

Studying the Effect of Strontium Oxide Doping in the Chemical Composition of Bioactive Glass on the Distribution of Bridging/Non-Bridging Oxygens Using Molecular Dynamics Simulation

Amirhossein Moghanian* 

Department of Materials Engineering, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

* Corresponding author, Email: moghanian@eng.ikiu.ac.ir

ABSTRACT

Introduction and Objectives: The use of bioactive glass in therapeutic applications is a promising and developing field of research to improve the treatment process, made these biomaterials one of the reliable options in tissue engineering. In this study, the effect of strontium oxide contamination in the chemical composition of bioactive glass 70S on its structural and biological properties was examined.

Materials and Methods: In this study, the structure of bioactive glass $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{SrO}$ ($x=0$ and 5 mol.%) synthesized by melt-quenching method was simulated through molecular dynamics and LAMMPS software.

Results: According to the results of the pair distribution function and the angle distribution function, the average length of the Si-O, Si-BO, and Si-NBO bonds was reported to be 1.61, 1.62, and 1.58 (Å) respectively, and the angle size of the Si-O-Si and O-Si-O bonds was $147-151^\circ$ and 109° , respectively. The distribution of bridging oxygens and non-bridging oxygens in the BG-S5 sample also decreased and increased by 0.42% and 0.21%, respectively compared to the BG-S10 sample. In addition, an increase in the pH of the simulated body fluid was reported by the day of seven immersion due to the release of ions from the glass surface, and an improvement of 17.26 % in the growth and proliferation of MC3T3-E1 cells in the BG-S5 sample compared to the BG-S10 sample on the day of seven cultures was confirmed (***) $p < 0.0001$.

Conclusion: Molecular dynamics simulation is a powerful tool in order to accurately predict the structural properties of bioactive glass before synthesis in vitro conditions, and the BG-S5 sample was proposed in bone tissue engineering due to its optimal bioavailability.

Keywords: 70S bioactive glass, In vitro, Melt-quenching method, Simulation of molecular dynamics, LAMMPS software.

How to Cite: Moghanian A. Studying the effect of strontium oxide doping in the chemical composition of bioactive glass on the distribution of bridging/non-bridging oxygens using molecular dynamics simulation. J Adv Mater Eng. 2026;45(4):55-68 (In Persian). <https://doi.org/10.47176/jame.45.4.1187>

مطالعه تاثیر آرایش اکسید استرانسیم در ترکیب شیمیایی شیشه زیست فعال بر توزیع اکسیژن های پل زن/غیر پل زن با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی

امیرحسین مغنیان*^{ID}

مهندسی مواد، دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران
*نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: moghanian@eng.ikiu.ac.ir

چکیده

مقدمه و اهداف: استفاده از شیشه های زیست فعال در کاربردهای درمانی به منظور بهبود روند درمان، یک زمینه تحقیقاتی امیدوارکننده در حال توسعه می باشد که این مواد زیستی را به یکی از گزینه های قابل اطمینان در مهندسی بافت تبدیل کرده است. در این پژوهش، تاثیر آرایش اکسید استرانسیم در ترکیب شیمیایی شیشه زیست فعال 70S بر خواص ساختاری و زیستی آن بررسی گردید.

مواد و روش ها: در این پژوهش، ساختار شیشه زیست فعال (درصد مولی ۵ و ۰) $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{SrO}$ ($x=0$ و ۵) سنتز شده به روش ذوبی-آبدهی، از طریق دینامیک مولکولی و نرم افزار لمپس شبیه سازی شد.

یافته ها: با توجه به نتایج حاصل از تابع توزیع پیوندی و تابع توزیع زاویه ای، میانگین طول پیوندهای Si-O، Si-BO، Si-NBO و به ترتیب 1.61 \AA ، 1.62 و 1.58 گزارش گردید و اندازه زاویه پیوند Si-O-Si و O-Si-O، به ترتیب در محدوده $151-147$ درجه و 109 درجه بود. همچنین میزان توزیع اکسیژن های پل زن و غیر پل زن در نمونه BG-S5 نسبت به نمونه BG-S10، به ترتیب $0.42/0$ و $0.21/0$ درصد کاهش و افزایش یافت. ضمن این که افزایش pH محلول شبیه سازی شده بدن تا روز هفت غوطه وری، به دلیل رهایش یون ها از سطح شیشه گزارش شد و بهبود 17.26 درصدی رشد و تکثیر سلول های MC3T3-E1 در نمونه BG-S5 نسبت به نمونه BG-S10 در روز هفت کشت تایید گردید ($p < 0.0001$).

نتیجه گیری: شبیه سازی دینامیک مولکولی یک ابزار قدرتمند به منظور پیش بینی دقیق خواص ساختاری شیشه های زیست فعال قبل از سنتز در شرایط برون تنی است و نمونه BG-S5 به دلیل داشتن قابلیت های زیستی بهینه، به منظور استفاده در مهندسی بافت استخوان پیشنهاد گردید.

واژه های کلیدی: شیشه زیست فعال 70S، برون تنی، روش ذوبی-آبدهی، شبیه سازی دینامیک مولکولی، نرم افزار لمپس.

۱- مقدمه

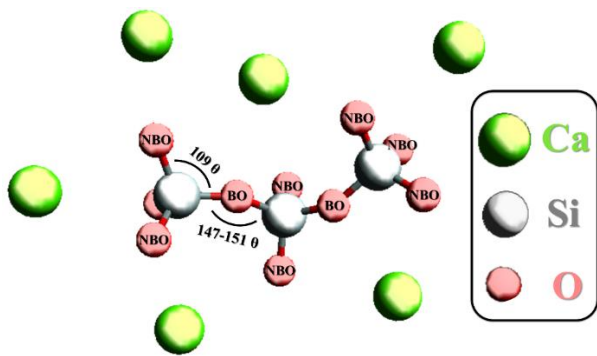
استخوان با داشتن قابلیت خودترمیمی^۱، توانایی ترمیم^۲ و بازسازی^۳ خود را بدون ایجاد فساد الیاف^۴ در محل جای زخم^۵ را از طریق استخوان‌سازی درون‌غضروفی^۶ دارد (۱). با این وجود، در شرایطی نظیر آسیب‌های ناشی از تصادف، ابتلا فرد به بیماری پوکی استخوان^۷ و حذف بافت سرطانی^۸ در بیماران مبتلا به سرطان استخوان^۹، قابلیت خودترمیمی استخوان با محدودیت‌هایی مواجه می‌شود که منجر به اختلال در فرآیند ترمیم و بازسازی آن می‌گردد (۲ و ۳). همچنین پیوندهای استخوان^{۱۰} به دلیل وجود عوامل رشد^{۱۱} القاکننده استخوان^{۱۲}، منابع سلول‌های استخوان‌ساز^{۱۳} و داربست‌های هدایت‌کننده رشد استخوانی^{۱۴} در بافت پیوندی، یکی از رویکردهای کلیدی در درمان آسیب‌های استخوانی است که این روش نیز با چالش‌هایی نظیر محدودیت در مقادیر استخوان سالم از بیماران و بروز عوارض در محل بافت اهداکننده همراه است (۴ و ۵). از این رو، استفاده از مواد زیستی^{۱۵} طبیعی و مصنوعی به منظور عدم مواجهه با محدودیت‌های مذکور و با هدف کاهش مشکلات مرتبط با پیوندهای استخوان نظیر احتمال رد پیوند^{۱۶} و انتقال بیماری‌ها، به عنوان یک رویکرد موثر در مهندسی بافت استخوان^{۱۷} در نظر گرفته شده است (۶ و ۷).

شیشه زیست‌فعال^{۱۸} به عنوان یک ماده زیستی، به دلیل داشتن خواصی نظیر زیست‌سازگاری^{۱۹}، عدم سمیت سلولی^{۲۰}، جلوگیری از بروز التهاب^{۲۱}، فعالیت ضدباکتریایی^{۲۲}، رگ‌زایی^{۲۳} و خواص هدایت استخوانی و القای استخوانی، به طور گسترده‌ای در کاربردهای دندانپزشکی و ارتوپدی^{۲۴} مورد توجه قرار گرفته است (۸ و ۹). همچنین اولین شیشه زیست‌فعال با ترکیب شیمیایی بر پایه سیلیکات در سال ۱۹۹۶ توسط پروفیسور هنج سنتز گردید و پس از آن، قابلیت استخوان‌زایی^{۲۵} شیشه زیست‌فعال در برقراری موفقیت‌آمیز پیوند با بافت استخوانی به منظور ترمیم استخوان آسیب‌دیده تأیید شد (۱۰ و ۱۱). ضمن این‌که شیشه‌های زیست‌فعال پس از قرارگیری در بدن، با انجام واکنش‌های سطحی و انحلال شبکه شیشه و به تبع آن رهایش یون‌ها از سطح آن‌ها،

نقش مهمی در بهبود فرآیند ترمیم استخوان دارند (۱۲ و ۱۳). علاوه بر این، خواص ساختاری و زیستی شیشه‌های زیست‌فعال با آرایش عناصر درمانی نظیر استرانسیم قابل ارتقا می‌باشد که در مطالعات پیشین بهبود تکثیر و تمایز سلول‌های استخوانی و روند ترمیم استخوان با جایگزینی یون‌های استرانسیم به جای کلسیم در شبکه شیشه گزارش گردید (۱۴ و ۱۵). همچنین استرانسیم با افزایش فعالیت سلول‌های استخوان‌ساز و کاهش فعالیت سلول‌های استخوان‌خوار^{۲۶}، منجر به بهبود روند استخوان‌زایی می‌گردد و حضور مقدار پنج درصد مولی اکسید استرانسیم در ترکیب شیمیایی شیشه‌های زیست‌فعال، به عنوان مقدار بهینه در بهبود میزان زیست‌فعالی^{۲۷} آن‌ها گزارش شده است (۱۶ و ۱۷).

روش ذوبی-آبدی^{۲۸}، به عنوان یک روش آسان با مراحل سنتز قابل کنترل با دما به منظور سنتز شیشه‌های زیست‌فعال است که در آن پس از ترکیب پیش‌ماده‌ها برحسب درصد مولی/وزنی، مواد تحت درجه حرارت‌های بالا ذوب شده و به منظور ایجاد ساختار بی‌شکل شیشه‌های زیست‌فعال، مذاب حاصل از پیش‌ماده‌ها به سرعت سرد می‌شود (۱۸). این در حالی است که به دلیل اهمیت تاثیر ترکیب شیمیایی بر میزان خواص ساختاری و زیستی شیشه‌های زیست‌فعال نظیر استحکام شبکه و میزان زیست‌فعالی آن‌ها، روش‌های محاسباتی دقیق در مقیاس اتمی به عنوان جایگزینی مناسب به جای روش‌های تجربی و رویکردهای مبتنی بر آزمون و خطا پیشنهاد گردید (۱۹). ضمن این‌که شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی^{۲۹} به دلیل داشتن قابلیت بررسی دقیق ترکیبات شیمیایی شیشه‌های زیست‌فعال چندجزئی پیچیده و با ارائه تصویری با وضوح بالا از ساختار اتمی آن‌ها، یکی از گزینه‌های قابل اعتماد در بین روش‌های محاسباتی مذکور است (۲۰).

ساختار شبکه شیشه‌های زیست‌فعال پایه سیلیکاتی، از واحدهای چهاروجهی SiO_4 تشکیل شده است که در نتیجه اتصال اتم‌های اکسیژن به یکدیگر به دو شکل اکسیژن پلزن^{۳۰} و اکسیژن غیرپلزن^{۳۱} تقسیم می‌گردند. اکسیژن پلزن با قرارگیری بین دو اتم سیلیسیم مجاور، منجر به اتصال آن‌ها از طریق پیوند Si-O-Si



شکل ۱- نمایی از ساختار مولکولی و تفاوت نقش اکسیژن پلزن و اکسیژن غیرپلزن.

پژوهش، تاثیر آرایش اکسید استرانسیم بر خواص ساختاری و زیستی شیشه زیست فعال 70S با ترکیب شیمیایی بر پایه (درصد مولی ۵ و ۰) $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{SrO}$ ($x=0$ و ۵) سنتز شده به روش ذوبی-آبدی، از طریق شبیه سازی دینامیک مولکولی با کمک نرم افزار لمپس^{۳۲} مورد مطالعه قرار گرفت. در شبیه سازی دینامیک مولکولی به عنوان یک روش محاسباتی، حرکت مجموعه ای از اتم ها با حل عددی معادلات حرکت نیوتون در گام های زمانی متوالی ارزیابی می شود و برهم کنش های بین اتمی از طریق یک میدان نیرو توصیف می گردد. از این رو در این پژوهش از میدان نیرو باکینگهام^{۳۳} با مدل بار جزئی و قابلیت توصیف دقیق برهم کنش های کوتاه برد دافعه-جاذبه در ترکیبات اکسیدی استفاده شده است. همچنین یکی از مؤلفه های اصلی مورد استفاده در این شبیه سازی شامل گام زمانی انتگرال گیری 1 fs است که باید به اندازه کافی کوچک باشد تا معادلات حرکت به درستی انتگرال گرفته شوند. ضمن این که از سه هنگرد کانونی^{۳۴} (ذرات، حجم و دما ثابت)، هنگرد کانونی بزرگ^{۳۵} (ذرات، فشار و دما ثابت) و هنگرد کانونی کوچک^{۳۶} (ذرات، حجم و انرژی ثابت)، به منظور تعریف شرایط ترمودینامیکی ترکیب شیمیایی استفاده گردید. علاوه بر این، شرایط مرزی تناوبی برای حذف تاثیرات سطح و شبیه سازی ترکیب شیمیایی اعمال شد و الگوریتم سرعت ورلت^{۳۷}، به عنوان الگوریتم انتگرال گیری مورد استفاده قرار گرفت. ذکر این نکته حائز اهمیت است که نرم افزار لمپس به عنوان یکی از قدرتمندترین ابزارهای مورد استفاده در این

به یکدیگر و به تبع آن ایجاد استحکام و پیوستگی شبکه شیشه می شود. این در حالی است که اکسیژن غیرپلزن با اتصال یک سر به یک اتم سیلیسیم و سر آزاد آن به یک کاتیون اصلاح کننده شبکه مانند یون های کلسیم و استرانسیم، منجر به گسستگی شبکه سیلیکاتی می گردد. همچنین نسبت اکسیژن پلزن و اکسیژن غیرپلزن، یک مؤلفه کلیدی در تعیین خواص شیشه است که طبق آن افزایش اکسیژن غیرپلزن و کاهش اتصال شبکه، منجر به افزایش نرخ انحلال شبکه شیشه در محیط شبیه سازی شده بدن، افزایش میزان رهایش یون های درمانی و به تبع آن افزایش زیست فعالی شیشه می شود. ضمن این که طول پیوند Si-O (فاصله تعادلی بین اتم سیلیسیم و اکسیژن) نشان دهنده قدرت پیوند کووالانسی در واحد چهاروجهی است و کوتاه تر بودن این فاصله در پیوندهای Si-NBO در مقایسه با Si-BO، به دلیل تمایل بیشتر اکسیژن غیرپلزن برای نزدیک شدن به اتم سیلیسیم می باشد. به عبارت دیگر، نیروی جاذبه سیلیسیم بر اکسیژن در این پیوند، یک طرفه عمل می کند. علاوه بر این، زاویه پیوند Si-O-Si ضمن توصیف هندسه اتصال دو چهاروجهی مجاور، با چگالی، ضریب شکست، سختی و رفتار ترمومکانیکی شیشه، رابطه مستقیم دارد. از این رو، زاویه های بزرگ تر ناشی از جایگزینی یون های استرانسیم با شعاع یونی بزرگ تر به جای یون های کلسیم در این پیوند، حاکی از انبساط شبکه شیشه می باشد (۲۷). در شکل (۱)، نمایی از ساختار مولکولی و تفاوت نقش اکسیژن پلزن و اکسیژن غیرپلزن آورده شده است.

با وجود بررسی تاثیر استرانسیم بر خواص زیستی شیشه های زیست فعال در مطالعات تجربی، اما تاثیر دقیق آن بر توزیع اکسیژن های پلزن/غیرپلزن در مقیاس اتمی به عنوان یکی از مؤلفه های تعیین کننده نرخ انحلال و زیست فعالی آن ها، از طریق شبیه سازی دینامیک مولکولی مورد مطالعه قرار نگرفته است. همچنین بدون درک دقیق ساختار اتمی شیشه های زیست فعال، بهینه سازی ترکیب شیمیایی آن ها عمدتاً از طریق آزمون و خطای تجربی انجام می گردد که این امر به عنوان یک خلأ علمی، اهمیت بسیاری در کاهش زمان و هزینه های پژوهش دارد. در این

جدول ۱- مقادیر مؤلفه‌های میدان نیروی باکینگهام برای نیروهای جفت بار جزئی (۲۱)

C (eV/Å ⁶)	ρ (Å)	A (eV)	نیروهای جفت بار جزئی
۵۴/۶۸۱	۰/۱۹۳۸۱۷	۱۳۷۰۲/۹۰۵	Si ^{+2.4} -O ^{-1.2}
۹۳/۱۰۹	۰/۲۵۲۶۲۳	۷۷۴۷/۱۸۳۴	Ca ^{+1.2} -O ^{-1.2}
۸۱/۷۷۳	۰/۲۴۵۰۱۵	۱۴۵۶۶/۶۳۷	Sr ^{+1.2} -O ^{-1.2}
۱۹۲/۵۸	۰/۳۴۳۶۴۵	۲۰۲۹/۲۲۰۴	O ^{-1.2} -O ^{-1.2}

در جدول (۱) مقادیر مؤلفه‌های میدان نیروی باکینگهام برای نیروهای جفت بار جزئی آورده شده است (۲۱). مقادیر مؤلفه‌های مورد استفاده در این نوع نیروی جفت بار جزئی، توسط دو و همکاران (۲۱)، استفاده شده است و در رابطه (۱) مؤلفه‌های میدان نیروی باکینگهام آورده شده است. ضمن این که طبق رابطه مذکور، r فاصله بین دو اتم و A ، ρ و C ، مؤلفه‌های میدان نیروی باکینگهام می‌باشند.

$$V(r) = A \exp\left(\frac{-r}{\rho}\right) - \frac{C}{r^6} \quad (1)$$

تابع توزیع پیوندی، احتمال یافتن یک اتم از نوع β را در فاصله r تا $r+\Delta r$ از یک اتم مرجع از نوع α نسبت به توزیع کاملاً تصادفی بیان می‌کند که در رابطه (۲) تعریف می‌شود و در آن تعداد اتم‌های نوع β در پوسته کروی $[r, r+\Delta r]$ پیرامون اتم نوع α و $\rho\beta$ چگالی عددی اتم‌های β در کل سیستم است و طبق آن $n_{\alpha\beta}(r)$ موقعیت اولین قله و $g_{\alpha\beta}(r)$ طول پیوند تعادلی بین دو نوع اتم α و β را نشان می‌دهد.

$$g_{\alpha\beta}(r) = n_{\alpha\beta}(r) / (\rho\beta \cdot 4\pi r^2 \cdot \Delta r) \quad (2)$$

تابع توزیع زاویه‌ای، توزیع آماری زوایای تشکیل شده توسط سه تایی‌های اتمی (i,j,k) را نشان می‌دهد که در آن اتم‌های i و k در شعاع برش‌دهی r_1 مشخصی از اتم مرکزی قرار دارند و طبق رابطه (۳) تعریف می‌گردد.

$$P(\theta) = \left(\sum_{i,j,k} \delta(\theta - \theta_{ijk}) \right) \quad (3)$$

که در آن θ_{ijk} مطابق رابطه (۴) قابل محاسبه است.

$$\theta_{ijk} = \arccos \left[\frac{(r_{ij} \cdot r_{jk})}{(|r_{ij}| \cdot |r_{jk}|)} \right] \quad (4)$$

حوزه، امکان شبیه‌سازی موازی ترکیبات چندجزئی پیچیده نظیر شیشه‌های زیست‌فعال را در مقیاس اتمی فراهم می‌کند. همچنین به‌منظور مطالعه تاثیر جایگزینی یون‌های استرانسیم به‌جای کلسیم در شبکه شیشه زیست‌فعال بر خواص ساختار و میزان انحلال آن‌ها، اندازه طول و زوایای پیوندها در مقیاس اتمی^{۳۸}، به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی اندازه‌گیری شد. ضمن این که نتایج شبیه‌سازی شیشه مذکور، با نتایج آزمایش‌های تجربی حاصل از بررسی میزان انحلال شبکه و فعالیت زیستی شیشه در محلول شبیه‌سازی شده بدن^{۳۹} در شرایط برون‌تنی^{۴۰} مورد مقایسه و صحت‌سنجی قرار گرفت. در این راستا، انجام شبیه‌سازی شیشه زیست‌فعال مورد بررسی در این پژوهش به روش دینامیک مولکولی، به دلیل دشواری مطالعه تجربی تغییرات دقیق پیوندی و توزیع اکسیژن‌های پل‌زن/غیرپل‌زن، تسهیل درک سازوکار جایگزینی یون‌های استرانسیم به‌جای کلسیم در شبکه شیشه و پیش‌بینی دقیق ارتباط بین ساختار اتمی و رفتار زیستی شیشه بسیار حائز اهمیت است و ضمن ایجاد رویکرد طراحی هدفمند به‌عنوان جایگزینی برای آزمون‌وخطای تجربی، منجر به شناسایی ترکیب‌های بهینه پیش از سنتز، اصلاح فرآیند سنتز و کاهش چشمگیر هزینه‌ها و زمان توسعه شیشه‌های زیست‌فعال می‌گردد. از این رو نوآوری اصلی این پژوهش، بررسی ارتباط نتایج شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در مقیاس اتمی با داده‌های تجربی برون‌تنی در یک چارچوب یکپارچه است که امکان صحت‌سنجی قدرت پیش‌بینی شبیه‌سازی را قبل از سنتز فراهم می‌آورد و می‌تواند به‌عنوان روشی مکمل در طراحی هدفمند ترکیب شیمیایی شیشه‌های زیست‌فعال به‌کار رود.

۲- مواد و روش تحقیق

۲-۱- شبیه‌سازی شیشه زیست‌فعال

ساختار نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S با ترکیب شیمیایی بر پایه (درصد مولی ۵ و ۰) $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{SrO}$ ($x=0$ و 5) سنتز شده به روش ذوبی-آبدهی با استفاده از میدان نیروی باکینگهام به روش دینامیک مولکولی شبیه‌سازی گردید. همچنین،

جدول ۲- نام‌گذاری نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S

نام نمونه	ترکیب شیمیایی
BG-S0	70SiO ₂ -30CaO
BG-S5	70SiO ₂ -25CaO-5SrO
BG-S10	70SiO ₂ -20CaO-10SrO

(درصد مولی ۵ و ۰) $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{SrO}$ (x=۰ و ۵)، به روش ذوبی-آبدهی سنتز شدند. همچنین تمامی مواد اولیه همگن‌سازی شده مورد استفاده در این سنتز از شرکت مرک آلمان با درجه خلوص بالا تهیه و استفاده گردید. ضمن این‌که به‌منظور سنتز نمونه‌ها، پودر شیشه‌های زیست‌فعال حاصل از مخلوط کردن پیش‌ماده‌ها به داخل بوتله پلاتینی^{۴۵} منتقل شدند و در کوره الکتریکی در دمای 1450°C به مدت ۴۵ دقیقه ذوب شدند تا از ذوب کامل و به‌تبع آن همگن‌سازی مواد اولیه اطمینان حاصل گردد. در ادامه مذاب حاصل با استفاده از میله پلاتینی به‌طور مداوم هم‌زده شد و سپس دمای نمونه‌های شیشه مذاب با ریختن روی صفحه فولاد ضدزنگ، به‌سرعت کاهش یافت.

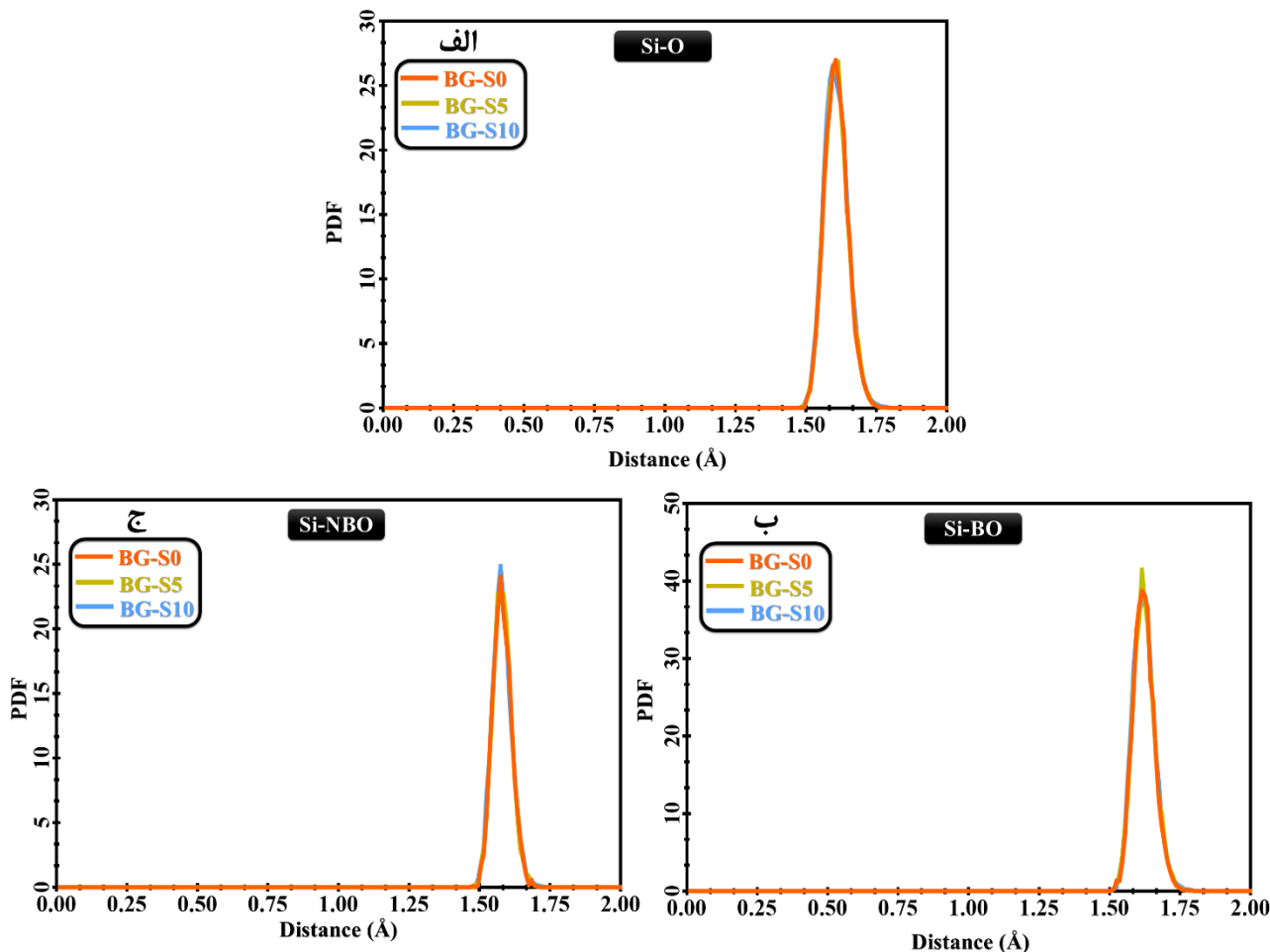
محلول شبیه‌سازی شده بدن، به‌منظور غوطه‌وری نمونه‌های شیشه زیست‌فعال مورد بررسی و انجام آزمون‌های زیستی در شرایط برون‌تنی، مطابق با سازوکار پیشنهادی کوکوبو تهیه شد (۲۲). علاوه‌براین، غلظت یون‌های سیلیسیم ره‌ایش‌یافته از سطح نمونه‌های شیشه زیست‌فعال تا روز هفت غوطه‌وری در محلول شبیه‌سازی شده بدن، به کمک دستگاه طیف‌سنجی پلاسمای جفت‌شده القایی^{۴۶} مدل (Varian Vista Pro, Palo Alto) ساخت کشور آمریکا بررسی گردید و میزان pH نمونه‌ها پس از غوطه‌وری در محلول شبیه‌سازی شده بدن به کمک Coming pH meter 340 ساخت کشور آمریکا اندازه‌گیری شد. همچنین میزان سمیت سلولی شیشه‌های زیست‌فعال، با توجه به میزان نکثیر سلول‌های استخوان‌ساز کشت‌شده MC3T3-E1 روی سطح آن‌ها، از طریق اندازه‌گیری میزان چگالی نوری^{۴۷} بلورهای حل‌شده فورمازان به‌کمک دستگاه طیف‌سنج مدل EL312e Biokinetics ساخت شرکت Biotek با طول موج ۵۷۰ نانومتر انجام گردید. ضمن این‌که ارزیابی آماری نتایج با استفاده از نرم‌افزار

همچنین، زاویه بین بردارهای پیوند $i \rightarrow j$ و $k \rightarrow j$ است و این تابع، اطلاعاتی درباره هندسه محلی شبکه شیشه را ارائه می‌دهد. برای مثال، $P(\theta)$ برای سه‌تایی O-Si-O قله‌ای در نزدیکی ۱۰۹/۵ درجه نشان می‌دهد که با هندسه چهاروجهی ایده‌آل SiO_4 مطابقت دارد.

شبیه‌سازی ترکیب شیمیایی نمونه‌های شیشه زیست‌فعال مورد بررسی با قرارگیری ۳۶۰ اتم سیلیسیم، ۲۱۰ اتم کلسیم، ۹۶۰ اتم اکسیژن و ۳۰ اتم استرانسیم به‌صورت تصادفی در جعبه شبیه‌سازی مکعبی به‌منظور دستیابی به ساختار بی‌شکل شیشه انجام گردید. همچنین برای شبیه‌سازی فرآیند سنتز آن‌ها به روش ذوبی-آبدهی، از نرم‌افزار لمپس استفاده گردید که گام زمانی به مقدار ۱ fs برای انتگرال‌گیری معادله حرکت با استفاده از الگوریتم سرعت ورت در نظر گرفته شد. از این‌رو در مرحله اول، دمای جعبه شبیه‌سازی ترکیب شیمیایی نمونه‌های شیشه مورد بررسی تا ۵۰۰۰ K و به مدت ۲۰ ps به‌وسیله هنگرد کانونی (ذرات، حجم و دما ثابت)، افزایش یافت و به مدت ۵ ps در دمای ۳۰۰۰ K تحت عملیات حرارتی هنگرد کانونی بزرگ (ذرات، فشار و دما ثابت) قرار گرفت (۲۸). در ادامه پس از ایجاد تعادل در جعبه شبیه‌سازی در دمای ۵۰۰۰ K و به مدت ۱۵۰ ps، دمای آن با سرعت ۱ K/ps به‌وسیله هنگرد کانونی کوچک (ذرات، حجم و انرژی ثابت) به ۳۰۰۰ K کاهش یافت. پس از رسیدن به تعادل در دمای ۵۰۰۰ K به مدت ۱۵۰ ps، به ۳۰۰۰ K کاهش یافت. سپس چگالی نمونه‌ها به‌منظور رسیدن به تعادل نهایی در دمای ۳۰۰۰ K به مدت ۱۰۰ ps تنظیم گردید. همچنین از تابع توزیع پیوندی^{۴۲}، تابع توزیع زاویه‌ای^{۴۳} و توزیع اکسیژن‌های پل‌زن/غیرپل‌زن^{۴۴}، به‌منظور مطالعه ساختار شیشه زیست‌فعال شبیه‌سازی شده با ترکیب شیمیایی بر پایه (درصد مولی ۵ و ۰) $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{SrO}$ استفاده شد که نام‌گذاری نمونه‌های آن در جدول (۲) آورده شده است.

۲-۲- سنتز شیشه زیست‌فعال

نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S با ترکیب شیمیایی بر پایه



شکل ۲- اندازه طول پیوندهای الف) Si-O فاصله بین اتم سیلیسیم و تمامی اتم‌های اکسیژن همسایه، ب) Si-BO فاصله بین اتم سیلیسیم و اکسیژن پل‌زن و ج) Si-NBO فاصله بین اتم سیلیسیم و اکسیژن غیرپل‌زن حاصل از تابع توزیع پیوندی نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S.

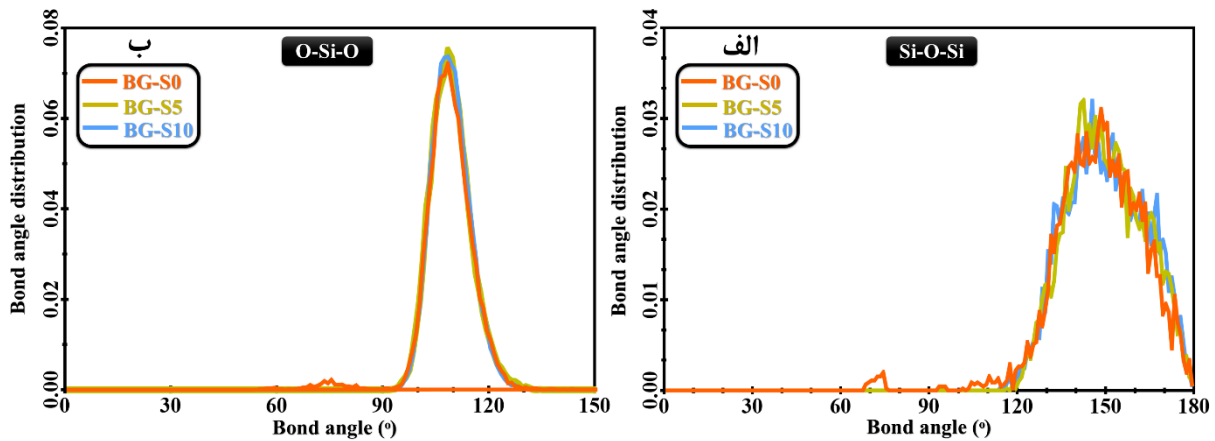
ویژگی‌های ساختاری آن، با بررسی نتایج حاصل از تابع توزیع پیوندی و تابع توزیع زاویه‌ای قابل پیش‌بینی است. از این‌رو اندازه طول پیوندهای Si-O، Si-BO و Si-NBO حاصل از تابع توزیع پیوندی نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S به ترتیب در شکل (۲-الف)، (۲-ب) و (۲-ج) ارائه شده است که در آن احتمال یافتن یک اتم دوم در فاصله r از اتم اول نسبت به توزیع تصادفی بررسی می‌گردد. طبق شکل (۲)، برای سه‌نوع پیوند در نمونه‌های شیشه زیست‌فعال Si-O 70S حاکی از فاصله بین اتم سیلیسیم و تمامی اتم‌های اکسیژن همسایه (بدون تفکیک نوع اکسیژن) (۲-الف)، Si-BO حاکی از فاصله بین اتم سیلیسیم و اکسیژن پل‌زن یعنی اکسیژنی که به‌طور مشترک بین دو اتم سیلیسیم مجاور

GraphPad Prism (V.3.0, GraphPad Software, ایالات متحده) با حداقل سه آزمایش مستقل به‌صورت عدد صحیح محاسبه شد و با میانگین \pm انحراف معیار و مقدار احتمال $p < 0.05$ ، $p < 0.01$ ، $p < 0.001$ و $p < 0.0001$ به‌صورت تفاوت قابل‌ملاحظه آماری گزارش شد.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- تابع توزیع پیوندی و تابع توزیع زاویه‌ای

شبکه SiO_4 با ساختاری نامنظم در شیشه زیست‌فعال 70S شبیه‌سازی‌شده، متشکل از یک چهاروجهی با قرارگیری اتم سیلیسیم در مرکز آن و اتم‌های اکسیژن در رأس آن می‌باشد که



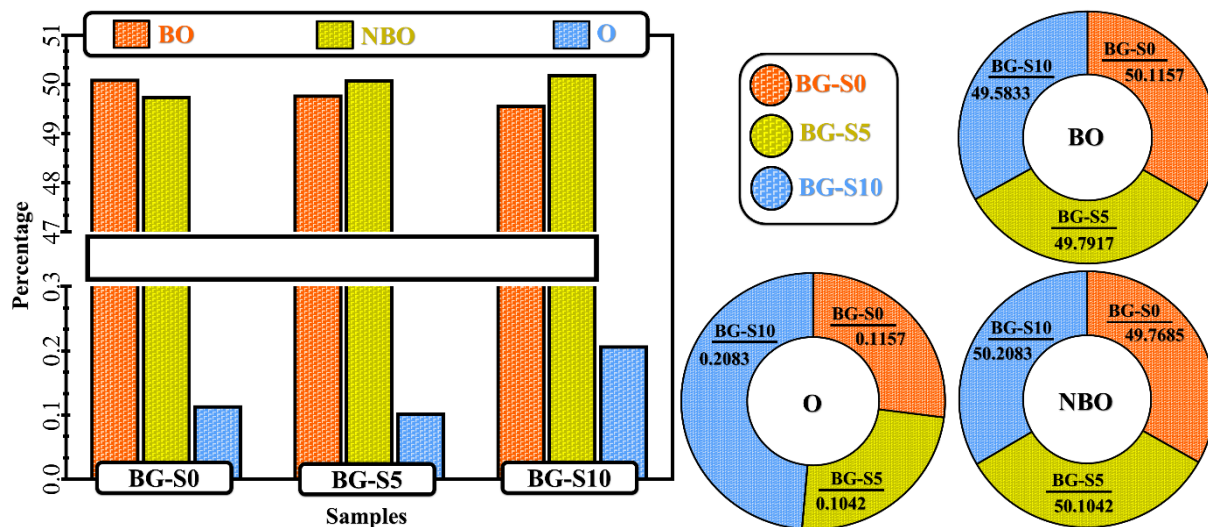
شکل ۳- اندازه زاویه پیوند الف) Si-O-Si و ب) O-Si-O حاصل از بررسی تابع توزیع زاویه‌ای نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S.

به ترتیب برابر با در محدوده ۱۵۱-۱۴۷ درجه و ۱۰۹ درجه اندازه‌گیری شد که در تطابق با نتایج گزارش شده در مطالعه شارما و همکاران می‌باشد (۲۶). ضمن این‌که طبق نتایج مذکور با افزایش اکسید استرانسیم در ترکیب شیمیایی نمونه‌ها، اندازه زاویه پیوندهای Si-O-Si افزایش یافت که این امر به دلیل شعاع یونی بزرگ‌تر یون‌های استرانسیم نسبت به کلسیم است. همچنین طبق نتایج حاصل از اندازه‌گیری طول پیوندهای Si-BO و Si-NBO نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S شبیه‌سازی شده در تابع توزیع پیوندی، افزایش طول پیوندهای Si-BO در مقایسه با پیوندهای Si-NBO، به دلیل قرارگیری اکسیژن‌های پلزن در بین دو اتم سیلیسیم با نیروی جاذبه یکسان بین اتم‌های سیلیسیم و اکسیژن می‌باشد. این در حالی است که اکسیژن‌های غیرپلزن بین یک اتم سیلیسیم و یک اتم کلسیم/استرانسیم با نیروی جاذبه بالاتر اتم سیلیسیم نسبت به اتم کلسیم/استرانسیم قرار دارند و اکسیژن تمایل بیشتری به نزدیک شدن به اتم سیلیسیم دارد.

۳-۲- توزیع اکسیژن‌های پلزن/غیرپلزن

در شکل (۴)، توزیع اکسیژن‌های پلزن/غیرپلزن در نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S شبیه‌سازی شده نمایش داده شده است. اکسیژن پلزن، اکسیژنی است که با قرارگیری بین دو اتم سیلیسیم مجاور، آن‌ها را به یکدیگر متصل می‌کند (Si-O-Si) و در نتیجه شبکه شیشه را پیوسته و منسجم نگه می‌دارد. اکسیژن غیرپلزن،

در پیوند Si-O-Si قرار دارد و منجر به استحکام شبکه شیشه می‌گردد (۲-ب) و Si-NBO فاصله بین اتم سیلیسیم و اکسیژن غیرپلزن یعنی اکسیژنی که تنها به یک اتم سیلیسیم متصل است و سر آزاد آن به کاتیون اصلاح‌کننده شبکه (۲-ج) شیشه نظیر یون‌های کلسیم و استرانسیم متصل می‌شود. ضمن این‌که موقعیت قله در هر نمودار، بیانگر میانگین طول پیوند مربوطه و پهنای قله نشان‌دهنده توزیع آماری آن در ساختار بی‌شکل شیشه است. همچنین با توجه به مطالعات پیشین، طول پیوند Si-O برابر با 1.61 \AA ، طول پیوند Si-BO برابر با 1.64 \AA و 1.66 \AA و طول پیوند Si-NBO برابر با 1.57 \AA گزارش شده است. همچنین طبق نتایج حاصل از تابع توزیع پیوندی، میانگین طول پیوندهای Si-O، Si-BO و Si-NBO، به ترتیب برابر با 1.61 \AA ، 1.62 \AA و 1.58 \AA محاسبه گردید که در تطابق با پژوهش‌های پیشین است. طبق نتایج حاصل از پژوهش، کوتاه‌تر بودن پیوند Si-NBO در مقایسه با Si-BO، به دلیل جایگزینی یون‌های استرانسیم با شعاع یونی بزرگ‌تر نسبت به یون‌های کلسیم در شبکه شیشه می‌باشد که در تطابق با مطالعات پیشین است و این انطباق، اعتبار میدان نیروی باکینگهام با بار جزئی مورد استفاده در پژوهش حاضر را برای توصیف شیشه‌های حاوی استرانسیم تأیید می‌کند (۲۵-۲۳). علاوه بر این، نتایج حاصل از بررسی تابع توزیع زاویه‌ای نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S شبیه‌سازی شده در شکل (۳) آورده شده است و طبق آن اندازه زاویه پیوند O-Si-O و Si-O-Si،



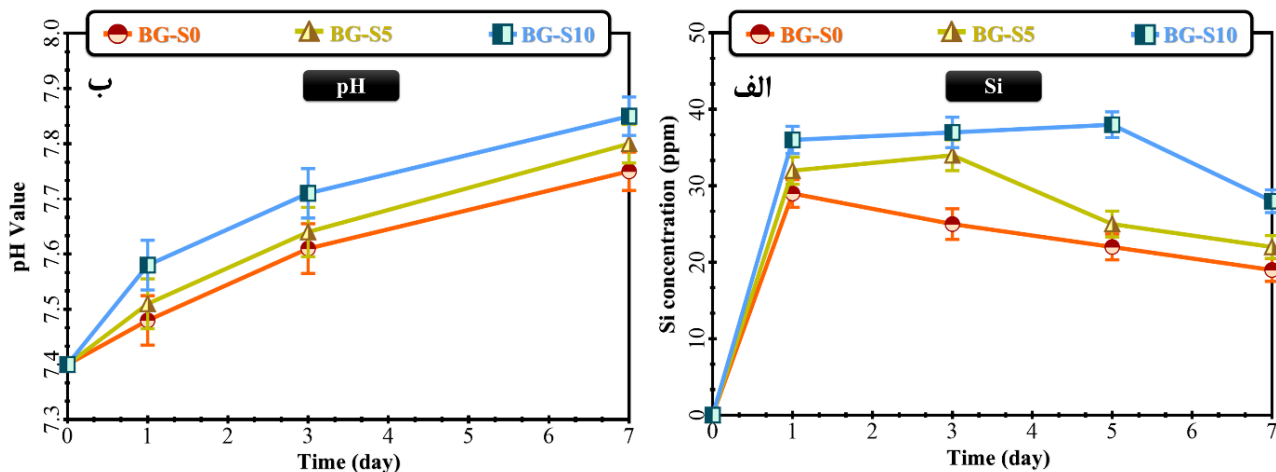
شکل ۴- توزیع اکسیژن‌های پلزن/غیرپلزن در نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S.

شبه‌سازی شده بدن، تغییر قابل‌ملاحظه‌ای در توزیع اکسیژن‌های پلزن/غیرپلزن گزارش نگردید. به عبارت دیگر، میزان توزیع اکسیژن‌های پلزن در نمونه‌های BG-S5 و BG-S10 نسبت به نمونه BG-S0، به ترتیب ۶۵٪ و ۷۱٪ کاهش یافت و میزان توزیع اکسیژن‌های غیرپلزن در نمونه‌های BG-S5 و BG-S10 نسبت به نمونه BG-S0، به ترتیب ۶۷٪ و ۸۸٪ کاهش یافت که نتایج مذکور در تطابق با نتایج حاصل از مطالعه کریستی و همکاران می‌باشد (۲۷).

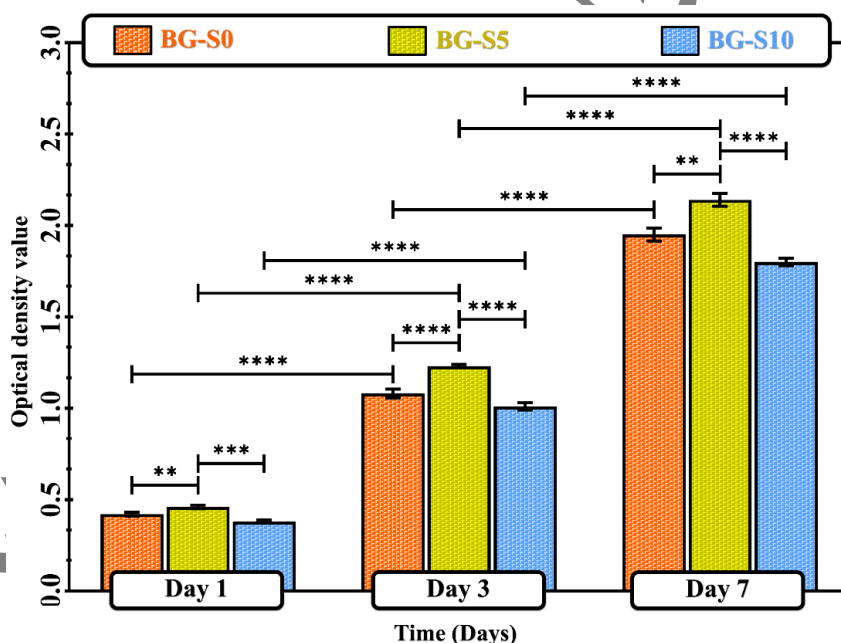
۳-۳- شیمی یونی محلول شبه‌سازی شده بدن

در شکل‌های (۵-الف) و (۵-ب)، به ترتیب غلظت‌های یون‌های Si و مقادیر pH محلول شبه‌سازی شده بدن نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S تا روز هفت غوطه‌وری نمایش داده شده است. با توجه به شکل (۵-الف)، غلظت یون‌های Si در محلول شبه‌سازی شده بدن نمونه‌های سنتز شده، تا روز یک غوطه‌وری افزایش یافت که این امر به دلیل انجام واکنش‌های سطحی بین پیوندهای Si-O-Si و انحلال شبکه شیشه می‌باشد. همچنین غلظت یون‌های Si در محلول شبه‌سازی شده بدن نمونه BG-S5 و BG-S10، به ترتیب در روز سه و پنج غوطه‌وری کاهش یافت و

اکسیژنی است که تنها به یک اتم سیلیسیم متصل است و سر آزاد آن به یک کاتیون شبکه‌شکن مانند Ca^{2+} یا Si^{2+} متصل می‌شود و حضور این اکسیژن‌ها نشان‌دهنده شکسته شدن پیوستگی شبکه سیلیکاتی است. به عبارت دیگر، اتم اکسیژن متصل به دو اتم، به عنوان اکسیژن‌های پلزن و اتم اکسیژن متصل به یک اتم سیلیسیم و یک اتم کلسیم/استرانسیم، به عنوان اکسیژن‌های غیرپلزن می‌باشد. ضمن این‌که پس از قرارگیری نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S در محلول شبه‌سازی شده بدن، شکستن پیوندهای Si-O-Si منجر به انحلال شبکه شیشه و جایگزینی اتم‌های کلسیم و استرانسیم به عنوان اصلاح‌کننده‌های شبکه شیشه، به جای اتم سیلیسیم در پیوندهای مذکور می‌شود. علاوه بر این، میزان توزیع اکسیژن‌های پلزن در نمونه BG-S5 و BG-S10، به ترتیب ۴۹/۷۹۱۷ و ۴۹/۵۸۳۳ درصد، میزان توزیع اکسیژن‌های غیرپلزن در نمونه BG-S5 و BG-S10، به ترتیب ۵۰/۱۰۴۲ و ۵۰/۲۰۸۳ درصد و میزان توزیع سایر اکسیژن‌ها در نمونه BG-S5 و BG-S10، به ترتیب ۱۰۴۲٪ و ۲۰۸۳٪ درصد محاسبه شد. همچنین طبق نتایج حاصل از توزیع اکسیژن‌های پلزن/غیرپلزن نمونه‌های شیشه زیست‌فعال 70S، پس از افزودن اکسید استرانسیم در ترکیب شیمیایی شیشه و جایگزینی آن به جای کلسیم در شبکه شیشه پس از قرارگیری شیشه در محلول



شکل ۵- الف) غلظت‌های یون‌های Si و ب) مقادیر pH محلول شبیه‌سازی شده بدن نمونه‌های شیشه زیست فعال 70S.



شکل ۶- نتایج رشد، تکثیر و عدم سمیت سلولی سلول‌های MC3T3-E1 نمونه‌های شیشه زیست فعال 70S پس از یک، سه و هفت روز کشت در محیط حاوی سلول‌های استخوان ساز MC3T3-E1.

مقادیر بالاتر اکسید استرانسیم در ترکیب شیمیایی نمونه BG-S10، کاهش اتصال شبکه شیشه، افزایش نرخ انحلال آن و نیز افزایش رهایش یون‌ها از سطح نمونه مذکور می‌باشد (۱۴ و ۱۵).

۳-۴- سمیت سلولی

در شکل (۶)، نتایج حاصل از رشد، تکثیر و عدم سمیت سلولی

نرخ کاهش آن در نمونه BG-S5 بیشتر از نمونه BG-S10 بود. ضمن این‌که طبق شکل (۵-ب)، میزان pH محلول شبیه‌سازی شده بدن نمونه‌های سنتز شده، تا روز هفت غوطه‌وری به دلیل رهایش یون‌ها از سطح شیشه با خاصیت قلیایی افزایش یافت. علاوه بر این، میزان pH محلول شبیه‌سازی شده بدن نمونه BG-S10، بالاتر از نمونه BG-S5 بود که این امر به دلیل حضور

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، ساختار شیشه زیست فعال 70S با ترکیب شیمیایی بر پایه (درصد مولی ۵ و ۰) $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{SrO}$ ($x=0$ و ۵) سنتز شده به روش ذوبی-آبدهی، از طریق روش دینامیک مولکولی به کمک نرم افزار لمپس شبیه سازی گردید. همچنین تاثیر جایگزینی یون های استرانسیم به جای یون های کلسیم در شبکه شیشه زیست فعال بر خواص ساختاری و زیستی آن ها، از طریق شبیه سازی دینامیک مولکولی بررسی شد و نتایج حاصل از آن، با نتایج آزمایش های تجربی در شرایط برون تنی مورد مقایسه و صحت سنجی قرار گرفت که می توان نتایج زیر را ارائه کرد:

- با توجه به نتایج حاصل از تابع توزیع پیوندی، طول پیوندهای Si-O، Si-BO و Si-NBO، به ترتیب برابر با ۱/۶۱، ۱/۶۲ و ۱/۵۸ محاسبه گردید.
 - با توجه به نتایج حاصل از تابع توزیع زاویه ای، اندازه زاویه پیوند Si-O-Si و O-Si-O، به ترتیب برابر با ۱۵۱-۱۴۷ درجه و ۱۰۹ درجه اندازه گیری شد.
 - با توجه به نتایج حاصل از توزیع اکسیژن های پل زن/غیر پل زن، میزان توزیع اکسیژن های پل زن در نمونه BG-S5 و BG-S10، به ترتیب ۴۹/۷۹۱۷ و ۴۹/۵۸۳۳ درصد و میزان توزیع اکسیژن های غیر پل زن در نمونه BG-S5 و BG-S10، به ترتیب ۵۰/۱۰۴۲ و ۵۰/۲۰۸۳ درصد محاسبه شد.
 - با توجه به نتایج حاصل از شیمی یونی، غلظت یون های Si در محلول شبیه سازی شده بدن نمونه BG-S5 و BG-S10، به ترتیب تا روز سه و پنج غوطه وری افزایش و پس از آن کاهش یافت و میزان pH محلول شبیه سازی شده بدن نمونه های سنتز شده، تا روز هفت غوطه وری به دلیل رهائش یون ها از سطح شیشه با خاصیت قلیایی افزایش یافت.
 - با توجه به نتایج حاصل از سمیت سلولی نمونه های شیشه زیست فعال، بالاترین میزان رشد و تکثیر سلول های MC3T3-E1 در محیط کشت برون تنی تا روز هفت کشت، روی سطح نمونه BG-S5 گزارش گردید ($p < 0.0001$).
- از این رو با توجه به نتایج حاصل از این پژوهش، شبیه سازی

سلول های MC3T3-E1 نمونه های شیشه زیست فعال 70S توسط آزمون سمیت سلولی پس از یک، سه و هفت روز کشت در محیط کشت برون تنی حاوی سلول های MC3T3-E1 ارائه شده است. طبق نتایج، میزان رشد و تکثیر سلول های MC3T3-E1 در محیط کشت در تمامی نمونه های سنتز شده تا روز هفت کشت به طور قابل ملاحظه ای افزایش یافت ($p < 0.0001$) و بالاترین میزان رشد، تکثیر سلولی در نمونه BG-S5 گزارش گردید ($p < 0.0001$). ضمن این که میزان رشد و تکثیر سلول های MC3T3-E1 روی سطح تمامی نمونه های سنتز شده با افزایش زمان کشت به طور قابل ملاحظه ای افزایش یافت ($p < 0.0001$). همچنین تا روز هفت کشت، کاهش قابل ملاحظه ای در میزان رشد و تکثیر سلولی نمونه BG-S10 نسبت به نمونه BG-S0 و BG-S5 گزارش گردید ($p < 0.0001$). علاوه بر این، میزان رشد و تکثیر سلولی نمونه 70S-5 با افزایش زمان کشت از یک به سه روز و از سه به هفت روز، به ترتیب ۹۱/۱۲ و ۵۴/۰۱ درصد افزایش یافت ($p < 0.0001$) که نتایج مذکور در راستا مطالعات پیشین مبنی بر بهبود رشد و تکثیر سلولی در حضور مقادیر بهینه اکسید استرانسیم در ترکیب شیمیایی شیشه های زیست فعال می باشد (۱۶ و ۱۷).

همچنین طبق شکل (۴)، افزایش جزئی اکسیژن های غیر پل زن در نمونه BG-S5 نسبت به نمونه BG-S0، حاکی از ایجاد گسستگی های اندک اما مؤثر در پیوستگی شبکه سیلیکاتی پس از جایگزینی پنج درصد مولی کلسیم با استرانسیم است که این تغییر ساختاری، نرخ انحلال شبکه شیشه و رهائش یون های کلسیم و استرانسیم در محلول شبیه سازی شده بدن را در غلظت کافی برای تحریک تکثیر سلول های استخوان ساز MC3T3-E1 بدون ایجاد سمیت سلولی، افزایش می دهد. این در حالی است که در نمونه BG-S10 با درصد بالاتر استرانسیم، گسستگی بیشتر شبکه (اکسیژن غیر پل زن بالاتر)، منجر به نرخ انحلال سریع تر، افزایش غلظت یون ها در محلول شبیه سازی شده بدن و به تبع آن کاهش تکثیر سلول های استخوان ساز MC3T3-E1 می گردد.

غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

تضاد منافع

نویسنده مقاله اذعان دارد هیچ نوع تضاد منافی با شخص، شرکت یا سازمانی برای این پژوهش ندارد.

دینامیک مولکولی یک ابزار قدرتمند به منظور پیش‌بینی دقیق خواص ساختاری شیشه‌های زیست‌فعال قبل از سنتز در شرایط برون‌تنی است و نمونه BG-S5 به دلیل داشتن قابلیت‌های زیستی بهینه، به منظور استفاده در مهندسی بافت استخوان پیشنهاد گردید.

تشکر و سپاسگزاری

این تحقیق حمایت خاصی از مؤسسات عمومی، صنعتی و

واژه‌نامه

1. self-repair
2. repair
3. regeneration
4. fibrosis
5. scar
6. endochondral ossification
7. osteoporosis
8. cancerous tissue
9. bone tumor
10. bone grafts
11. growth Factor
12. bone inducer
13. osteoblast
14. bone growth-guided scaffolds
15. biomaterials
16. graft rejection
17. bone tissue engineering
18. bioactive glass
19. biocompatibility
20. cytotoxicity
21. inflammation
22. antibacterial
23. angiogenesis
24. orthopedics
25. osteogenesis
26. osteoclast
27. bioactivity
28. melt-quench
29. molecular dynamics simulation
30. bridging oxygens (BO)
31. non-bridging oxygens (NBO)
32. large-scale atomic/molecular massively parallel simulator (LAMMPS)
33. buckingham potential
34. canonical ensemble (NVT)
35. isothermal-isobaric ensemble (NPT)
36. micro-canonical ensemble (NVE)
37. velocity Verlet algorithm
38. atomic scale
39. simulated body fluids (SBF)
40. *in vitro*
41. cutoff
42. pair distribution function
43. angle distribution function
44. distribution of bridging oxygens (BO), and non-bridging oxygens (NBO)
45. platinum crucible
46. inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy (ICP-AES)
47. optical Density (OD)

مراجع

1. Machado EA, da Silva Rocha AC, de Menezes LR. Applicability of hydrogels as platforms for bone regeneration: a mini-review. *Polym Adv Technol.* 2025;36(9):e70336. <https://doi.org/10.1002/pat.70336>
2. Wang Y, Zhang H, Qiang H, Li M, Cai Y, Zhou X, et al. Innovative biomaterials for bone tumor treatment and regeneration: tackling postoperative challenges and charting the path forward. *Adv Healthc Mater.* 2024;13(16):2304060. <https://doi.org/10.1002/adhm.20230406>
3. Shams SF, Ebrahimian-Hosseiniabadi M. Modeling and mechanical analysis of biphasic calcium phosphate/silk composite bone plate for fractured tibia healing. *Adv Mater Eng.* 2022;31(2):59-67. <https://doi.org/10.29252/jame.37.2.59>
4. Bello SA, Cruz-Lebrón J, Rodríguez-Rivera OA, Nicolau E. Bioactive scaffolds as a promising alternative for enhancing critical-size bone defect regeneration in the craniomaxillofacial region. *ACS Appl Bio Mater.* 2023;6(11):4465-503. <https://doi.org/10.1021/acsabm.3c00432>
5. Sapoznikov L, Humphrey M. Progress in dentin-

- derived bone graft materials: a new xenogeneic dentin-derived material with retained organic component allows for broader and easier application. *Cells* 2024;13(21):1806. <https://doi.org/10.3390/cells13211806>
6. Ashfaq R, Kovács A, Berkó S, Budai-Szűcs M. Developments in alloplastic bone grafts and barrier membrane biomaterials for periodontal guided tissue and bone regeneration therapy. *Mol Sci*. 2024;25(14):7746. <https://doi.org/10.3390/ijms25147746>
 7. Steijvers E, Ghei A, Xia Z. Manufacturing artificial bone allografts: a perspective. *Biomaterials translational*. 2022;3(1):65. <https://doi.org/10.12336/biomatertransl.2022.01.007>
 8. Bains F. Bioactive glasses—when glass science and technology meet regenerative medicine. *Ceram Int*. 2018;44(13):14953-66. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.05.180>
 9. Madival H, Rajiv A. A comprehensive review of bioactive glasses: synthesis, characterization, and applications in regenerative medicine. *Biomed Mater Devices* 2026;4(2):400-1380. <https://doi.org/10.1007/s44174-025-00310-8>
 10. Taye MB, Ningsih HS, Shih SJ. Exploring the advancements in surface-modified bioactive glass: enhancing antibacterial activity, promoting angiogenesis, and modulating bioactivity. *J Nanoparticle Res*. 2024;26(2):28. <https://doi.org/10.1007/s11051-024-05935-2>
 11. Madival H. Silicate bioactive glasses—advances in structure, bioactivity, and biomedical applications. *Mater Sci*. 2026;61:6500-6521. <https://doi.org/10.1007/s10853-026-12217-w>
 12. Mosqueira L, Barrioni BR, Martins T, Ocarino ND, Serakides R, Pereira MD. In vitro effects of the co-release of icariin and strontium from bioactive glass submicron spheres on the reduced osteogenic potential of rat osteoporotic bone marrow mesenchymal stem cells. *Biomed Mater*. 2020;15(5):055023. <https://doi.org/10.1088/1748-605x/ab9095>
 13. Li F, Ye J, Liu P, Jiang J, Chen X. An overview on bioactive glasses for bone regeneration and repair: preparation, reinforcement, and applications. *J Adv Mater Eng*. 2025;31(6):517-540. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2024.0272>
 14. Silva AV, Gomes DD, Victor RD, Santana LN, Neves GA, Menezes RR. Influence of strontium on the biological behavior of bioactive glasses for bone regeneration. *Materials* 2023;16(24):7654. <https://doi.org/10.3390/ma16247654>
 15. Moghanian A, Zohourfazeli M, Tajer MH, Miri Z, Hosseini S, Rashvand A. Preparation, characterization and in vitro biological response of simultaneous co-substitution of Zr⁴⁺/Sr²⁺ 5S8 bioactive glass powder. *Ceram Int*. 2021;47(17):23762-9. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.11.139>
 16. Silva AV, Gomes DD, Victor RD, Santana LN, Neves GA, Menezes RR. Influence of strontium on the biological behavior of bioactive glasses for bone regeneration. *Materials* 2023;16(24):7654. <https://doi.org/10.3390/ma16247654>
 17. Niazvand F, Sharifianjazi F, Esmailkhanian A, Ahmadi E, Moradigharibvand N, Rabiee N, et al. Sol-gel derived bioactive glasses containing boron and strontium: bioactivity, biocompatibility, and antibacterial properties. *J Non-Cryst Solids* 2024;631:122909. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrsol.2024.122909>
 18. Kaur G, Pickrell G, Sriranganathan N, Kumar V, Homa D. Review and the state of the art: sol-gel and melt quenched bioactive glasses for tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2016;104(6):1248-75. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33443>
 19. Qin M, Li L, Ding J, Huang C, Wang D. Effect of B/Si molar ratio on the structure and properties of borosilicate bioactive glasses assessed using molecular dynamics simulations. *Biomed Mater*. 2023;18(5):055010. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ace9a7>
 20. Du J, Xiang Y. Investigating the structure-diffusion-bioactivity relationship of strontium containing bioactive glasses using molecular dynamics based computer simulations. *J Non-Cryst Solids* 2016;432:35-40. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrsol.2015.03.015>
 21. Du J. *Molecular dynamics simulations of oxide glasses*. Cham: Springer International Publishing; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93728-1_32
 22. Kokubo T, Kushitani H, Sakka S, Kitsugi T, Yamamuro T. Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W3. *Biomed Mater Res*. 1990;24(6):721-34. <https://doi.org/10.1002/jbm.820240607>
 23. Abd El-Moneim A. Bond compression bulk modulus and Poisson's ratio of the polycomponent silicate glasses. *Mater Chem Phys*. 2001;70(3):340-3. [https://doi.org/10.1016/S0254-0584\(00\)00519-8](https://doi.org/10.1016/S0254-0584(00)00519-8)
 24. Marchin N, Du J. Short and medium range structures of binary GeO₂-SiO₂ glasses from molecular dynamic simulations. *J Non-Cryst Solids* 2024;640:123110. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrsol.2024.123110>
 25. Pedone A, Cannillo V, Menziani MC. Toward the understanding of crystallization, mechanical properties and reactivity of multicomponent bioactive glasses. *Acta Mater*. 2021;213:116977. <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2021.116977>
 26. Sharma A, Kumar D, Kumar V, Singh SP, Sharma AR, Sharma SK. Electronic structure and chemical states of green synthesized silica nanoparticles from biomasses. *Hybrid Adv*. 2024;5:100133. <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2023.100133>
 27. Christie JK, Ainsworth RI, Hernandez SE, de Leeuw NH. Structures and properties of phosphate-based

bioactive glasses from computer simulation: a review.
J Mater Chem B 2017;5(27):5297-306.
<https://doi.org/10.1039/C7TB01236E>
28. Pedone A, Malavasi G, Menziani MC, Cormack AN,

Segre U. A new self-consistent empirical interatomic potential model for oxides, silicates, and silica-based glasses. J Phys Chem B 2006;110(24):11780–11795.
<https://doi.org/10.1021/jp0611018>

نسخه پیش از انتشار