

УДК 544.556.1:546.26:620.3

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ОДНОСЛОЙНЫХ И БИСЛОЙНЫХ ПОКРЫТИЙ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ПРОЦЕССАХ ОСТЕОСИНТЕЗА

Лю Имин¹, А.В. Рогачев¹, М.А. Ярмоленко^{1,2}, А.А. Рогачев¹,
Цзян Сяохун², А.С. Руденков¹

¹Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

²Нанкинский университет науки и технологий

MOLECULAR STRUCTURE OF SINGLE-LAYER AND BI-LAYER COATINGS, WHICH ARE PERSPECTIVE WHEN USED IN OSTEOSYNTHESIS PROCESSES

Liu Yiming¹, A.V. Rogachev¹, M.A. Yarmolenko^{1,2}, A.A. Rogachev¹,
Jiang Xiaohong², A.S. Rudenkov¹

¹F. Scorina Gomel State University

²Nanjing University of Science and Technology

Определены особенности формирования молекулярной структуры отдельных слоев, входящих в состав многослойной покрытий, обработка которых приводит к формированию гидроксиапатита (ГА). Оценена эффективность использования в качестве отдельного слоя многослойной системы покрытия полиметилсилесквиоксана (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 (V) с соответствующими металлами.

Ключевые слова: гидроксиапатит, полиметилсилесквиоксан, этидронат, электронно-лучевое диспергирование.

The features of the formation of the molecular structure of the individual layers that make up the multilayer coatings, the processing of which leads to the formation of hydroxyapatite (HA). The efficiency of using polymethylsilsequioxane (PMSQ) as a separate layer of a multilayer coating system is estimated. It is shown that the exchange processes between the multilayer system and the buffer solution are responsible for the destruction of the crosslinked organosilicon layer. Established the formation of calcium phosphates and zinc in the interaction of etidronate and phosphorus oxide (V) with the corresponding metals.

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

Введение

В работе [1] впервые показана возможность активации процесса образования гидроксиапатита в тонких многослойных покрытиях, нанесенных из газовой фазы. Покрытие представляло последовательно осажденные слои магния, кальция, оксида фосфора и кремнийорганической смолы. В биологической среде, химический состав которой соответствовал составу крови, многослойная система трансформировалась в ГА. Структура нанесенного слоя ответственна за присущие покрытию черты кальций-магниевых сплавов, биостекло и гидроксиапатита. Следует отметить, что это была первая попытка реализации в одном тонком покрытии преимуществ существующих и сильно различающихся подходов иницирования роста костной ткани. Поэтому многие вопросы технического и санитарно-гигиенического характера (адгезионная прочность, отсутствие токсичности и др.) зачастую опускались. В многослойной системе функцией верхнего кремнийорганического слоя являлась защита нижерасположенных слоев от интенсивного взаимодействия с биологической средой и иницирование зарождения гидроксиапатита.

Следует отметить, что изучению особенностей зарождения частиц гидроксиапатита посвящено значительное количество работ [2]–[5]. Все они отмечают, что отрицательный поверхностный заряд способствует образованию вблизи него кластеров положительно заряженных ионов кальция. По этой причине, на первый взгляд, вполне обоснованным является нанесение полимерного или кремнийорганического покрытия в качестве верхнего слоя. Эффективность использования композиционных полимер – ГА материалов при создании объемных биоматериалов не подвергается сомнению [6], [7]. Полимерному компоненту сравнительно легко можно придать дополнительные антибактериальные свойства [8]. Однако к материалам, наносимым на поверхность интрамедуллярных имплантатов, предъявляется ряд дополнительных требований. В первую очередь высокая стойкость к истиранию [9]. В противном случае при контакте поверхности интрамедуллярного имплантата с костной тканью произойдет полное разрушение нанесенного слоя. Другим требованием является отсутствие токсичности материала покрытия. Недостатком

многослойного покрытия, описанного в работе [1], с кремнийорганическим слоем на основе полиметилфенилсилоксановой смолы K42 является наличие в структуре смолы бензольных колец. Полимерные покрытия, осаждаемые потоком электронов, действительно эффективны для иницирования роста ГА в многослойных системах. Однако в силу относительно низкой молекулярной массы в жидких средах они могут самопроизвольно разрушаться. Низкая износостойкость полимерных покрытий не позволяет рекомендовать их для нанесения на поверхность интрадуллярных имплантатов.

В качестве верхнего защитного слоя может быть использован слой фосфата цинка. Следует отметить, что фосфат цинка уже длительное время используется в стоматологии и не является токсичным для организма человека [10]. Соединения цинка характеризуются антибактериальной и антифунгальной активностью, высокой биосовместимостью, биоразлагаемостью, коррозионной стойкостью [11]. При этом многими исследователями отмечено снижение кристалличности ГА в присутствии цинка [12], [13]. Образование фосфата цинка осуществляется самопроизвольно при взаимодействии слоя Zn с ортофосфорной кислотой. Появление ортофосфорной кислотой в многослойной системе является результатом взаимодействия слоя P_2O_5 с атмосферной влагой. Таким образом, формирование многослойной системы с верхним слоем фосфата цинка может осуществляться без использования жидких растворных сред и высокоэнергетического воздействия на имплантат.

Верхний кремнийорганический слой на основе K42 может быть заменен полиметилсилесквиоксаном (PMSQ). Для PMSQ характерно отсутствие в молекулярной структуре бензольных колец, высокие барьерные свойства, биоинертность. Полимер активно используется при изготовлении различных косметологических средств, что связано с его биоинертностью. Однако нанесение покрытий на основе PMSQ с использованием потока энергии является технологически сложной и, как правило, нерешаемой задачей. Это связано с тем, что энергетическое воздействие на полимер сопровождается формированием сшитой, стойкой к деградации структуры [14]–[16]. Возможность формирования покрытий на основе PMSQ следует из результатов выполненных ранее исследований по формированию магний содержащих кремнийорганических покрытий [17].

Следует отметить, что в работе [1] установлено образование бисфосфоната при взаимодействии кремнийорганического слоя с фосфорсодержащими кислотами. Процесс является крайне интересным, однако сложно прогнозируемым для практической реализации. Бисфосфонаты уже длительное время используются в практической

медицине для повышения плотности костной ткани [18], лечения раковых заболеваний костей [19]. В настоящее время бисфосфонаты вводят непосредственно в зону имплантации, как правило, в составе гидроксипатитовых слоев [20], [21]. В этой связи в качестве одного из слоев многослойной системы предложено использовать этидронат.

Таким образом, первоочередными задачами синтеза покрытий, применяемых при активации процессов остеосинтеза, и составляющих основную задачу данного исследования, являются установление влияния электронно-лучевого диспергирования этидроната на молекулярную структуру осаждаемого слоя, определение влияния P_2O_5 и термообработки на его молекулярную структуру, изучение особенностей его химического взаимодействия с Zn и Ca, установление зависимости молекулярной структуры покрытий на основе PMSQ от параметров нанесения.

1 Методика эксперимента

Покрытия осаждали из газовой фазы по методике, описанной в работе [1]. Тонкослойные слоевые системы формировали в едином технологическом цикле без разгерметизации вакуумной камеры. Эффективная толщина покрытий контролировалась непосредственно в процессе нанесения с помощью кварцевого измерителя толщины (QCM). Сравнительному анализу подвергались только покрытия с одинаковой эффективной толщиной образующих их слоев.

В качестве мишеней были использованы порошки магния (Sigma-Aldrich), цинка (dust, Sigma-Aldrich), гидрида кальция (CaH_2 , Sigma-Aldrich), оксида фосфора (P_2O_5 , Sigma-Aldrich), полиметилсилесквиоксана (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. Объектами исследования были однослойные покрытия этидроната, P_2O_5 и дислойные системы этидронат + P_2O_5 , этидронат + Zn, Zn + P_2O_5 , Ca + этидронат, Ca + P_2O_5 , PMSQ. 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.

Молекулярную структуру наносимых покрытий исследовали на ИК-Фурье спектрофотометре Vertex-70 (Bruker). Сканирование проводили в диапазоне 4000–300 cm^{-1} с разрешением 4 cm^{-1} .

2 Результаты исследований

Установлено, что тонкий слой этидроната, нанесенный электроннолучевым диспергированием, интенсивно сорбирует влагу из атмосферы. На это указывает интенсивное поглощение в области валентных колебаний ОН групп и деформационных колебаний молекул воды при 1645 см^{-1} (рисунок 2.1). Отжиг сопровождается потерей покрытием адсорбированной влаги. При этом при хранении отожженный слой вновь легко сорбирует молекулы воды из атмосферы воздуха. В ИК спектрах этидроната фиксируется поглощение в диапазоне $(2470\div 2400)\text{ см}^{-1}$, обусловленное валентными колебаниями Р–Н связей. Результат указывает на частичное разложение этидроната под действием потока электронов. Отжиг тонкого слоя, по-видимому, также способен инициировать разложение соединения. На процесс термически инициируемого разложения этидроната указывает рост оптической плотности полосы при 1066 см^{-1} $\nu(\text{PO}_4^{3-})$. Установление степени подобного разложения требует проведения дополнительных исследований. Отжиг сопровождается появлением в ИК спектре выраженных полос при 1225 и 1120 см^{-1} соотносимых с поглощением свободных и ассоциированных Р=О групп соответственно. Одновременно в

области колебаний Р–ОН связей фиксируется практически полное исчезновение полосы поглощения при 998 см^{-1} и интенсивный рост поглощения при 895 см^{-1} . Отмеченные изменения в ИК спектре обусловлены процессами структурообразования в тонком слое. Десорбция молекул воды сопровождается перераспределением водородных связей. Структурные изменения снижают степень упорядоченности тонкого слоя.

Особенности молекулярной структуры покрытий P_2O_5 и ее изменения при отжиге иллюстрируются ИК-спектрами, представленными на рисунке 2.1. Поглощение при 1260 см^{-1} можно соотнести с валентными колебаниями Р=О, при 1080 и 990 см^{-1} – PO_4^{3-} и PO_3^{2-} соответственно, поглощение при 888 (902) см^{-1} – с поглощением Р–ОН связей.

Следует отметить, что в области $(970\text{--}915)\text{ см}^{-1}$ располагаются полосы поглощения РОР связей. Термообработка покрытия не приводит к заметному изменению оптической плотности полосы поглощения при 900 см^{-1} , что имело бы место при образовании пирофосфатов. Таким образом, соотношение полосы при 902 см^{-1} с поглощением Р–ОН связей является верным. Покрытия на основе P_2O_5 интенсивно сорбируют влагу из атмосферы воздуха. В процессе отжига тонкий слой

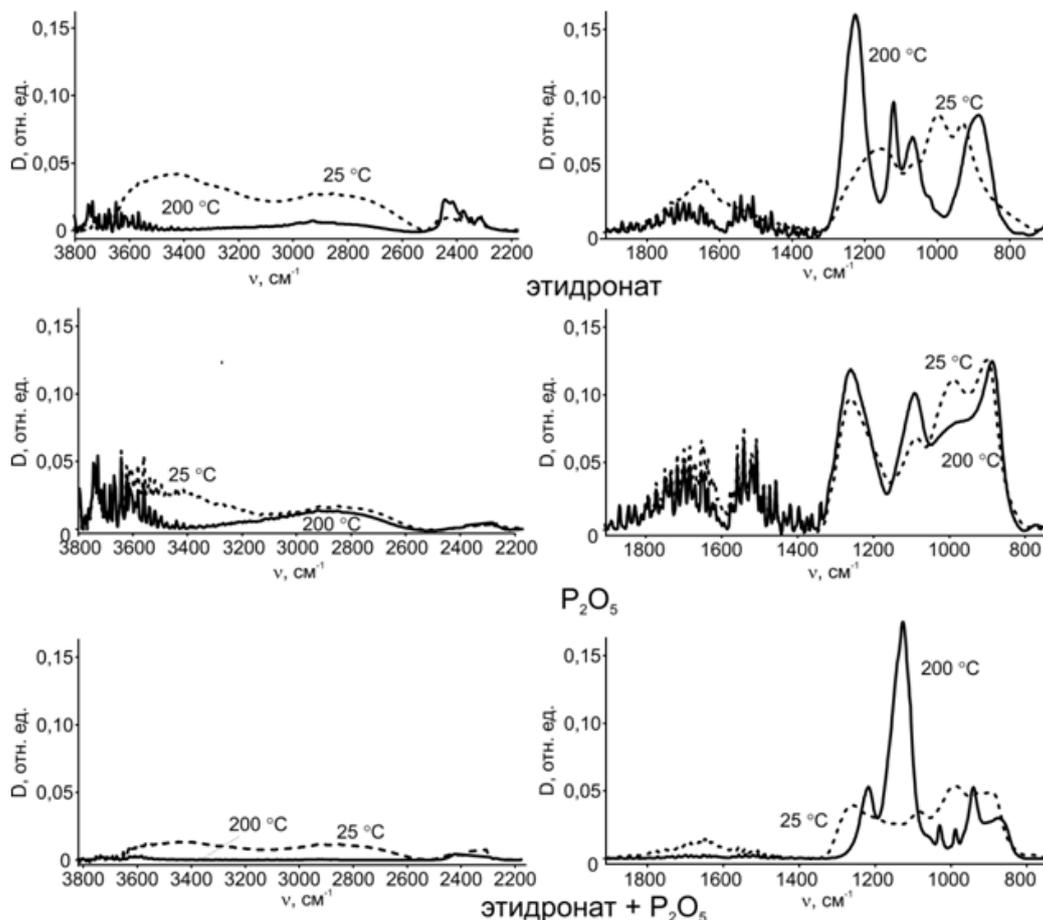


Рисунок 2.1 – ИК-спектры отожженных и неотожженных покрытий на основе оксида фосфора (V) и этидроната

теряет влагу. Это подтверждается снижением оптических плотностей полос поглощения в области $(3600 \div 3000) \text{ см}^{-1}$. В данном диапазоне волновых чисел фиксируются валентные колебания ОН групп. Процессом десорбции влаги может быть объяснено повышение оптической плотности полосы колебаний $\text{P}=\text{O}$. Анализ ИК-спектров позволяет предположить, что при взаимодействии оксида фосфора (V) с атмосферной влагой происходит образование метафосфорной кислоты:



В дальнейшем при нагреве покрытия метафосфорная кислота трансформируется в ортофосфорную:



Следует отметить возможность образования пирофосфорной кислоты при отжиге покрытия:



Однако, в отсутствие продолжительной выдержки при температуре 200°C , данный процесс, как ранее было отмечено, зафиксирован не был. Таким образом, электронно-лучевое воздействие на оксид фосфора не инициирует заметного изменения его структуры.

Термообработка покрытий этидронат + P_2O_5 сопровождается десорбцией влаги из объема тонкого слоя (исчезновение полос поглощения валентных и деформационных колебаний ОН групп молекул воды) (рисунок 2.1). При отжиге двухслойной системы в ИК спектре наблюдается интенсивное снижение оптической плотности полосы при 1250 см^{-1} и рост оптической плотности полосы при 1128 см^{-1} . В низкочастотной области фиксируется резкое снижение оптической плотности полосы при 890 см^{-1} с одновременным расщеплением ее на составляющие при 943 и 875 см^{-1} . При этом для двухслойной системы не характерно появление заметного поглощения при 1080 и 2415 см^{-1} , что свидетельствовало бы о значительном разложении бисфосфоната. Спектроскопические исследования указывают на заметное повышение структурной упорядоченности слоя этидроната в присутствии оксида фосфора (V) в процессе термической десорбции влаги. Это, по-видимому, является основной причиной повышения стойкости этидроната к термодеструкции.

При формировании двухслойной системы $\text{Zn} +$ этидронат основное внимание уделялось исследованию возможности образования фосфата цинка и влияния металла на процессы структурирования и деструкции этидроната. Независимо от термообработки, в ИК спектрах покрытий наиболее интенсивной является полоса поглощения при 1068 см^{-1} ($(\text{PO}_4)^{3-}$) (рисунок 2.2). Данный факт является одним из доказательств образования фосфата цинка. Образование фосфата металла не требует термической активации процесса. Влияние термообработки проявляется

в появлении поглощения при 1215 и 850 см^{-1} . Таким образом, образование фосфата цинка не препятствует процессам структурирования лекарственного соединения.

В отличие от двухслойной системы $\text{Zn} +$ этидронат в ИК спектре $\text{Zn} + \text{P}_2\text{O}_5$ отсутствует выраженное поглощение, указывающее на образование фосфата цинка (рисунок 2.2). Образование фосфата цинка при использовании P_2O_5 является термоиницируемым процессом. Помимо появления интенсивной полосы поглощения при 1100 см^{-1} , отжиг оказывает заметное влияние на значения оптических плотностей полос при 1240 и 1000 см^{-1} . Отмеченное указывает на процессы структурирования оксида фосфора с образованием более упорядоченной структуры. Это происходит на фоне десорбции влаги с объема тонкого слоя.

Установлено, что взаимодействие этидроната с кальциевым слоем приводит к образованию фосфатов (рисунок 2.3). На это указывает присутствие в спектре интенсивной полосы поглощения при 1065 см^{-1} . Интерес представляет сравнение ИК спектров покрытий этидроната, $\text{Zn} +$ этидронат, $\text{Ca} +$ этидронат подвергнутых термической обработке. Установлено, что слой кальция оказывает заметно меньшее влияние на процесс структурирования этидроната, чем цинк. Изменения, фиксируемые при отжиге двухслойной системы $\text{Ca} +$ этидронат и покрытия этидроната, схожи. В частности, отжиг приводит к появлению в ИК спектрах интенсивного поглощения при 1225 см^{-1} .

В отличие от этидроната, слой P_2O_5 на поверхности кальция, не приводит к интенсивному образованию фосфата (рисунок 2.3). В ИК спектре $\text{CaH}_2 + \text{P}_2\text{O}_5$ поглощение, соотносимое с PO_4^{3-} , не является выраженным. Только термообработка сопровождается ростом оптической плотности полосы поглощения при 1090 см^{-1} , указывающей на формирование фосфата. Изменения в ИК спектре аналогичны изменениям ИК спектра при отжиге двухслойной системы $\text{Zn} + \text{P}_2\text{O}_5$.

Нанесение покрытий PMSQ осуществляли с учетом результатов, изложенных в работе [17]. Согласно сделанным в работе выводам, нанесение потоком электронов сшивающихся кремнийорганических слоев возможно только при использовании магния в качестве компонента мишени. Действительно, введение в мишень магния позволило сформировать кремнийорганический слой.

Согласно ИК спектроскопии покрытия в сравнении с исходным порошком PMSQ характеризуются существенно более высоким содержанием сшитых регулярных структур [22]. На это указывают более низкие значения соотношения $D_{1020} / D_{1135} = 2.58$. Это согласуется с выводами об интенсивных процессах сшивки реализуемых в зоне воздействия потока электронов.

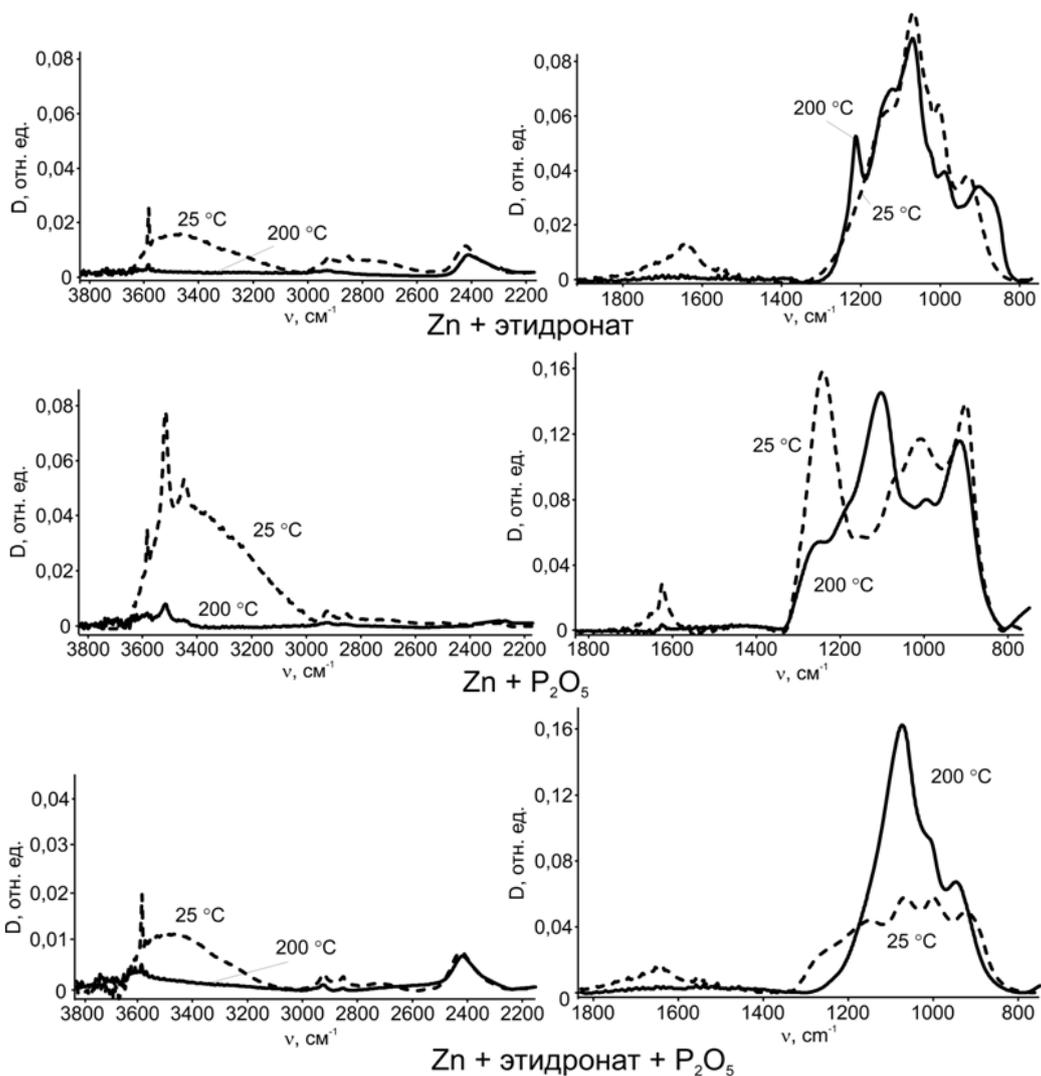


Рисунок 2.2 – ИК-спектры покрытий на цинковом подслое

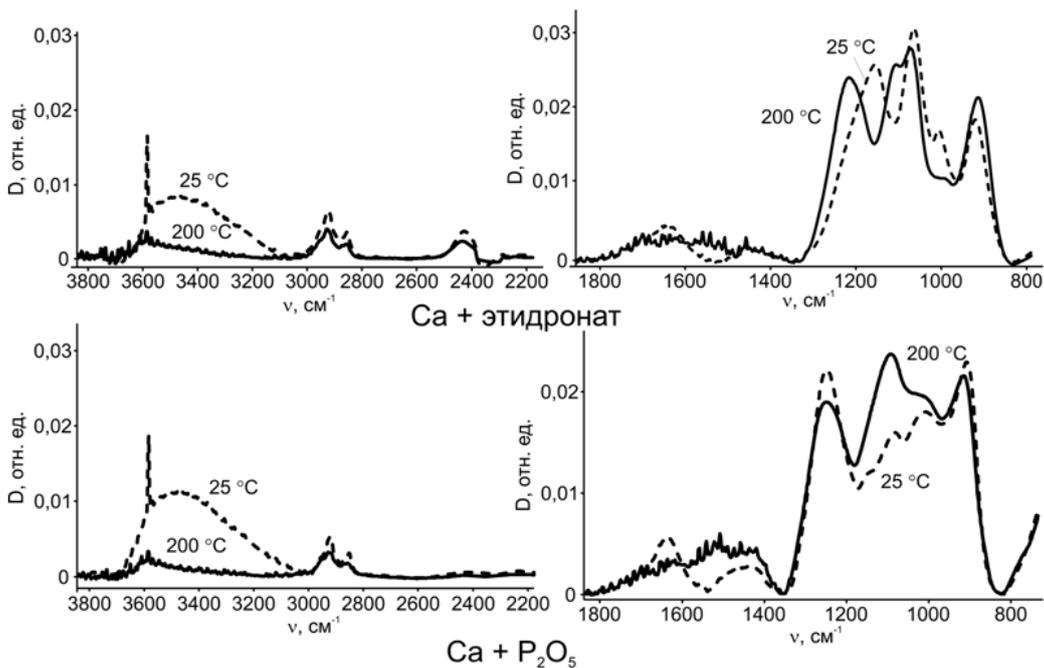


Рисунок 2.3 – ИК-спектры покрытий на кальциевом подслое

В ИК-спектре покрытий, помимо деформационных колебаний Si – CH₃, Si – O – Si, Si – OH связей, присутствуют колебания Si – CH₂ – Si, Si – CH – Si (680 см⁻¹) и Si – H (590 см⁻¹) связей [22], [15]. Полосы поглощения, ответственные за колебания Si – CH₂ – Si, Si – CH – Si связей, зафиксированы для покрытий, сформированных с использованием мишеней с исходным массовым соотношением компонентов – 10:1 и 8:1. Таким образом, низкое содержание металла не способно эффективно препятствовать образованию в поверхностных слоях мишени сшитого слоя. Под действием потока электронов объем таких мишеней в наибольшей степени разогревается. Высокая температура инициирует протекание сшивки молекул с участием углеводородных фрагментов. Отмеченные покрытия характеризуются наиболее высокими значениями отношения оптических плотностей D₁₀₂₀ / D₁₁₃₅ (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Результаты ИК-спектроскопического анализа покрытий на основе PMSQ и магния

Параметр	Соотношение компонентов в мишени (PMSQ:Mg)			
	1:0	4:1	8:1	10:1
D ₁₀₂₀ / D ₁₁₃₅	2,58	1,57	1,62	1,72
D ₁₀₈₀ / D ₁₀₂₀	0,11	0,39	0,38	0,40

С увеличением температуры мишени снижается вероятность перехода в газовую фазу объемно-сшитых упорядоченных структур типа «клетка». Следует отметить, что в ИК спектрах покрытий полоса деформационных колебаний Si – O – Si располагается вблизи 1023 см⁻¹, в ИК спектре порошка – вблизи 1000 см⁻¹. Смещение полосы поглощения в сторону более высоких значений волновых чисел является следствием повышения жесткости структуры [15]. В ИК спектрах покрытий и порошка PMSQ присутствует поглощение при 1080 см⁻¹. Поглощение может быть соотнесено с линейными силоксановыми цепочками. Для осаждаемых покрытий величина D₁₀₈₀ / D₁₀₂₀ более чем в 3 раза превышает аналогичное значение соотношения для исходного порошка (таблица 2.1). Результат может указывать на присутствие в молекулярной структуре осаждаемого слоя, помимо сшитых структур, линейных низкомолекулярных фрагментов.

Выводы

На основании проведенных исследований установлено:

1) воздействие потока электронов на этидронат приводит лишь к частичному разложению соединения;

2) взаимодействие этидроната с цинком и кальцием сопровождается образованием фосфата без дополнительного термического инициирования. При использовании P₂O₅ для образования заметного количества фосфата необходим отжиг;

3) термообработка и присутствие оксида фосфора (V) способствуют упорядочению структуры этидроната;

4) обоснована эффективность использования в качестве верхнего защитного слоя многослойной системы покрытия с исходным соотношением компонентов PMSQ:Mg 10:1. Такие покрытия характеризуются малым содержанием объемно-сшитых структур и магния. Высокое содержание структур типа клетка (cage) повышает неоднородность структуры покрытия, снижая его барьерные свойства. Высокое содержание магния нежелательное явление. Магний в биологической среде подвергается интенсивной коррозии, что может инициировать разрушение кремнийорганического слоя.

ЛИТЕРАТУРА

1. *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.

2. *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.

3. *Zhu, Peixin. The effect of surface charge on hydroxyapatite nucleation* / Peixin Zhu, Y. Masuda, K. Koumoto // *Biomaterials*. – 2004. – Vol. 25. – P. 3915–3921.

4. *Control of Calcium Phosphate Nucleation and Transformation through Interactions of Enamel and Amelogenin Exhibits the “Goldilocks Effect”* / J. Tao, A. Fijneman, J. Wan, S. Prajapati, K. Mukherjee, A. Fernandez-Martinez, J. Moradian-Oldak, J.J. De Yoreo // *Cryst. Growth Des.* – 2018. – Vol. 18. – P. 7391–7400.

5. *S.-H. Rhee, J. Tanaka Effect of citric acid on the nucleation of hydroxyapatite in a simulated body fluid* / J. S.-H. Rhee // *Biomaterials*. – 1999. – Vol. 20. – P. 2155–2160.

6. *Polydopamine-induced hydroxyapatite coating facilitates hydroxyapatite / polyamide 66 implant osteogenesis: an in vitro and in vivo evaluation* / Y. Xu, H. Li, J. Wu, Q. Yang, D. Jiang, B. Qiao // *Int. J. Nanomedicine*. – 2018. – Vol. 13. – P. 8179–8193.

7. *Ramesh, N. Hydroxyapatite-polymer biocomposites for bone regeneration: A review of current trends* / N. Ramesh, S. C. Moratti, G. J. Dias // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 2018. – Vol. 106. – P. 2046–2057.

8. *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.

9. *Adhesion and mechanical properties of nanocrystalline hydroxyapatite coating obtained by conversion of atomic layer deposited calcium carbonate on titanium substrate* / I. Avila, K. Pantchev, J. Holopainen, M. Ritala, J. Tuukkanen // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2018. – Vol. 29. – P. 111.
10. *Olley, R.C.* An up to 50-year follow-up of crown and veneer survival in a dental practice / R.C. Olley, M. Andiappan, P.M. Frost // *J. Prosthet. Dent.* – 2018. – Vol. 119. – P. 935–941.
11. *Zinc-Based Biomaterials for Regeneration and Therapy* / Y. Su, I. Cockerill, Y. Wang, Y-X. Qin, L. Chang, Y. Zheng, D. Zhu // *Trends in Biotechnology*. – 2019. – Vol. 37. – P. 428–441.
12. *Inhibitory Effect of Magnesium and Zinc on Crystallization Kinetics of Hydroxyapatite (0001) Face* / N. Kanzaki, K. Onuma, G. Treboux, S. Tsutsumi, A. Ito // *J. Phys. Chem. B*. – 2000. – Vol. 104. – P. 4189–4194.
13. *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.
14. *The role of organoclay on the properties of Polymethylsilsequioxane: A systematic study* / A.S. Alex, R.S. Rajeev, V. Sekkar, C. Gouri // *Journal of macromolecular science, part a: pure and applied chemistry*. – 2017. – Vol. 54, № 12. – P. 885–893.
15. *Synthesis and structure of ladder polymethylsilsequioxanes from sila-functionalized cyclotetrasiloxanes* / H. Seki, T. Kajiwara, Y. Abe, T. Gunji // *J. Organomet. Chem.* – 2010. – Vol. 695. – P. 1363–1369.
16. *Pyrolysis of Polymethylsilsequioxane* / J. Ma, L. Shi, Y. Shi, S. Luo, J. Xu // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2002. – Vol. 85. – P. 1077–1086.
17. *Magnesium containing coatings formed by a low-energy electron beam* / J. Xiao, A.V. Rogachev, V.A. Yarmolenko, A.A. Rogachev, Xiaohong Jiang, Dongping Sun, M.A. Yarmolenko // *Surface & Coatings Technology*. – 2018. – Vol. 349. – P. 61–70.
18. *A comparative study of quality of life, functional and bone outcomes in osteogenesis imperfecta with bisphosphonate therapy initiated in childhood or adulthood* / A.G. Feehan, M.R. Zacharin, A.S. Lim, P.J. Simm // *Bone*. – 2018. – Vol. 113. – P. 137–143.
19. *Sousa, S.* Bone-Targeted Therapies in Cancer-Induced Bone Disease / S. Sousa, P. Clézardin // *Calcified Tissue International*. – 2018. – Vol. 102. – P. 227–250.
20. *Locally delivered bisphosphonate for enhancement of bone formation and implant fixation* / J.D. Bobyn, K. McKenzie, D. Karabasz, J.J. Krygier // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2009. – Vol. 91. – P. 23–31.
21. *Effect of implanted bisphosphonate-enriched cement on the trabecular microarchitecture of bone in a rat model using microcomputed tomography* / L. Matuszewski, K. Turzańska, A. Matuszewska, M. Jabłoński // *Int. Ortho.* – 2013. – Vol. 37. – P. 1187–1193.
22. *Pyrolysis of Polymethylsilsequioxane* / J. Ma, L. Shi, Y. Shi, S. Luo, J. Xu // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2002. – Vol. 85. – P. 1077–1086.

Поступила в редакцию 16.04.19.