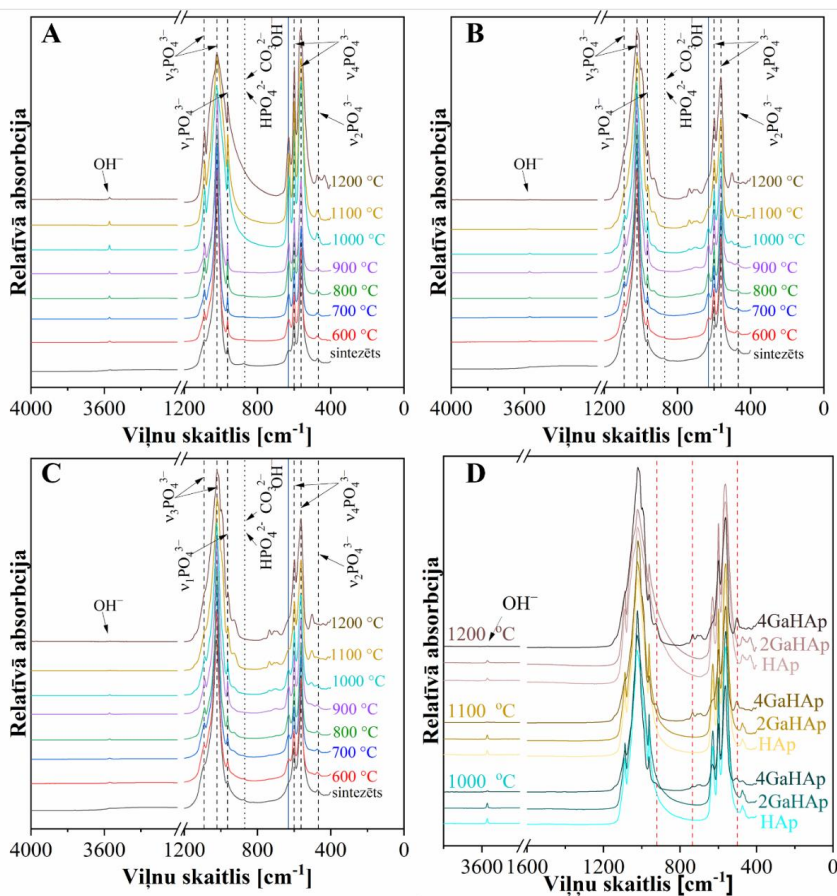


10. att. Termiski apstrādātu pulveru XRD ainās: A – HAp; B – 2GaHAp; C – 4GaHAp; D – paraugu fāžu sastāvs.

Kā minēts iepriekš, pēc sintēzes iegūtais pulveris ir *CDHAp* ar Ca/P molāro attiecību < 1,67 un amorfās fāzes piemaisījumiem. Šo divu galveno prekursora pulvera īpašību kombinācija izraisa zemitemperatūras  $\alpha$ -TCP veidošanos  $\geq 900$  °C, lai gan ziņots, ka  $\alpha$ -TCP ir stabils 1120–1430 °C temperatūras diapazonā [84], [85]. Sekundārās fāzes ( $\alpha$ -TCP) klātbūtne var potenciāli uzlabot HAp biokeramikas biodegradējamību. Proti, šķīstošākās  $\alpha$ -TCP fāzes klātbūtne varētu

paaugstināt biokeramikas šķīdību, nodrošinot uzlabotu jonu izdalīšanos un bioloģisko aktivitāti [42].

ATR-FTIR spektros (11. A–C att.) tika novērotas CaP raksturīgo  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$  un  $\text{HPO}_4^{2-}$  grupu absorbcijas joslas.



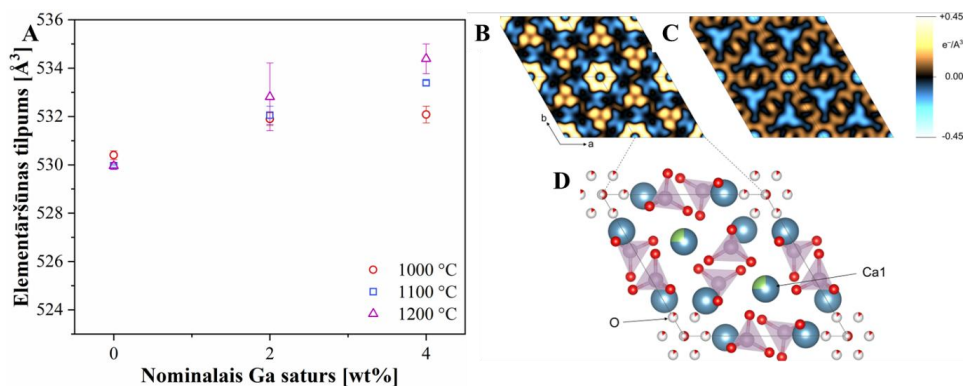
11. att. 600–1200 °C temperatūrā termiski apstrādātu pulveru ATR-FTIR spektri: A – HAp; B – 2GaHAp; C – 4GaHAp; D – papildu funkcionālo grupu maksimumi (atzīmēti ar sarkanām līnijām) paraugiem, kas termiski apstrādāti 1000 °C, 1100 °C un 1200 °C temperatūrā.

Katjonu deficīta dēļ lādiņa kompensācija tika saglabāta, aizstājot  $\text{PO}_4^{3-}$  ar  $\text{HPO}_4^{2-}$ .  $\text{CO}_3^{2-}$  un  $\text{HPO}_4^{2-}$  absorbcijas joslas pēc termiskās apstrādes izzuda [87]. Turklāt tika novērota  $\text{OH}^-$  grupu absorbcijas joslu intensitātes pazemināšanās aptuveni pie 3600  $\text{cm}^{-1}$ , kas ir saistīta ar sekundārās fāzes klātbūtni. Sekundārās fāzes klātbūtne ietekmēja arī  $\text{PO}_4^{3-}$  grupas pēc termiskās apstrādes 900 °C un 1000 °C temperatūrā. Papildus  $\text{PO}_4^{3-}$  grupu absorbcijas joslas tika detektētas kā “pleci”, kas kļuva izteiktāki, palielinoties termiskās apstrādes temperatūrai. Temperatūrā virs 1000 °C termiski apstrādātiem 2GaHAp un 4GaHAp pulveriem tika konstatētas papildu absorbcijas joslas pie 502  $\text{cm}^{-1}$ , 734  $\text{cm}^{-1}$  un 928  $\text{cm}^{-1}$ , un šo joslu intensitāte palielinājās, palielinoties Ga koncentrācijai. Ir grūti definēt secinājumus par jaunu

funkcionālo grupu veidošanos, jo dažādu fāžu un piemaisījumu absorbcijas joslas pārklājas vienā un tajā pašā spektra apgabalā. Tomēr identificētās absorbcijas joslas varētu būt saistītas ar iespējamo Ga-O saišu veidošanos. Saskaņā ar esošo literatūru,  $\text{Ga}_2\text{O}_3$ , kas termiski apstrādāts  $1000\text{ }^\circ\text{C}$  temperatūrā, uzrāda joslas (divkāršas)  $400\text{--}850\text{ cm}^{-1}$  diapazonā [46], kas sakrīt ar apgabalu, kas promocijas darba pētījumā liecina par papildu grupu veidošanos.

### Teorētiskā Ga aizvietošanās HAp kristālrežģī

Lai noteiktu Ga aizvietošanos HAp kristālrežģī un novērotu aizvietošanas izraisītas režģa izmaiņas, tika veikta pilnas parauga struktūras *Rietveld* analīze. No struktūras analīzes rezultātiem tika aprēķināts  $1000\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $1100\text{ }^\circ\text{C}$  un  $1200\text{ }^\circ\text{C}$  temperatūrā termiski apstrādātu HAp un GaHAp paraugu elementāršūnas tilpums (12. A att.). Rezultāti parādīja, ka, palielinoties Ga saturam, HAp elementāršūnas tilpums palielinājās, kas liecina, ka  $\text{Ga}^{3+}$  joni ir iekļauti HAp kristālrežģī.



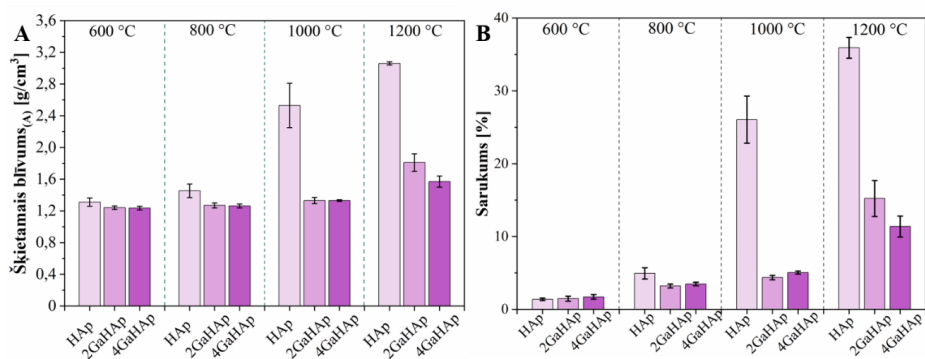
**12. att.** A –  $1000\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $1100\text{ }^\circ\text{C}$  un  $1200\text{ }^\circ\text{C}$  temperatūrā termiski apstrādātu HAp un GaHAp elementāršūnas tilpums kā funkcija no nominālās Ga koncentrācijas;  $1100\text{ }^\circ\text{C}$  temperatūrā termiski apstrādāta  $4\text{GaHAp}$   $F_{\text{obs}}-F_{\text{calc}}$  Fourier sintēzes kartes pie  $z = 0,0$  precizēta B – bez Ga aizstāšanas modeļa; C – ar Ga aizstāšanas modeli. Modelis attēlots shematiski, D – “O” apzīmē papildu skābekļa jonu, kas kompensē lādiņa nelīdzsvarotību, ko rada Ga aizvietošana Ca1 pozīcijā.

Teorētiskais aizvietošanas modelis izveidots, pamatojoties uz pilnīgu  $1100\text{ }^\circ\text{C}$  temperatūrā termiski apstrādāta  $4\text{GaHAp}$  strukturālo *Rietveld* analīzi, ieskaitot Ca vietu aizņemības faktoru, frakcionālās koordinātes un termiskā pārvietojuma parametru precizēšanu. Vispirms ar *Profex* elektronu blīvuma kartes moduļa palīdzību izveidotas precizētās struktūras diferenciālās *Fourier* kartes. Heksagonālās HAp fāzes struktūras precizēšana  $1100\text{ }^\circ\text{C}$  temperatūrā termiski apstrādāta  $4\text{GaHAp}$  datu kopā, izmantojot heksagonālās struktūras modeli bez Ga, parādīja atlikušos neatbilstošos elektronu blīvumus Ca1 pozīcijā (12. B att.). Turklāt gar  $c$  asi, uz kuras atrodas  $\text{OH}^-$  grupas, tika novērota lieko elektronu blīvumu veidošanās heksagonāla “zieda” formā (12. B att.). Ierosinot un izveidojot struktūras modeli, kurā Ca1 bija daļējs  $\text{Ga}^{3+}$  aizvietoējums un lādiņa nelīdzsvarotība tika kompensēta ar papildu  $\text{O}^{2-}$  jonu  $\text{OH}^-$  kanālos,  $F_{\text{obs}}-F_{\text{calc}}$  Fourier sintēzes kartēs netika konstatēti ne elektronu trūkums, ne pārpalikums, un struktūra palika neitrāla (12. C att.). Tas izskaidro kristāla elementāršūnas tilpuma

palielināšanos, kur kanālā tiek pievienoti papildu skābekļa joni, lai kompensētu papildu pozitīvo lādiņu, ko ievieš  $Ga^{3+}$  aizvietošana Ca1 vietā. Aizvietošanas modelis atklāj defektu veidošanos režģī, kas tālāk ietekmē biokeramikas mikrostruktūru.

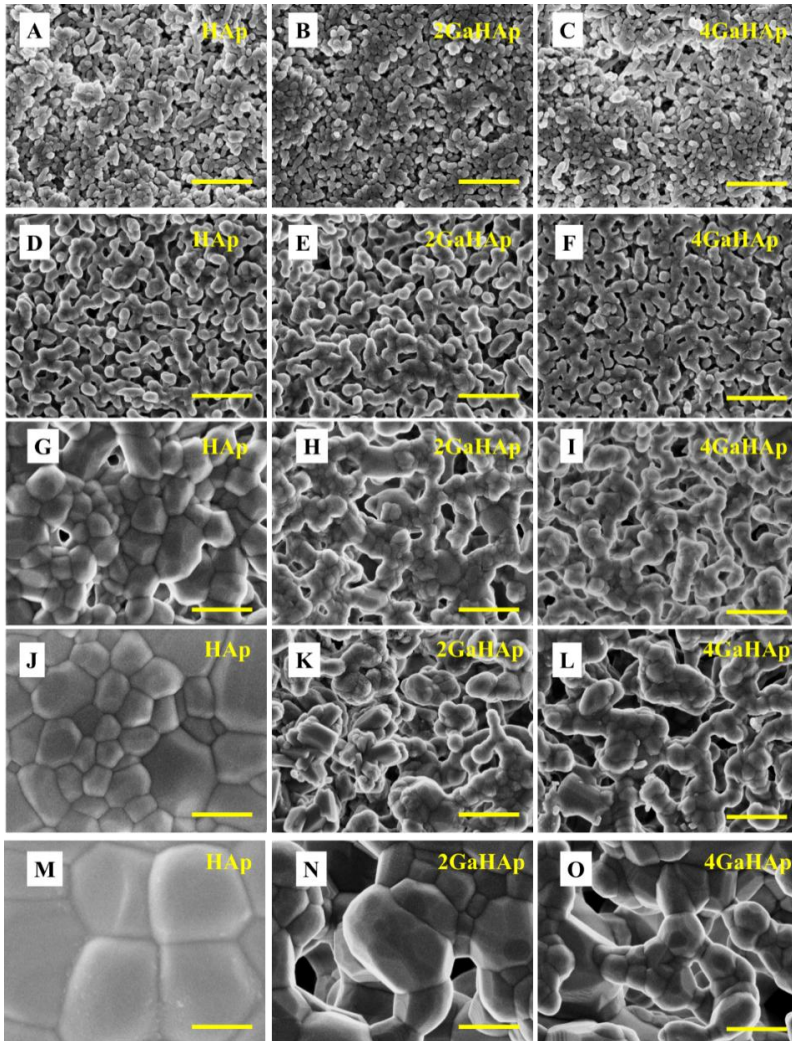
### GaHAp biokeramikas mikrostruktūra

Ga iekļaušanas izraisītās kristāliskās struktūras un fāžu sastāva izmaiņas būtiski ietekmēja HAp biokeramikas saķepināšanu, izraisot ievērojamu šķietamā blīvuma (13. A att.) un sarukuma (13. B att.) samazināšanos. Turklāt SEM mikrofotogrāfijās (14. A–I att.) bija redzama mikroporu veidošanās, jo saķepināšanas laikā veidojās sekundārā fāze, kas kavē biokeramikas sablīvēšanos. To var izskaidrot ar sekundārās fāzes daļiņu ietekmi uz graudu robežu kustību, jo saķepināšanas procesā vidējās temperatūrās *CDHAp* pārvēršas par  $\alpha$ -*TCP*, kas ierobežo graudu robežu pārvietošanos. Vienlaikus HAp turpina darboties kā matrica un sekundārās fāzes graudu robežās veido izkliedētas daļiņas, kas kavē graudu augšanu [88].



13. att. HAp un GaHAp biokeramikas A – šķietamais blīvums un B – sarukums pēc saķepināšanas 600 °C, 800 °C, 1000 °C un 1200 °C temperatūrā.

SEM mikrofotogrāfijas atklāja, ka, palielinot saķepināšanas temperatūru, pieauga graudu izmēri. Ga iekļaušana veicināja mazāku graudu veidošanos. HAp biokeramikas gadījumā raksturīgie heksagonālie graudi veidojās virs 1000 °C temperatūrā (14. G, J, M att.). Tomēr GaHAp biokeramikai raksturīgo heksagonālo graudu veidošanās novērota 1200 °C temperatūrā.



**14. att.** A – HAp, B – 2GaHAp, C – 4GaHAp biokeramikas, kas saķepināta 600 °C temperatūrā; D – HAp, E – 2GaHAp, F – 4GaHAp biokeramikas, kas saķepināta 800 °C temperatūrā; G – HAp, H – 2GaHAp, I – 4GaHAp biokeramikas, kas saķepināta 1000 °C temperatūrā; J – HAp, K – 2GaHAp, L – 4GaHAp biokeramikas, kas saķepināta 1100 °C temperatūrā; M – HAp, N – 2GaHAp, O – 4GaHAp biokeramikas, kas saķepināta 1200 °C temperatūrā, SEM mikrofotogrāfijas. Mērogs 500 nm [89].

Lai gūtu dziļāku ieskatu GaHAp biokeramikas īpašībās, padziļināti izpēģināta Ga aizvietošanās uzvedība HAp kristālrežģī. Rezultāti parādīja, ka daļēja Ca aizvietošana ar Ga var būtiski mainīt HAp termisko uzvedību.

## SECINĀJUMI

1. Gallija iekļaušana amorfā kalcija fosfātā ir ierobežota līdz  $2,2 \pm 0,1$  masas% un būtiski neietekmē tā fizikāli ķīmiskās īpašības. Tomēr gallijs uzlabo amorfā kalcija fosfāta stabilitāti dejonizētā H<sub>2</sub>O un bioloģiski nozīmīgās vidēs, t. i., *Dulbecco* modificētajā *Eagle* barotnē un triptikāzes sojas buljonā.
2. Amorfā kalcija fosfāta un galliju saturoša amorfā kalcija fosfāta pulveri 4 mg/ml koncentrācijā uzrāda bakteriostatisku iedarbību pret *Pseudomonas aeruginosa* un *Staphylococcus aureus*.
3. Gallijs kavē hidroksilapatīta kristālu augšanu, kā rezultātā samazinās tā kristāliskums un veidojas mazākas daļiņas. Zema kristāliskuma galliju saturošs hidroksilapatīts nodrošina ilgstošu gallija jonu izdalīšanos līdz 28 dienām.
4. Optimālais gallija saturs hidroksilapatītā ir  $2-5,5 \pm 0,1$  masas% robežās, nodrošinot bakteriostatisku iedarbību pret *Pseudomonas aeruginosa* un *Staphylococcus aureus* bez būtiskas toksicitātes pret cilvēka fibroblastiem.
5. Gallija pievienošana ietekmē hidroksilapatīta prekursoru pulveru īpašības, kas izraisa divfāžu biokeramikas – hidroksilapatīta un trikalcija fosfāta maisījuma – veidošanos pēc hidroksilapatīta termiskās apstrādes temperatūrā virs 900 °C. Sekundārā fāzes klātbūtne un režģa defekti veicina mikroporu veidošanos biokeramikas struktūrā un samazina sarukumu.
6. Gallijs hidroksilapatīta kristālrežģī ieņem Ca1 pozīciju un rada vakances OH<sup>-</sup> kanālos. Lādiņa kompensāciju panāk, uzņemot O<sup>2-</sup>, kas izraisa elementāršūnas tilpuma palielināšanos.

## ATSAUCES

1. J. M. Wallace , Skeletal Hard Tissue Biomechanics. In D. B. Burr, M. R. Allen editors. *Basic and Applied Bone Biology*. Academic press; 2019, 125–140. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813259-3.00007-5>.
2. D. L. Stocum, Regeneration of Musculoskeletal Tissues. In D. L. Stocum editor. *Regenerative Biology and Medicine*. Academic Press, 2012, 127–160. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384860-4.00006-X>.
3. W. Jiang, H. Liu, Nanocomposites for bone repair and osteointegration with soft tissues. In H. Lui editor. *Nanocomposites for Musculoskeletal Tissue Regeneration*. Woodhead publishing, 2016, 241–257. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-452-9.00011-X>.
4. A. H. Hoveidaei, M. Sadat-Shojai, S. Mosalamiaghili, S. R. Salarikia, H. Roghani-shahraki, R. Ghaderpanah, M.H. Ersi, J.D. Conway, Nano-hydroxyapatite structures for bone regenerative medicine: Cell-material interaction. *Bone*. 179 (2024) 116956. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116956>.
5. I. Roohani, S. Cheong, A. Wang, How to build a bone? - Hydroxyapatite or Posner’s clusters as bone minerals. *Open Ceramics*. 6 (2021) 100092. <https://doi.org/10.1016/J.OCERAM.2021.100092>.
6. A. Lotsari, A.K. Rajasekharan, M. Halvarsson, M. Andersson, Transformation of amorphous calcium phosphate to bone-like apatite. *Nat Commun*. 9 (2018) 4170. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06570-x>.
7. F. Nudelman, P. H. H. Bomans, A. George, G. de With, N. A. J. M. Sommerdijk, The role of the amorphous phase on the biomimetic mineralization of collagen, *Faraday Discuss*. 159 (2012) 357–370. <https://doi.org/10.1039/c2fd20062g>.
8. S. T. J. Tsang, A. J. van Rensburg, J. van Heerden, G. Z. Epstein, R. Venter, N. Ferreira, The management of critical bone defects: outcomes of a systematic approach, *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 34 (2024) 3225–3231. <https://doi.org/10.1007/S00590-024-04050-1>.
9. A. Díaz-Cuenca, D. Rabadjieva, K. Sezanova, R. Gergulova, R. Ilieva, S. Tepavitcharova, Biocompatible calcium phosphate-based ceramics and composites, *Mater Today Proc*. 61 (2022) 1217–1225. <https://doi.org/10.1016/J.MATPR.2022.01.329>.
10. M. C. Schulz, S. Holtzhausen, B. Nies, S. Heinemann, D. Muallah, L. Kroschwald, K. Paetzold-Byhain, G. Lauer, P. Sembdner, Three-Dimensional Plotted Calcium Phosphate Scaffolds for Bone Defect Augmentation – A New Method for Regeneration, *Journal of Personalized Medicine*. (2023) 13 (3) 464. <https://doi.org/10.3390/JPM13030464>.
11. A. B. G. de Carvalho, M. Rahimnejad, R. L. M. S. Oliveira, P. Sikder, G. S. F. A. Saavedra, S. B. Bhaduri, D. Gawlitta, J. Malda, D. Kaigler, E. S. Trichês, M. C. Bottino, Personalized bioceramic grafts for craniomaxillofacial bone regeneration, *International Journal of Oral Science* 16 (2024) 63. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00327-7>.

12. M. Bohner, Resorbable biomaterials as bone graft substitutes, *Materials Today*. 13 (1-2) (2010) 24–30. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(10\)70014-6](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(10)70014-6).
13. M. Bohner, Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements, *Injury*. 31 (2000) D37–D47. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(00\)80022-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(00)80022-4).
14. T. Lu, L. Zhang, X. Yuan, J. Ye, A novel calcium phosphate-based ceramic scaffolds with unexpected high osteogenic activity by strontium doping, *Mater Today Chem*. 36 (2024) 101931. <https://doi.org/10.1016/J.MTCHEM.2024.101931>.
15. J. A. da Cruz, R. R. Pezarini, A. J. M. Sales, S. R. Benjamin, P. M. de Oliveira Silva, M. P. F. Graça, Study of biphasic calcium phosphate (BCP) ceramics of tilapia fish bones by age, *Spectrochim, Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 316 (2024) 124289. <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2024.124289>.
16. A. K. Rajendran, M. S. J. Anthraper, N. S. Hwang, J. Rangasamy, Osteogenesis and angiogenesis promoting bioactive ceramics, *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 159 (2024) 100801. <https://doi.org/10.1016/J.MSER.2024.100801>.
17. V. I. dos Santos, J. Chevalier, M. C. Fredel, B. Henriques, L. Gremillard, Ceramics and ceramic composites for biomedical engineering applications via Direct Ink Writing: Overall scenario, advances in the improvement of mechanical and biological properties and innovations, *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 161 (2024) 100841. <https://doi.org/10.1016/J.MSER.2024.100841>.
18. C. Liu, C. Shao, L. Zhang, Q. Huang, Biomaterials and MSCs composites in regenerative medicine, *Mesenchymal Stem Cells: Biological Concepts, Current Advances, Opportunities and Challenges*. (2023) 69–99. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95346-7.00004-X>.
19. S. Thomas, B. S. P. Harshita, P. Mishra, S. Talegaonkar, Ceramic Nanoparticles: Fabrication Methods and Applications in Drug Delivery, *Curr Pharm Des*. 21 (42) (2015) 6165–6188. <https://doi.org/10.2174/1381612821666151027153246>.
20. S. V. Dorozhkin, Synthetic amorphous calcium phosphates (ACPs): preparation, structure, properties, and biomedical applications, *Biomater Sci*. 9 (2021) 7748–7798. <https://doi.org/10.1039/D1BM01239H>.
21. X. Hou, L. Zhang, Z. Zhou, X. Luo, T. Wang, X. Zhao, B. Lu, F. Chen, L. Zheng, Calcium Phosphate-Based Biomaterials for Bone Repair, *Journal of Functional Biomaterials*. 13 (2022) 187. <https://doi.org/10.3390/JFB13040187>.
22. C. Combes, C. Rey, Amorphous calcium phosphates: Synthesis, properties and uses in biomaterials, *Acta Biomater*. 6 (9) (2010) 3362–3378. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.02.017>.
23. E. Eanes, Amorphous Calcium Phosphate, in: *Octacalcium Phosphate*, (2001) 130–147. <https://doi.org/10.1159/000061652>.
24. M. Vallet-Regí, D. Lozano, B. González, I. Izquierdo-Barba, Biomaterials against Bone Infection, *Adv Healthc Mater*. 9 (13) (2020). <https://doi.org/10.1002/adhm.202000310>.

25. H. Tabaja, O.M. Abu Saleh, D.R. Osmon, Periprosthetic Joint Infection: What's New?, *Infect Dis Clin North Am.* 38 (4) (2024) 731–756. <https://doi.org/10.1016/J.IDC.2024.07.007>.
26. L. Pulido, E. Ghanem, A. Joshi, J. J. Purtill, J. Parvizi, Periprosthetic Joint Infection: The Incidence, Timing, and Predisposing Factors, *Clin Orthop Relat Res.* 466 (7) (2008) 1710-1715. <https://doi.org/10.1007/S11999-008-0209-4>.
27. V. Boddapati, M. C. Fu, D. J. Mayman, E. P. Su, P. K. Sculco, A. S. McLawhorn, Revision Total Knee Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection Is Associated With Increased Postoperative Morbidity and Mortality Relative to Noninfectious Revisions, *J Arthroplasty.* 33 (2) (2018) 521–526. <https://doi.org/10.1016/J.ARTH.2017.09.021>.
28. F. Der Wang, Y. P. Wang, C. F. Chen, H. P. Chen, The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 51 (6) (2018) 717–722. <https://doi.org/10.1016/J.JMII.2018.08.011>.
29. O. F. Egerci, A. Yapar, F. Dogruoz, H. Selcuk, O. Kose, Preventive strategies to reduce the rate of periprosthetic infections in total joint arthroplasty; a comprehensive review, *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery.* 144 (2024) 5131–5146. <https://doi.org/10.1007/S00402-024-05301-W>.
30. M. Riool, S. A. J. Zaat, Biomaterial-Associated Infection: Pathogenesis and Prevention, In: Soria, F., Rako, D., de Graaf, P. (eds) *Urinary Stents.* Springer (2022) 245–257. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-04484-7\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-031-04484-7_20).
31. D. Y. Wang, L. Su, K. Poelstra, D. W. Grainger, H. C. van der Mei, L. Shi, H. J. Busscher, Beyond surface modification strategies to control infections associated with implanted biomaterials and devices – Addressing the opportunities offered by nanotechnology, *Biomaterials.* 308 (2024) 122576. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2024.122576>.
32. J. Barros, F. J. Monteiro, M. P. Ferraz, Bioengineering Approaches to Fight against Orthopedic Biomaterials Related-Infections, *Int J Mol Sci.* 23 (19) (2022) 11658. <https://doi.org/10.3390/ijms231911658>.
33. W. Shuaishuai, Z. Tongtong, W. Dapeng, Z. Mingran, W. Xukai, Y. Yue, D. Hengliang, W. Guangzhi, Z. Minglei, Implantable biomedical materials for treatment of bone infection, *Front Bioeng Biotechnol.* 11 (2023). <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1081446>.
34. M. Cerioli, C. Batailler, A. Conrad, S. Roux, T. Perpoint, A. Becker, C. Triffault-Fillit, S. Lustig, M.-H. Fessy, F. Laurent, F. Valour, C. Chidiac, T. Ferry, *Pseudomonas aeruginosa* Implant-Associated Bone and Joint Infections: Experience in a Regional Reference Center in France, *Front Med.* 7 (2020). <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.513242>.

35. A. Frei, A. D. Verderosa, A. G. Elliott, J. Zuegg, M. A. T. Blaskovich, Metals to combat antimicrobial resistance, *Nature Reviews Chemistry*. 7 (2023) 202–224. <https://doi.org/10.1038/s41570-023-00463-4>.
36. M. Godoy-Gallardo, U. Eckhard, L. M. Delgado, Y. J. D. de Roo Puente, M. Hoyos-Nogués, F. J. Gil, R. A. Perez, Antibacterial approaches in tissue engineering using metal ions and nanoparticles: From mechanisms to applications, *Bioact Mater*. 6 (12) (2021) 4470. <https://doi.org/10.1016/J.BIOACTMAT.2021.04.033>.
37. J. A. Lemire, J. J. Harrison, R. J. Turner, Antimicrobial activity of metals: Mechanisms, molecular targets and applications, *Nat Rev Microbiol*. 11 (2013) 371–384. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3028>.
38. S. Mittapally, R. Taranum, S. Parveen, Metal ions as antibacterial agents, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 8 (6) (2018) 411–419. <https://doi.org/10.22270/JDDT.V8I6-S.2063>.
39. M. A. Zoroddu, J. Aaseth, G. Crisponi, S. Medici, M. Peana, V. M. Nurchi, The essential metals for humans: a brief overview, *J Inorg*. 195 (2019) 120–129. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.013>.
40. A. B. Kelson, M. Carnevali, V. Truong-Le, Gallium-based anti-infectives: Targeting microbial iron-uptake mechanisms, *Curr Opin Pharmacol*. 5 (13) (2013) 707–716. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.07.001>.
41. F. Kurtuldu, N. Mutlu, A. R. Boccaccini, D. Galusek, Gallium containing bioactive materials: A review of anticancer, antibacterial, and osteogenic properties, *Bioact Mater*. 17 (2022) 125–146. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.12.034>.
42. V. Vitali, S. Zineddu, L. Messori, Metal compounds as antimicrobial agents: ‘smart’ approaches for discovering new effective treatments, *RSC Adv*. 15 (2025) 748–753. <https://doi.org/10.1039/D4RA07449A>.
43. P. Collery, B. Keppler, C. Madoulet, B. Desoize, Gallium in cancer treatment, *Crit Rev Oncol Hematol*. 42 (3) (2002) 283–296. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00225-6](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00225-6).
44. V. de A.W. Sales, T. R. R. Timóteo, N. M. da Silva, C. G. de Melo, A. S. Ferreira, M. V. G. de Oliveira, E. de O. Silva, L. M. dos S. Mendes, L. A. Rolim, P. J. R. Neto, A Systematic Review of the Anti-inflammatory Effects of Gallium Compounds, *Curr Med Chem*. 28 (10) (2020) 2062–2076. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200525160556>.
45. W. Sun, M. Qi, S. Cheng, C. Li, B. Dong, L. Wang, Gallium and gallium compounds: New insights into the “Trojan horse” strategy in medical applications, *Mater Des*. 227 (2023) 111704. <https://doi.org/10.1016/J.MATDES.2023.111704>.
46. F. Li, F. Liu, K. Huang, S. Yang, Advancement of Gallium and Gallium-Based Compounds as Antimicrobial Agents, *Front Bioeng Biotechnol*. 10 (2022) 827960. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2022.827960>.

47. F. Shi, S. S. Ma, S. Liu, R. Xin, B. Chen, W. Ye, J. Sun, A novel antimicrobial strategy for bacterial infections: Gallium-based materials, *Colloid Interface Sci Commun.* 56 (2023) 100735. <https://doi.org/10.1016/J.COLCOM.2023.100735>.
48. B. R. Wilson, A. R. Bogdan, M. Miyazawa, K. Hashimoto, Y. Tsuji, Siderophores in Iron Metabolism: From Mechanism to Therapy Potential, *Trends Mol Med.* 22 (12) (2016) 1077–1090. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.10.005>.
49. N. Kircheva, T. Dudev, Gallium as an Antibacterial Agent: A DFT/SMD Study of the Ga<sup>3+</sup>/Fe<sup>3+</sup> Competition for Binding Bacterial Siderophores, *Inorg Chem.* 59 (9) (2020) 6242–6254. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c00367>.
50. A. Müller, C. Fessele, F. Zuber, M. Rottmar, K. Maniura-Weber, Q. Ren, A. G. Guex, Gallium Complex-Functionalized P4HB Fibers: A Trojan Horse to Fight Bacterial Infection, *ACS Appl Bio Mater.* 4 (1) (2021) 682–691. <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c01221>.
51. F. Minandri, C. Bonchi, E. Frangipani, F. Imperi, P. Visca, Promises and failures of gallium as an antibacterial agent, *Future Microbiol.* 9 (3) (2014) 379–397. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.3>.
52. M. Mosina, I. Kovrlija, L. Stipniece, J. Loes, Gallium containing calcium phosphates: Potential antibacterial agents or fictitious truth, *Acta Biomater.* 150 (2022) 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.07.063>.
53. M. Yang, J. Ren, R. Zhang, Novel gallium-doped amorphous calcium phosphate nanoparticles: Preparation, application and structure study, *J Non Cryst Solids.* 466–467 (2017) 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrsol.2017.03.034>.
54. M. Kurtjak, M. Vukomanović, A. Krajnc, L. Kramer, B. Turk, D. Suvorov, Designing Ga(III)-containing hydroxyapatite with antibacterial activity, *RSC Adv.* 6 (2016) 112839–112852. <https://doi.org/10.1039/c6ra23424k>.
55. K. Pajor, Ł. Pajchel, A. Zgadzaj, U. Piotrowska, J. Kolmas, Modifications of hydroxyapatite by gallium and silver ions—physicochemical characterization, cytotoxicity and antibacterial evaluation, *Int J Mol Sci.* 21 (14) (2020) 5006. <https://doi.org/10.3390/ijms21145006>.
56. M. Kurtjak, M. Vukomanović, D. Suvorov, Antibacterial nanocomposite of functionalized nanogold and gallium-doped hydroxyapatite, *Mater Lett* 193 (2017) 126–129. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2017.01.092>.
57. C. Combes, C. Rey, Amorphous calcium phosphates: Synthesis, properties and uses in biomaterials, *Acta Biomater.* 6 (9) (2010) 3362–3378. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.02.017>.
58. S. V. Dorozhkin, Synthetic amorphous calcium phosphates (ACPs): Preparation, structure, properties, and biomedical applications, *Biomater. Sci.* 9 (2021) 7748–7798. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/d1bm01239h>.
59. M. Mosina, J. Loes, Synthesis of Amorphous Calcium Phosphate: A Review, *Key Eng. Mater.* 850 (2020) 199–206. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.850.199>.

60. J. Vecstaudza, J. Locs, Novel preparation route of stable amorphous calcium phosphate nanoparticles with high specific surface area, *J. Alloys Compd.* 700 (2017) 215–222. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jallcom.2017.01.038>.
61. G. Mancardi, C. E. Hernandez Tamargo, D. Di Tommaso, N. H. De Leeuw, Detection of Posner's clusters during calcium phosphate nucleation: a molecular dynamics study, *J Mater Chem B.* 5 (2017) 7274–7284. <https://doi.org/10.1039/C7TB01199G>.
62. S. Somrani, C. Rey, M. Jemal, Thermal evolution of amorphous tricalcium phosphate, *J Mater Chem.* 13 (2003) 888–892. <https://doi.org/10.1039/B210900J>.
63. L. Degli Esposti, M. Fosca, A. Canizares, L. Del Campo, M. Ortenzi, A. Adamiano, J. V. Rau, M. Iafisco, An in situ study of thermal crystallization of amorphous calcium phosphates, *Physical Chemistry Chemical Physics.* 24 (2022) 24514–24523. <https://doi.org/10.1039/D2CP02352K>.
64. L. Degli Esposti, S. Markovic, N. Ignjatovic, S. Panseri, M. Montesi, A. Adamiano, M. Fosca, J. V. Rau, V. Uskoković, M. Iafisco, Thermal crystallization of amorphous calcium phosphate combined with citrate and fluoride doping: a novel route to produce hydroxyapatite bioceramics, *J Mater Chem B.* 9 (2021) 4832–4845. <https://doi.org/10.1039/D1TB00601K>.
65. Z. Z. Zyman, A. V. Goncharenko, D. V. Rokhmistrov, Phase evolution during heat treatment of amorphous calcium phosphate derived from fast nitrate synthesis, *Processing and Application of Ceramics.* 11 (2) (2017) 147–153. <https://doi.org/10.2298/PAC1702147Z>.
66. J. Vecstaudza, M. Gasik, J. Locs, Amorphous calcium phosphate materials: Formation, structure and thermal behaviour, *J Eur Ceram Soc.* 39 (4) (2019) 1642–1649. <https://doi.org/10.1016/J.JEURCERAMSOC.2018.11.003>.
67. W. Jin, S. Jiang, H. Pan, R. Tang, Amorphous Phase Mediated Crystallization: Fundamentals of Biomineralization, *Crystals.* 8 (1) (2018) 48. <https://doi.org/10.3390/CRYST8010048>.
68. E. D. Eanes, J. D. Termine, M. U. Nylen, An electron microscopic study of the formation of amorphous calcium phosphate and its transformation to crystalline apatite, *Calcif Tissue Res.* 12 (1973) 143–158. <https://doi.org/10.1007/BF02013730>.
69. B. Jin, Z. Liu, C. Shao, J. Chen, L. Liu, R. Tang, J. J. De Yoreo, Phase Transformation Mechanism of Amorphous Calcium Phosphate to Hydroxyapatite Investigated by Liquid-Cell Transmission Electron Microscopy, *Cryst Growth Des.* 21 (9) (2021) 5126–5134. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00503>.
70. K. Chatzipanagis, M. Iafisco, T. Roncal-Herrero, M. Bilton, A. Tampieri, R. Kröger, J. M. Delgado-López, Crystallization of citrate-stabilized amorphous calcium phosphate to nanocrystalline apatite: a surface-mediated transformation, *CrystEngComm.* 18 (2016) 3170–3173. <https://doi.org/10.1039/C6CE00521G>.
71. H. Saito, Y. Araki, H. Katsuno, T. Nakada, Phase transition of amorphous calcium phosphate to calcium hydrogen phosphate dihydrate in simulated body fluid, *J Cryst Growth.* 553 (2021) 125937. <https://doi.org/10.1016/J.JCRYSGRO.2020.125937>.

72. M. Edén, Structure and formation of amorphous calcium phosphate and its role as surface layer of nanocrystalline apatite: Implications for bone mineralization, *Materialia (Oxf)* 17 (2021) 101107. <https://doi.org/10.1016/j.mtla.2021.101107>.
73. A. Indurkar, P. Kudale, V. Rjabovs, I. Heinmaa, Ö. Demir, M. Kirejevs, K. Rubenis, G. Chaturbhuj, M. Turks, J. Locs, Small organic molecules containing amorphous calcium phosphate: synthesis, characterization and transformation, *Front Bioeng Biotechnol.* 11 (2023) 1329752. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2023.1329752>.
74. R. Gelli, F. Ridi, P. Baglioni, The importance of being amorphous: calcium and magnesium phosphates in the human body, *Adv Colloid Interface Sci.* 269 (2019) 219–235. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.04.011>.
75. S. Jiang, Y. Cao, S. Li, Y. Pang, Z. Sun, Dual function of poly(acrylic acid) on controlling amorphous mediated hydroxyapatite crystallization, *J Cryst Growth.* 557 (2021) 125991. <https://doi.org/10.1016/J.JCRYSGRO.2020.125991>.
76. V. M. Wu, E. Huynh, S. Tang, V. Uskoković, Calcium phosphate nanoparticles as intrinsic inorganic antimicrobials: Mechanism of action, *Biomedical Materials (Bristol)* 16 (2021) 015018. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ABA281>.
77. I. I. Grynyuk, O. M. Vasyliuk, S. V. Prylutska, N. Y. Strutynska, O. V. Livitska, M. S. Slobodyanik, Influence of nanoscale-modified apatite-type calcium phosphates on the biofilm formation by pathogenic microorganisms, *Open Chem.* 19 (2021) 39–48. <https://doi.org/10.1515/CHEM-2021-0199>.
78. V. Uskoković, S. Tang, M. G. Nikolić, S. Marković, V. M. Wu, Calcium phosphate nanoparticles as intrinsic inorganic antimicrobials: In search of the key particle property, *Biointerphases.* 14 (2019) 031001. <https://doi.org/10.1116/1.5090396>.
79. A. Bondi, Van der waals volumes and radii, *Journal of Physical Chemistry.* 68 (1964) 441–451. <https://doi.org/10.1021/J100785A001>.
80. N. C. Blumenthal, V. Cosma, S. Levine, Effect of gallium on the in vitro formation, growth, and solubility of hydroxyapatite, *Calcif Tissue Int.* 45 (1989) 81–87. <https://doi.org/10.1007/BF02561406>.
81. Y. In, U. Amornkitbamrung, M. H. Hong, H. Shin, On the crystallization of hydroxyapatite under hydrothermal conditions: Role of sebacic acid as an additive, *ACS Omega.* 5 (42) (2020) 27204–27210. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03297>.
82. M. Mosina, C. Siverino, L. Stipniece, A. Sceglavs, R. Vasiljevs, T. F. Moriarty, J. Locs, Gallium-Doped Hydroxyapatite Shows Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa* without Affecting Cell Metabolic Activity, *J Funct Biomater.* 14 (2) (2023) 51. <https://doi.org/10.3390/jfb14020051>.
83. A. Ballardini, M. Montesi, S. Panseri, A. Vandini, P.G. Balboni, A. Tampieri, S. Sprio, New hydroxyapatite nanophases with enhanced osteogenic and anti-bacterial activity, *J. Biomed. Mater. Res. A.* 106 (2) (2017) 521–530. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36249>.

84. F. He, Y. Tian, Improvements in phase stability and densification of  $\beta$ -tricalcium phosphate bioceramics by strontium-containing phosphate-based glass additive, *Ceram Int.* 44 (10) (2018) 11622–11627. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.03.236>.
85. J. Liu, L. Zhao, L. Ni, C. Qiao, D. Li, H. Sun, Z. Zhang, The effect of synthetic  $\alpha$ -tricalcium phosphate on osteogenic differentiation of rat bone mesenchymal stem cells, *Am J Transl Res.* 7 (9) (2015) 1588–1601. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626420/>.
86. M. Trzaskowska, V. Vivcharenko, A. Przekora, The Impact of Hydroxyapatite Sintering Temperature on Its Microstructural, Mechanical, and Biological Properties, *Int. J. Mol. Sci.* 24 (6) (2023) 5083. <https://doi.org/10.3390/ijms24065083>.
87. K. Salma, N. Borodajenko, A. Plata, L. Berzina-Cimdina, A. Stunda, Fourier Transform Infrared Spectra of Technologically Modified Calcium Phosphates, in 14th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics, IFMBE Proceedings, 20 (2008) 68–71. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-69367-3\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-540-69367-3_19).
88. D. Fan, L. Q. Chen, S. P. P. Chen, Numerical simulation of Zener pinning with growing second-phase particles, *Journal of the American Ceramic Society.* 81 (3) (2005) 526–532. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1998.tb02370.x>.
89. M. Sceglova, N. Döbelin, R. Vasiljevs, L. Stipniece, J. Locs. Influence of gallium doping on the thermal stability and microstructure of sintered hydroxyapatite bioceramics, *Ceram Int.* 51 (14) (2025) 41150–42261. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2025.06.440>.



**Marika Ščeglova** dzimusi 1994. gadā Rīgā. Rīgas Tehniskajā universitātē (RTU) ieguvusi inženierzinātņu bakalaura (2018) un inženierzinātņu maģistra (2020) grādu ķīmijas tehnoloģijā. No 2013. līdz 2018. gadam strādāja AS "Grindeks". No 2018. līdz 2025. gadam bija RTU Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultātes Biomateriālu un bioinženierijas institūta pētniece. Zinātniskās intereses saistītas ar kalcija fosfātu biomateriāliem un to modificēšanu ar dažādiem joniem, lai uzlabotu materiālu fizikāli ķīmiskās un bioloģiskās īpašības. Pētījumu rezultāti prezentēti starptautiskās zinātniskās konferencēs un publicēti zinātniskajos izdevumos. Patlaban strādā par ķīmijas skolotāju.