

## БИОАКТИВНЫЕ МНОГОСЛОЙНЫЕ ПОКРЫТИЯ, ИНИЦИИРУЮЩИЕ РОСТ КОСТНОЙ ТКАНИ: СТРУКТУРА И СВОЙСТВА

Лю Имин<sup>1</sup>, А.В. Рогачев<sup>1</sup>, М.А. Ярмоленко<sup>1,2</sup>, А.А. Рогачев<sup>1</sup>,  
Цзян Сяохун<sup>2</sup>, А.С. Руденков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

<sup>2</sup>Нанкинский университет науки и технологий

## BIOACTIVE MULTILAYER COATINGS THAT INITIATE BONE GROWTH: STRUCTURE AND PROPERTIES

Liu Yiming<sup>1</sup>, A.V. Rogachev<sup>1</sup>, M.A. Yarmolenko<sup>1,2</sup>, A.A. Rogachev<sup>1</sup>,  
Jiang Xiaohong<sup>2</sup>, A.S. Rudenkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>F. Scorina Gomel State University

<sup>2</sup>Nanjing University of Science and Technology

Предложен и обоснован состав многослойного покрытия на основе Mg + Ca + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, наносимого на поверхность интрамедуллярного имплантата с целью иницирования роста костной ткани. Показано, что термообработанная при 200° C многослойная система Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> обладает высокой стойкостью к истиранию. В буферном растворе SBF слоистая система трансформируется в ГА. Влияние термообработки проявляется в увеличении структурной упорядоченности отдельных слоев.

**Ключевые слова:** гидроксипатит, полиметилсилсесквиоксан, этидронат, электронно-лучевое диспергирование.

The composition of a multilayer coating on the basis of Mg + Ca + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> applied to the surface of the intramedullary implant in order to initiate bone tissue growth has been proposed and substantiated. It is shown that the Mg + Ca + Ethidronate + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> multi-layer system, which was heat-treated at 200° C, has high resistance to abrasion. In SBF buffer solution the layer system is transformed into HA. Influence of heat treatment is manifested in increase of structural order of separate layers.

**Keywords:** hydroxyapatite, polymethylsilsequioxane, etidronate, electron-beam dispersion.

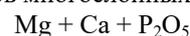
### Введение

Синтез биологически активных покрытий с целью снижения имплантант-ассоциированных инфекций, интенсификации процессов остеосинтеза является сложной технологической проблемой, для решения которой предложен ряд приемов [1]–[3]. Предложенное в работе [4] покрытие, представляющее последовательно осажденные слои магния, кальция, оксида фосфора и кремнийорганической смолы, осажденные из газовой фазы, при их размещении в биологической среде, химический состав которой соответствовал составу крови, приобретало структуру и свойства, характерные для биостекол и гидроксипатита.

В [5] определены особенности формирования молекулярной структуры отдельных слоев, входящих в состав многослойной покрытий, обработка которых приводит к формированию гидроксипатита (ГА). Оценена эффективность использования в качестве отдельного слоя многослойной системы покрытия полиметилсилсесквиоксана (PMSQ). Показано, что обменные процессы между многослойной системой и буферным раствором ответственны за разрушение сшитого кремнийорганического слоя. Установлено образование фосфатов кальция и цинка при

взаимодействии этидроната и оксида фосфора с соответствующими металлами.

Основной целью настоящей работы является установление эффективности использования для нанесения на поверхность интрамедуллярных имплантатов многослойных систем



с верхним цинксодержащим или PMSQ слоем, а также возможности использования в таких многослойных системах этидроната.

### 1 Методика эксперимента

Многослойные покрытия формировали в едином технологическом цикле в вакууме из активной газовой фазы, образованной продуктами электронно-лучевого диспергирования по методике, описанной в работе [4]. Процесс осаждения покрытий производился при начальном давлении остаточных газов в вакуумной камере  $\approx 5 \cdot 10^{-3}$  Па.

В качестве мишеней были использованы порошки магния (Sigma-Aldrich), цинка (dust, Sigma-Aldrich), гидрида кальция (CaH<sub>2</sub>, Sigma-Aldrich), оксида фосфора (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, Sigma-Aldrich), полиметилсилсесквиоксана (XJY Silicones), этидроната (1-Hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid, Merger). Выбор этидроната был обусловлен его наиболее простой молекулярной структурой.

В качестве подложек при проведении ИК-спектроскопии использовали пластины NaCl, при проведении растровой электронной микроскопии (РЭМ), рентгенофотоэлектронной спектроскопии (РФЭС), рентгеноструктурного анализа (РДА), Scratch исследований – пластины монокристалла кремния. Необходимо отметить отсутствие дополнительной активационной обработки подложек перед нанесением покрытий.

Объектами исследования были многослойные покрытия со следующим расположением слоев на подложке:

Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>  
и Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + (PMSQ+Mg) (10:1). Термообработка покрытий осуществлялась в атмосфере воздуха при температуре 200° С в течение 60 минут. Покрытия, исследуемые в работе, в дальнейшем планируется использовать для нанесения на поверхность металлических и полимерных имплантатов. Температура обработки определяет возможность реализации этого условия на практике. Совмещение температуры термообработки с температурой стандартной стерилизации медицинских изделий позволяет упростить технологию модифицирования имплантатов.

Рентгеноструктурный анализ покрытий осуществляли на дифрактометре Bruker D8 с использованием CuKα (λ = 1.54056 Å), 40 kV, 40 mA источника рентгеновского излучения.

РФЭС исследования проводились с использованием рентгеновского спектрометра PHI Quanta (Япония) (XPS) с Al (моно) Kα (hν = 1486,6 eV) излучением мощностью 160 Вт. Образцы подвергались травлению потоком низкоэнергетических ионов Ag<sup>+</sup>: время распыления 15 мин, количество циклов травления – 6. Анализу подвергался верхний поверхностный слой многослойной системы и кальцийсодержащий слой, расположенный в непосредственной близости к подложке.

Исследование морфологии и структуры сколов многослойных систем проводили с использованием сканирующем электронном микроскопе (РЭМ, Quanta 200 F).

Скрейч тесты покрытий проводили с использованием auto-scratch instrument (WS-2005, China). Параметры процесса: длина царапания – 4 mm, нагрузка от 0 до 30 Н, скорость перемещения индентора – 4 мм/мин.

Исследование трансформации многослойных систем в гидроксипатит выполняли с использованием буферного раствора SBF. Выбор раствора осуществлен согласно рекомендациям, представленным в [6]. Температура раствора соответствовала стандартной температуре человеческого тела – 36,6° С. Время нахождения образцов в SBF растворе – 7, 14 и 30 дней. После этого образцы тщательно промывались в дистиллированной воде и сушились в потоке теплого воздуха.

Для установления кинетических особенностей высвобождения бисфосфонатов в водные среды используют спектрофотометрический анализ [7]. Данный подход не корректен для исследования многослойных систем, содержащих одновременно оксид фосфора и этидронат. Однако методика может быть использована для исследования способности верхнего защитного слоя многослойной системы управлять кинетикой высвобождению в водный раствор фосфорсодержащих соединений. С этой целью образцы помещали в 0,9% водный раствор NaCl (200 мл), находящийся при температуре 36,6° С. Через определенные промежутки времени делали забор жидкости и определяли концентрацию фторсодержащего компонента. Перед забором жидкости емкость с образцами помещали на шейкер и встряхивали в течение 1 минуты. При определении концентрации фторсодержащего компонента учитывалось изменение объема раствора при заборе проб.

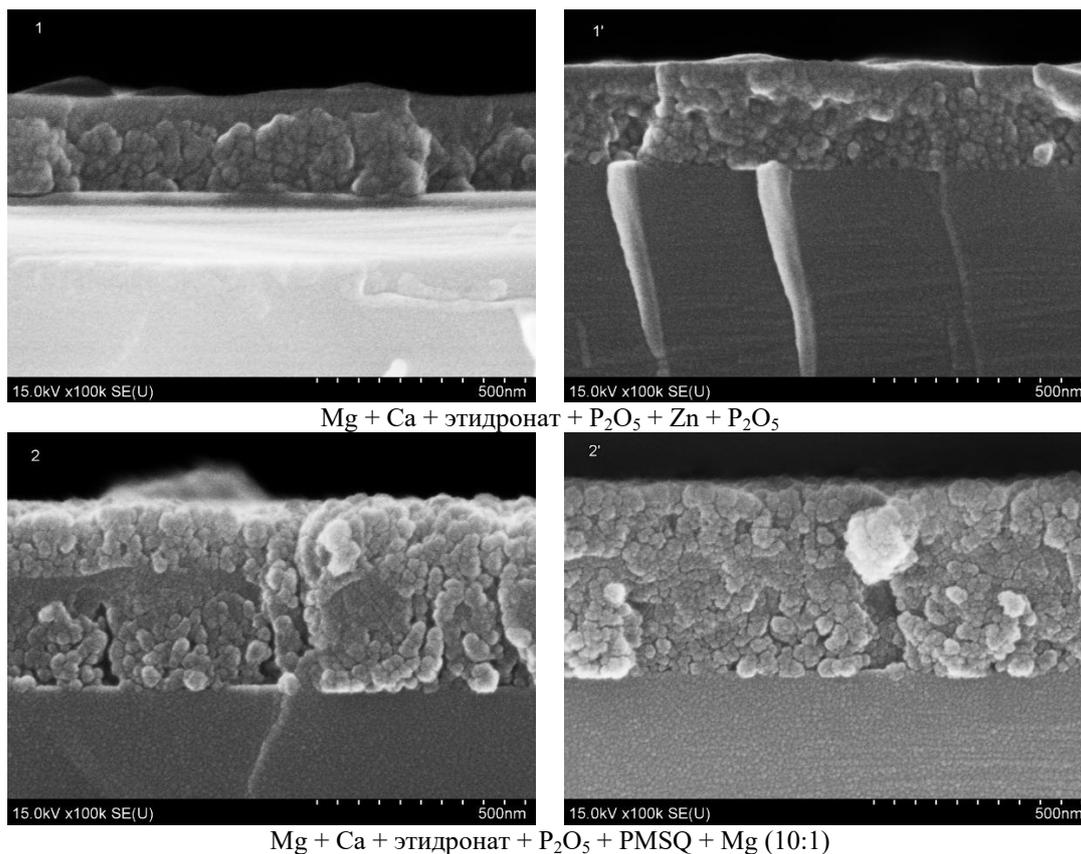
## 2 Результаты исследований

Электронно-микроскопический анализ показал, что поверхностный слой многослойной системы

Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> является бездефектным (рисунком 2.1). Выявить с помощью РЭМ размер структурных элементов, образующих верхний цинксодержащий слой, не представляется возможным. Отжиг покрытия не сопровождается заметными морфологическими изменениями структуры слоя. В отличие от цинксодержащего слоя слой на основе PMSQ не является сплошным. Образуется мелкими (менее 50 nm) структурными элементами. Как и в случае с цинксодержащим покрытием, термическая обработка не приводит к заметному изменению структуры покрытия.

Кинетические особенности вымывания оценивались путем определения зависимости скорости изменения концентрации фосфорсодержащих соединений в изотоническом водном растворе от времени (рисунки 2.2 и 2.3). Оценивались барьерные свойства цинксодержащего и кремнийорганического слоя. В течение суток оба покрытия отслаивались от подложки из-за растворения нижнего слоя этидроната. Тонкослойное покрытие

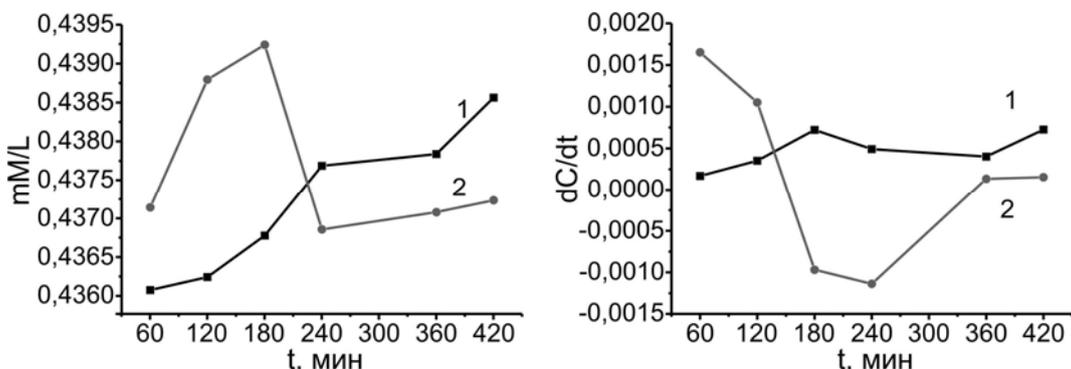
этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в течение 7 часов характеризуется равномерной и линейной скоростью высвобождения фосфорсодержащих компонентов в раствор. В структуре покрытия с кремнийорганическим слоем отсутствует верхний слой P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Поэтому можно было предположить более низкую начальную концентрацию фосфатов в растворе. Однако после 2 часов именно для покрытия с кремнийорганическим слоем характерно наибольшая концентрация фосфата. В дальнейшем снижение



Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

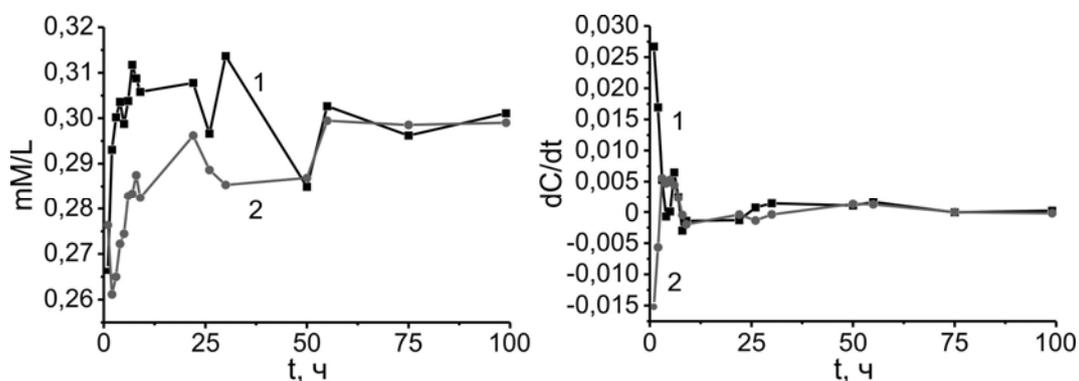
Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1)

Рисунок 2.1 – Изображения сколов слоевых систем до и после термообработки



1 – этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1); 2 – этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Рисунок 2.2 – Зависимость концентрации и скорости высвобождения фосфорсодержащих соединений от времени нахождения отожженных покрытий в изотоническом растворе



1 – Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1); 2 – Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Рисунок 2.3 – Зависимость концентрации и скорости высвобождения фосфорсодержащих соединений от времени нахождения отожженных покрытий в изотоническом растворе

концентрации объясняется процессом адсорбции его на стенках сосуда. Это может быть устранено при изготовлении емкости из фторопласта. Неравномерность скорости изменения концентрации фосфатов в растворе, высокая первоначальная их концентрация указывают на низкие барьерные свойства кремнийорганического слоя. Отсутствие барьерных свойств инициировало бы быстрое отслаивание кремнийорганического слоя. Отслаивание не фиксировалось в течение первых 7 часов нахождения слоевого покрытия в изотоническом растворе. Полученные результаты исследований полностью согласуются с данными микроскопического анализа.

Несмотря на заметно отличающиеся барьерные свойства цинксодержащего и кремнийорганического верхнего слоя общий характер изменения концентрации фосфатов вблизи многослойных систем одинаков (рисунок 2.3).

Это возможно в случае если многослойная система представляет единое целое, а не простую механическую систему независимых друг от друга слоев. В водной среде в течение первых 7 часов фиксируется непрерывный рост концентрации фосфатов. В дальнейшем происходит стабилизация. После 50 часов концентрация фосфатов в водном растворе не меняется.

Величина адгезионного взаимодействия в системе покрытие – имплантат и когезионной прочности покрытия являются одними из основных факторов, определяющих возможность использования тонкослойных слоев для модифицирования имплантатов, контактирующего с костной тканью [8], [9]. При установлении имплантата в организм человека покрытие может быть полностью удалено с поверхности медицинского изделия. Это является следствием интенсивного механического взаимодействия покрытия с костной тканью. К сожалению, во многих работах данный факт часто опускается.

Несмотря на отсутствие заметного влияния термообработки на структуру покрытия, отжиг оказывает существенное влияние на механические свойства тонкослойных систем. При нагрузке более 3 Н на поверхности термически необработанных покрытий фиксируется появление первых следов частичного разрушения и отслоения (рисунок 2.4).

#### Слой

Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1) полностью разрушается и отделяется от подложки при нагрузке превышающей 9 Н. Разрушение цинксодержащего термически необработанного покрытия не сопровождается полным удалением покрытия с подложки. На дорожке трения присутствуют локальные участки неизношенного покрытия. Результат указывает на реализацию в многослойных системах химических межслоевого взаимодействия. Этому способствует сорбирование покрытием атмосферной влаги.

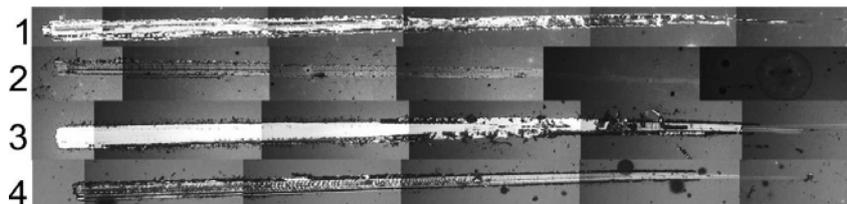
В ходе эксперимента разрушение и отслаивание термообработанных покрытий не происходит. В зоне царапания слоя

Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1) при нагрузке более 12 Н появляется значительное количество усталостных трещин. С увеличением нагрузки расстояние между трещинами непрерывно уменьшается. Можно предположить, что при нагрузке более 30 Н взаимодействие трещин приведет к разрушению покрытия. Для цинксодержащей многослойной системы появление отдельных усталостных трещин фиксируется при нагрузке более 18 Н. Однако даже при максимальной нагрузке в зоне царапания плотность трещин заметно ниже плотности трещин, фиксируемой для слоя

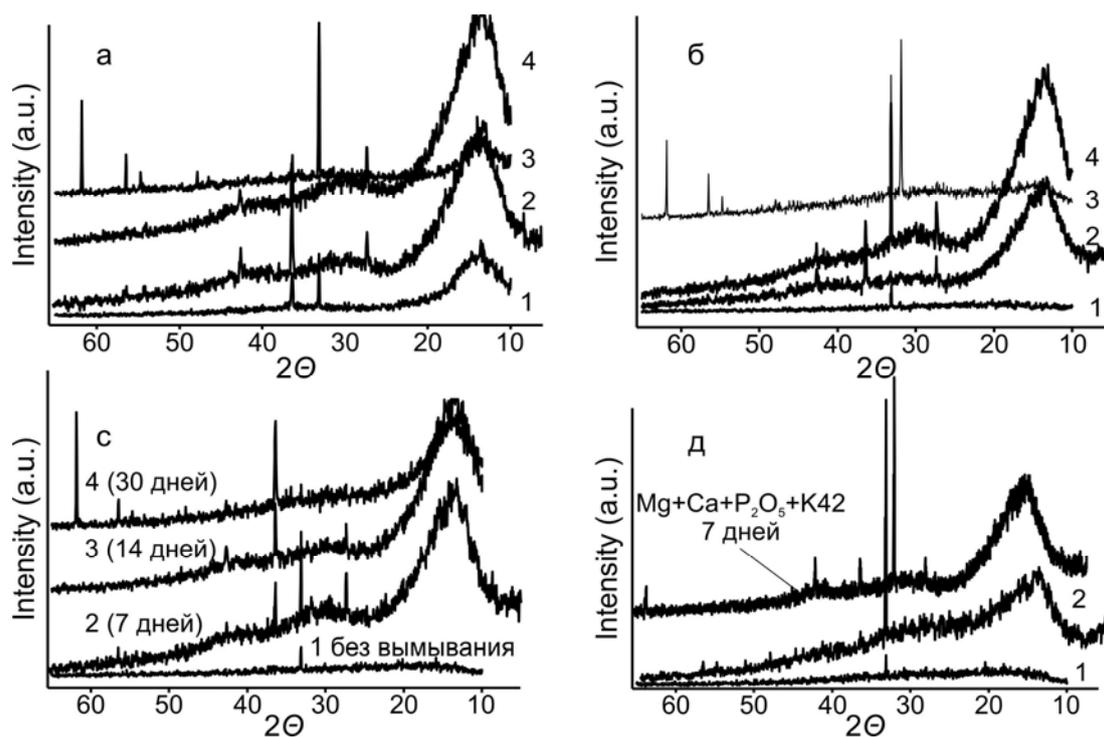
Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1). Согласно проведенным исследованиям покрытие Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> характеризуется наивысшей адгезионной и когезионной прочностью.

Рентгенограммы покрытий характеризуются наличием пика  $2\theta = 33.1^\circ$ , соотносимого с (300) ориентацией гидроксипатита (рисунок 2.5) [10], [11].

Появление отмеченного пика является следствием межкомпонентного взаимодействия в многослойной системе. Термообработка заметно снижает интенсивность отмеченного пика. Это характерно для цинксодержащих покрытий. Результат легко объяснить. Для химического межслоевого взаимодействия необходимо присутствие влаги. Термическая обработка инициирует не только процессы десорбции адсорбированной влаги, но и способствует частичной упорядоченности структуры. Структурные изменения



1 – Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (25°C);  
 2 – Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (200°C);  
 3 – Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1) (25°C);  
 4 – Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1) (200°C);  
 Рисунок 2.4 – Результаты *Scratch-теста* многослойных покрытий



а – Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (25°C);  
 б – Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (200°C);  
 с – Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1) (25°C);  
 д – Mg+Ca+этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1) (200°C);

Рисунок 2.5 – Рентгенограммы многослойных систем после их выдержки в SBF буферном растворе

проявляются в снижении абсорбирующей способности многослойной системы. Интенсивная абсорбция влаги сопровождается частичным окислением кальциевого слоя с последующим образованием CaCO<sub>3</sub>. Результатом является появление на рентгенограмме пика 2θ = 36.4° [12]. Отмеченный процесс реализуется в неотожженном цинксодержащем слое. Интенсивной сорбции атмосферной влаги способствует наличие верхнего слоя P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Согласно данным РЭМ исследований структура кремнийорганического слоя является менее сплошной в сравнении со структурой слоя фосфата цинка. При этом именно присутствие кремнийорганического слоя препятствует образованию карбоната кальция. Это может быть обусловлено гидрофобными свойствами кремнийорганического покрытия.

После 7 дней пребывания в SBF рентгенограммы многослойных систем с верхним цинксодержащим слоем формировали пики 2θ = 27.3, 36.4 и 42.6°. Пик 2θ = 27.3° соотносится с CaCO<sub>3</sub>, 2θ = 42.6° – MgO [13]. Появление новых пиков CaCO<sub>3</sub> и MgO, рост интенсивности пика 2θ = 36.4° являются следствием проникновения влаги в объем покрытия и окисления слоев магния и кальция. Пребывание в растворе неотожженного покрытия

Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1) сопровождается возникновением не только карбоната кальция и оксида магния, но и формированием гидроксиапатита. На рентгенограмме отожженного покрытия с верхним кремнийорганическим слоем фиксируется только интенсивный пик гидроксиапатита 2θ = 33.1°. Полученные результаты являются ярким подтверждением существующей зависимости кинетики зарождения и роста гидроксиапатита от структуры покрытия.

Структура кремнийорганического слоя является крайне неоднородной, содержащей сшитые и линейные фрагменты. Такая структура характеризуется наличием внутренних напряжений. Отжиг покрытия способствует повышению внутренних напряжений, так как инициирует дополнительное образование сшитых структур. Проникновение влаги в объем покрытия, зарождение и рост в его объеме новых структур способствуют отслаиванию покрытия от подложки. Установлено, что при нахождении отожженного Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1) слоя в SBF более 7 дней происходит его полное разрушение. Частичное отслаивание кремнийорганического слоя может быть ответственно за исчезновение пика гидроксиапатита на рентгенограмме неотожженного

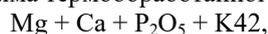
Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + PMSQ + Mg (10:1) покрытия. Таким образом, зарождение и рост гидроксиапатита, как и ожидалось, происходит непосредственно в кремнийорганическом слое.

После 14 дней нахождения цинксодержащего отожженного слоя в SBF на рентгенограмме фиксируется очень интенсивный пик гидроксиапатита (300). На рентгенограмме термически необработанного слоя зафиксировано снижение интенсивностей пиков CaCO<sub>3</sub> и MgO и отсутствие пика гидроксиапатита. Это указывает на непрерывное растворение неотожженного покрытия в водной среде. Таким образом, в отсутствие кремнийорганического слоя образованию гидроксиапатита предшествует образование карбоната кальция.

На рентгенограммах цинксодержащих покрытий после 30 дней нахождения в SBF пики гидроксиапатита являются наиболее интенсивными. При этом структура термообработанного слоя в наибольшей степени способствует росту кристаллов ГА с ориентацией (211) (2θ = 31.9°). Отсутствие пиков ГА на рентгенограмме многослойной системы с верхним кремнийорганическим слоем объясняется непрерывным разрушением покрытия. Процесс разрушения легко фиксируется визуально.

Таким образом, образование ГА на поверхности многослойной цинксодержащей системы происходит после 2 недель пребывания покрытия в SBF растворе. Наличие верхнего кремнийорганического слоя способствует росту ГА уже после 7 дней пребывания в буферном растворе.

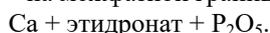
Для сравнения на рисунке представлена рентгенограмма термообработанного покрытия



после 7 дней выдержки в SBF. Согласно рентгенограмме, на поверхности тонкого слоя образуются кристаллы ГА с ориентацией (211) (2θ = 31.8° и 31.7°). Можно предположить, что на ориентацию образующихся в тонком слое кристаллов ГА оказывает влияние этидронат. Подобные вопросы еще предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Установлено, что длительное нахождение покрытий с верхним кремнийорганическим в SBF буферном растворе сопровождается их разрушением. Поэтому анализировались только цинксодержащие слоевые системы.

На поверхности покрытий независимо от термообработки зафиксировано наличие гидроксиапатита (рисунок 2.6). Послойный анализ спектров (в работе не приводится) показал, что зарождение НА происходит в объеме тонкослойной системы – на межфазной границе



В образовании гидроксиапатита участвует не весь кальциевый слой. Вблизи подложки кальцийсодержащий слой представлен карбонатом и

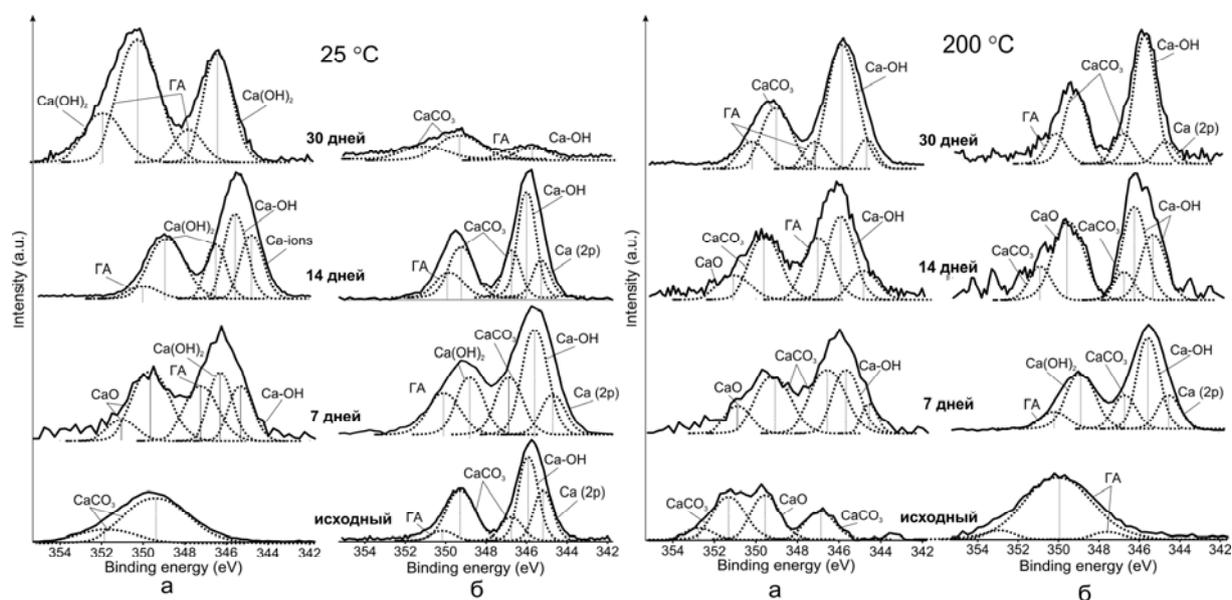
оксидом. Оксид кальция фиксируется только для отожженного покрытия. Это указывает на повышение барьерных свойств всей многослойной системы при отжиге. Даже после 7 дней пребывания в растворе отожженного покрытия не происходит образование НА вблизи подложки. Установлено, что в трехслойной системе



образование фосфата цинка происходит только на границе раздела фаз. Между слоями фосфата цинка располагается слой цинка. При этом термообработка практически не влияет на процесс взаимодействия оксида фосфора и Zn. Это также может способствовать прорастанию гидроксиапатита на поверхность тонкого слоя. После 30 дней выдержки покрытий в SBF присутствие цинка в покрытии выявить не удалось. Таким образом, влияние термообработки проявляется только в снижении скорости проникновения водной среды в объем покрытия.

На рентгенограммах покрытий после 7 дней пребывания в SBF отсутствуют пики НА. На первый взгляд это противоречит данным XPS анализа. Однако отмеченное указывает лишь на то, что структурирование в многослойной системе протекает непрерывно. Росту кристаллов НА предшествуют процессы появления значительного количества разно ориентированных зародышей. Процесс образования кристаллов НА осуществляется на фоне непрерывных обменных реакций с компонентами буферного раствора.

Анализ результатов свидетельствует о непрерывном высвобождении химических соединений из многослойной системы при ее размещении в буферном растворе. Одновременно компоненты буферного раствора проникают в объем покрытия и участвуют в процессах зарождения и роста ГА. Поэтому верхний слой должен обладать равномерной проницаемостью по всей поверхности. Интенсивные обменные процессы, локализованные в отдельных местах, могут приводить к разрушению всего слоя. Покрытия на основе PMSQ характеризуются сшитой структурой. При этом в объеме слоя присутствует магний. Взаимодействие магния с водной средой сопровождается выделением водорода. Низкая эластичность кремнийорганического слоя на фоне интенсивных обменных процессов ответственна за относительно быстрое его разрушение. Слой фосфата цинка на поверхности многослойной системы также должен быстро разрушиться. Однако этого не происходит. Разрушению цинксодержащего слоя, по-видимому, препятствует его трехслойная структура: фосфат цинка – цинк – фосфат цинка. Средний слой цинка, с одной стороны, является проницаемым для водной среды [1]. С другой стороны – при взаимодействии с фосфорсодержащими соединениями слой цинка является источником фосфата цинка.



а – слой, расположенный вблизи подложки;  
б – поверхностный слой многослойной системы

Рисунок 2.6 – XPS спектры отожженных и не отожженных покрытий  
Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

### Выводы

Определены закономерности химических изменений, особенности образования гидроксипатита в многослойных покрытиях на основе Mg, Ca, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, PMSQ, этидроната. Показано, что оптимальным покрытием, осаждаемым на поверхность интрамедуллярного имплантата, является многослойная система

Mg + Ca + этидронат + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Zn + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> отожженная при 200 °С.

Влияние термообработки многослойной системы проявляется в повышении структурной упорядоченности отдельных слоев. Это повышает стойкость всей системы к истиранию и снижает скорость проникивания водной среды в объем покрытия. Термообработка не инициирует образование специфических химических соединений.

Наиболее значимое влияние на процесс зарождения и рост ГА оказывают фосфорсодержащие соединения. При этом этидронат активно влияет на процессы образования фосфатов металлов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Xue, Zhi-yu. Nucleation of Biomimetic Hydroxyapatite Nanoparticles on the Surface of Type I Collagen: Molecular Dynamics Investigations / Zhi-yu Xue, Mingli Yang, Dingguo Xu // *J. Phys. Chem. C.* – 2019. – Vol. 123. – P. 2533–2543.
- Prasanna, A.P.S. Sustained release of amoxicillin from hydroxyapatite nanocomposite for bone infections / A.P.S. Prasanna, G.D. Venkatasubbu // *Progress in Biomaterials.* – 2018. – Vol. 7. – P. 289–296.

- Structural and phase analysis of multi-ion doped hydroxyapatite for biomedical applications* / N.C. Reger, A.K. Bhargava, I. Ratha, B. Kundu, V.K. Balla // *Ceramics International.* – 2019. – Vol. 45. – P. 252–263.

- Formation features, structure and properties of bioactive coatings based on phosphate-calcium layers, deposited by a low energy electron beam* / Jintao Xiao, A.V. Rogachev, V.A. Yarmolenko, A.A. Rogachev, Yiming Liu, Xiaohong Jiang, Dongping Sun, M.A. Yarmolenko // *Surface & Coatings Technology.* – 2019. – 359. – P. 6–15.

- Молекулярная структура однослойных и би-слоевых покрытий, перспективных при их использовании в процессах остеосинтеза* / Лю Имин, А.В. Рогачев, М.А. Ярмоленко, А.А. Рогачев, Цзян Сяохун, А.С. Руденков // *Проблемы физики, математики и техники.* – 2019. – № 2 (39) – С. 21–27.

- Kokubo, T. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?* / T. Kokubo, H. Takadama // *Biomaterials.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2907–2915.

- Growth Inhibition of Macrophage-Like and Other Cell Types by Liposome-Encapsulated, Calcium-Bound, and Free Bisphosphonates In Vitro* / J. Monkkonen, M. Taskinen, S.O.K. Auriola, A. Urtti // *J. Drug Target.* – 1994. – Vol. 2. – P. 299–308.

- Effect of bioglass addition on the properties of HA/BG composite films fabricated by pulsed laser deposition* / D.G. Wang, C.Z. Chen, X.X. Yang, X.C. Ming, W.L. Zhang // *Ceramics International.* – 2018. – Vol. 44. – P. 14528–14533.

- Sol-gel deposition of hydroxyapatite coatings on porous titanium for biomedical applications* /

C. Domínguez-Trujillo, E. Peón, E. Chicardi, H. Pérez, J.A. Rodríguez-Ortiz, J.J. Pavón, J. García-Couce, J.C. Galván, F. García-Moreno, Y. Torres // *Surface and Coatings Technology*. – Vol. 333. – P. 158–162.

10. *Mineralogical transformation during hydroxyapatite dissolution in simple aqueous solutions* / S. Boudia, P. Zuddas, F. Fernane, M. Fiallo, P. Sharrock // *Chemical Geology*. – 2017. – Vol. 477. – P. 85–91.

11. *Effect of Gamma Irradiation on Structural and Biological Properties of a PLGA-PEG-Hydroxyapatite Composite* / S. Shahabi, F. Najafi, A. Majdabadi, T. Hooshmand, M.H. Nazarpak, B. Karimi,

S.M. Fatemi // *The Scientific World Journal*. – 2014. – Article ID 420616, 9 pages.

12. *Costello, M.T. X-ray diffraction of amorphous and crystalline overbased sulphonates* / M.T. Costello // *Lubrication Science*. – 2005. – Vol. 11. – P. 207–212.

13. *A Genovese, A. Structural and thermal interpretation of the synergy and interactions between the fire retardants magnesium hydroxide and zinc borate* / A. Genovese, R.A. Shanks // *Polymer Degradation and Stability*. – 2007. – Vol. 92. – P. 2–13.

Поступила в редакцию 16.04.19.