

КОМПОЗИТИ ФОСФАТІВ КАЛЬЦІЮ ТА ДІОКСИДУ ЦИРКОНІЮ ЯК БІОСУМІСНІ ПОКРИТТЯ МЕТАЛЕВИХ ІМПЛАНТАТІВ

*І. В. Затовський¹, * Н. Ю. Струтинська², І. О. Ніколенко², В. П. Темченко³,
І. В. Огородник^{4,5}, О. В. Легенчук¹, Є. В. Одінець⁵, М. С. Слободяник²*

¹Інститут біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України,
бульвар Академіка Вернадського, 42, м. Київ 03142, Україна;

²Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 64/13, м. Київ 01601, Україна;

³Інститут фізики напівпровідників ім. В. Є. Лашкарьова НАН України,
просп. Науки, 41, м. Київ 03028, Україна;

⁴Центр досліджень Сил підтримки Збройних Сил України,
вул. Пономарьова, 24, смт. Коцюбинське 08298, Київська обл., Україна;

⁵ТОВ «Шимюкрейн»,
вул. Дмитра Дорошенка, 18, офіс 429, м. Київ 01042, Україна.

Тел.: +38(096)370-74-75;

*E-mail: zvigo@ukr.net

Широке використання металевих імплантатів у сучасній хірургії висуває нові вимоги до їхньої якості. Зокрема, при лікуванні пошкоджених кісток нерідко виникають проблеми інтегрування імплантату у тканини (алергічні реакції, запальні процес тощо). Особливо гостро це питання постає через війну в Україні, що спричиняє величезну кількість поранень та травм. Основним шляхом подолання цієї проблеми є створення на поверхні металевих імплантатів біосумісних та стабільних покриттів. У цьому дослідженні з використанням методу газодетонаційного осадження (ГДО) отримано біосумісні покриття на основі комбінування гідроксиапатиту та діоксиду цирконію (легований 5 % мас. оксиду ітрію) на поверхні модельних металічних імплантатів. Вихідні складнозаміщені гідроксиапатити, що містять іони натрію та карбонатні групи, одержано методом осадження з водних розчинів (Na^+ - Ca^{2+} - CO_3^{2-} - NO_3^- - PO_4^{3-} -системи), а їхнє подальше комбінування з ZrO_2 для створення покриттів здійснено механічним шляхом. Аналіз складу та структури покриттів проведено з використанням методів порошкової рентгенографії, диференціально-термічного аналізу, скануючої електронної мікроскопії та ІЧ-спектроскопії. Проведені попередні медико-біологічні випробовування на тваринах (щурах) з'ясували, що отримані результати можна використати при створенні медичних імплантатів нового покоління для хірургії, ортопедії та стоматології. Виявлено часткову резорбцію гідроксиапатиту на поверхні імплантатів, яка сприяє формуванню інтерфейсу між імплантатом та кісткою і формуванню первинного клітинного матриксу. Серед основних переваг застосування методу ГДО для нанесення керованих структурно-композиційних покриттів на металевий субстрат слід відзначити як відносно невисоку собівартість, так і можливість створення покриття з високою адгезією. Це вказує на значні перспективи окресленого підходу для практичного застосування у терапії пошкоджених кісток.

Ключові слова: гідроксиапатит, діоксид цирконію, газодетонаційне осадження, імплантати, біосумісні покриття.

ВСТУП. Металеві імплантати широко використовують у хірургії та ортопедії для відновлення зламаних кісток. При цьому остеоінтеграція імплантату в кісткову тканину є ключовою умовою успішного лікування [1]. Першочергово тут розглядають два підходи – підвищення потенціалу регенерації [2] та покращення адгезії до клітин та навколишніх тканин [3]. Зокрема, наявність сильної поверхневої взаємодії між імплантатом та кістковою тканиною може викликати негативні ефекти, у зв'язку з чим виникає потреба у модифікуванні поверхні виготовлених імплантатів біоінертними чи біосумісними матеріалами, що покращують остеоінтеграцію [4]. Металеві імплантати для кісток виготовляють з титану та його сплавів, танталу, нержавіючої сталі тощо, а як біоінертні покриття можна використати інертні оксиди (Al_2O_3 , ZrO_2 та ін.). У випадку біосумісних матеріалів, як правило, використовують кераміки на основі фосфатів кальцію, біоситали, біоскло, які можуть поступово резорбуватися з подальшим інтегруванням у новосформовану кісткову тканину.

Серед біосумісних матеріалів одне з чільних місць займає гідроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА), що за своїм хімічним складом і кристалічною структурою близький до біомінералу кістки. Відповідно, саме ГА, його складнозаміщені аналоги чи композити на їхній основі слід вважати основними складовими для створення високоефективних біосумісних покриттів. Одним із нагальних завдань тут є дослідження в напрямку розроблення та вдосконалення методів нанесення ГА-біонанокерамік на металічні поверхні, що можна здійснювати різними методами [5–7]. Також важли-

вою є попередня підготовка матеріалу для нанесення, а саме: умови синтезу ГА, його легування макро- та мікроелементами, термооброблення тощо. [8]. Своєю чергою, використання біоінертних матеріалів як добавок до ГА може суттєво поліпшити фізико-хімічні властивості нового композитного матеріалу. Наприклад, висока корозійна та хімічна стійкість кераміки на основі ZrO_2 (легована до 5% Y_2O_3) дозволяє використовувати її для виготовлення штучних ендопротезів кісток. Такі властивості слід розглядати як сприятливі при створенні композитних покриттів типу ГА + ZrO_2 [9] на поверхні металу з формуванням шару з покращеними механічними властивостями.

У цій роботі розглянуто особливості синтезу складнозаміщених зразків ГАП, створення на їхній основі композитів ГА + ZrO_2 (стабілізованого оксидом ітрію) з подальшим їхнім нанесенням на металеві імплантати з використанням методу газодетонаційного осадження (ГДО) [10]. Покриття охарактеризовано рентгенівськими та спектральними методами, а також проведено попередні медико-біологічні дослідження (на щурах) створених модельних імплантатів для виявлення особливостей їхньої інтеграції з кісткою.

Реалії російсько-української війни, а саме героїчний спротив Сил оборони України окупаційним військам російської федерації, військова агресія противника із суттєвим нехтуванням норм міжнародного гуманітарного права, насамперед Гаазької «Конвенції про закони і звичаї війни на суходолі», Женевських «Конвенцій про поводження з військовополоненими» та «Про захист цивільного населення під час війни», «Конвенції про заборону або об-

меження застосування конкретних видів звичайної зброї, які можуть вважатися такими, що завдають надмірних ушкоджень або мають невивіркову дію», регулярні обстріли цивільних об'єктів призводять до значних втрат серед військовослужбовців і цивільного населення, в тому числі ушкоджень кісткових тканин, що призводять до ампутацій, та збільшення кількості осіб з обмеженими можливостями. Актуальність нижчезазначених досліджень полягає у розширенні спроможностей з відновлення здоров'я зазначених груп осіб, створення умов регенерації кісткової тканини зі зменшенням частки ампутацій, що дозволить суттєво зменшити кількість осіб з обмеженими можливостями і, як наслідок, повернути їх до звичного життя, виконання службових і військових обов'язків, суттєво знизити економічне навантаження на державні інституції та зняти соціальну напругу у суспільстві.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.

Аморфний ГА синтезували з водних розчинів у системі $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+} - \text{CO}_3^{2-} - \text{NO}_3^- - \text{PO}_4^{3-}$ при фіксованому мольному співвідношенні $\text{Ca/P} = 1,67$ та різним вмістом карбонату ($\text{CO}_3^{2-}/\text{PO}_4^{3-} = 0,1, 0,2$). Як вихідні реагенти було використано: $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ("ч. д. а."), Na_2CO_3 ("х. ч."), $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ("ч. д. а."), $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ("ч. д. а.") та розчин 25 %-ого аміаку ("х. ч.").

Методика експерименту передбачала швидке змішування розчинів, які містили розраховані кількості карбонату натрію та фосфату натрію або ж розчин фосфату амонію з розчином нітрату кальцію за кімнатної температури з підтриманням значення рН близьким до 12 (використання

розчину аміаку). Отримані аморфні осади після відстоювання впродовж 24 годин фільтрували і багаторазово промивали дистильованою водою (до зникнення якісної реакції на нітрат-йони) та після цього зразки висушували впродовж 24 годин за температури 100°C у сушильній шафі. Отримані порошки потім відпалювали протягом однієї години в ізотермічних умовах за $400, 700$ та 900°C . Загальну схеми взаємодій у цих системах та послідовність технологічних операцій наведено на Рис. 1. Більш детально експериментальні умови одержання зазначених зразків описано у наших попередніх роботах [8,11].

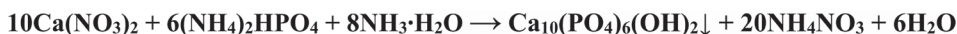
На основі синтезованих та термооброблених ГА було створено композити з діоксидом цирконію (ZrO_2 стабілізованого 5 % мас. оксиду ітрію) у масових пропорціях $\text{ГА}:\text{ZrO}_2 = 1:1$. З цією метою вихідні компоненти попередньо подрібнювали у планетарному млині та розсіювали, відбираючи фракції з розміром частинок $63-100$ мкм, які потім гомогенізувалися впродовж 30 хв. Одержані у такий спосіб суміші наносили методом газодетонаційного осадження (ГДО) [10,12,13] на стрижні з нержавіючої сталі діаметром 1 мм. Технологічний режим детонаційного осадження базувався на наших попередніх дослідженнях, в яких подібні композити були успішно нанесено на різні типи металевих поверхонь [10, 13]. Загальну схему виготовлення композитів для подальшого нанесення покриттів методом ГДО представлено на Рис. 1.

Фазовий склад одержаних вихідних ГА і отриманих покриттів було досліджено методом рентенофазового аналізу з використанням дифрактометра "Shimadzu XRD-6000" в режимі відбиття від плоских зразків

(CuK_α -випромінювання з $\lambda = 0,154178$ нм; метод 2θ покрокового сканування з кроком $0,02^\circ$ та експозицією у кожній точці 2 с; діапазон кутів 2θ від $5,0^\circ$ до $70,0^\circ$; графітовий монохроматор перед лічильником). Спектри інфрачервоного пропускання зразків ГА реєстрували на спектрометрі Perkin Elmer Spectrum BX FTIR у частотному діапазоні $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ у вигляді прозорих дисків з KBr. Елементний склад та морфологію покриттів було вивчено методом

скануючої електронної мікроскопії (електронний мікроскоп REMMA-102, оснащений енергодисперсійним рентгенівським аналізатором, напруга прискорення електронів 20 кВ). Особливості термічних перетворень вихідних зразків ГА досліджували з використанням диференціально-термічного аналізу (синхронний TG/DTA аналізатор Shimadzu DTG-60H, температурний інтервал дослідження $25\text{--}1000^\circ\text{C}$, швидкість нагріву від 2 до $10^\circ/\text{хв.}$).

Загальна схема синтезу ГА:



та одержання (Na^+ , CO_3^{2-})-легованих кальцій-фосфатів зі структурою ГА:

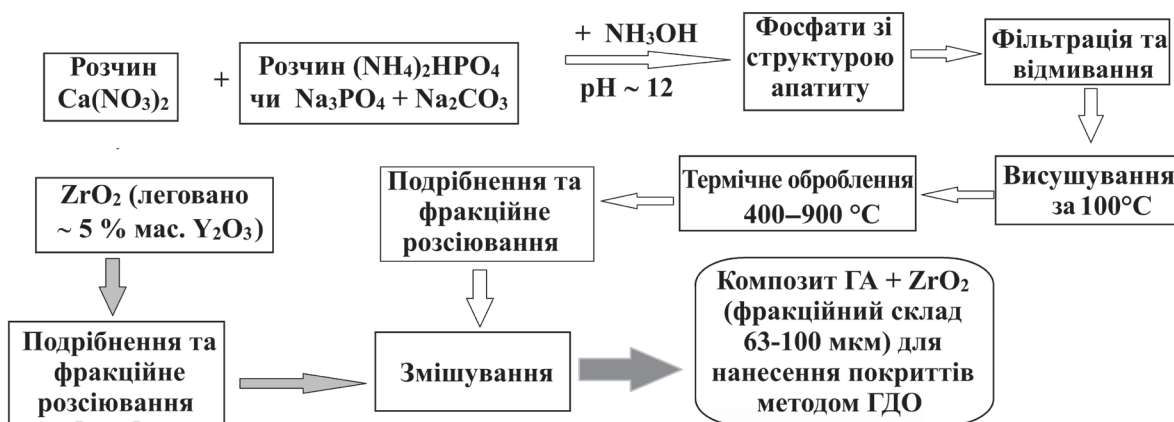
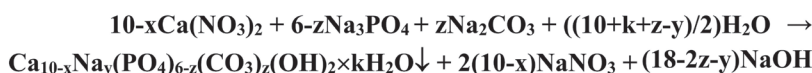


Рис. 1. Схеми отримання порошків ГА та загальної технології виготовлення композитів ГА:ZrO₂ для процесу ГДО

Fig. 1. Schemes to the preparation of HA powders and the general technology to the production of HA : ZrO₂ composites for the GDO process.

Експерименти на щурах проводили відповідно до вимог Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (Закон України № 3447-IV від 21.02.2006),

норм "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів або в інших наукових цілях" (Страсбург, 1985). Під загальним нар-

козом на медіальній поверхні великогомілкової кістки наносили дірчастий дефект: у дефект правої кінцівки вводили дріт із нержавіючої сталі, а лівої – дріт із покриттям $\text{GA} + \text{ZrO}_2$. На 24 день після нанесення травми тварин виводили з експерименту шляхом передозування наркозу. Зону трубчастої кістки з дефектом очищували від м'яких тканин, видаляли імплантат і кістку, фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну з подальшою декальцинацією в розчині Трилону Б і зневодненням у спиртах зростаючої концентрації. Поверхню видалених із кісткової тканини імплантатів аналізували за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

На дифрактограмах висушених за 100°C та термооброблених за 400°C синтезованих зразків ГА спостерігаємо дві групи широких рефлексів у кутових діапазонах $2\theta = 25\text{--}28^\circ$ і $30\text{--}35^\circ$, тобто наявні лише найбільш інтенсивні відбиття, характерні для гідроксиапатиту. Це може свідчити про те, що зразки мають низький ступінь кристалічності. За результатами диференціально-термічного аналізу встановлено, що при термообробленні до 400°C відбувається втрата маси зразками в межах від 7 до 12 % мас., причому це практично не призводить до змін у дифрактограмах. Отже, зміну маси у цьому випадку слід пов'язувати лише з втратою зразками сорбованої води [8]. Подальший нагрів до 700°C також супроводжується втратою маси ще на 1–4 % мас., що пов'язано з кристалізацією зразків, переходом напіваморфної фази у дрібнокристалічну. Дані порошкової рентгенографії підтверджують вищезазначене твердження, на дифрактограмах спостерігаємо чіткі рефлекси, які притаманні

кристалічному ГА (Рис. 2). Це перетворення слід пов'язувати з втратою зразками вуглекислого газу [8].

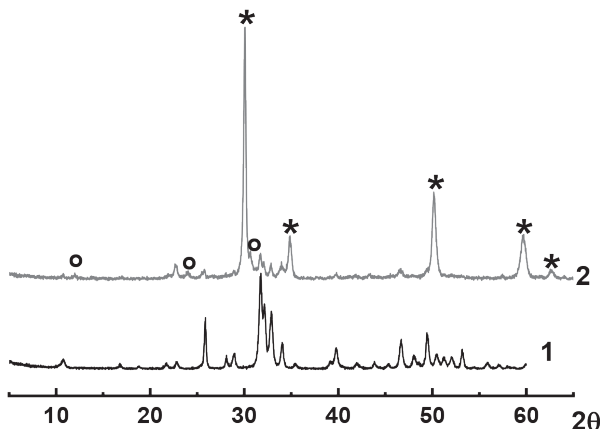


Рис. 2. Рентгенограми порошку: (1) зразок ГА, який використовували як вихідний компонент суміші для отримання комбінованого покриття; (2) покриття GA-ZrO_2 поверхні нержавіючої сталі при застосуванні методу ГДО (* – марковані рефлекси ZrO_2 ; о – позначено найбільш інтенсивні рефлекси $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)

Fig. 2. X-ray patterns of the powder: (1) HA sample, which was used as the initial component of the mixture for the preparation of the combined coating; (2) HA-ZrO₂ coating of the stainless steel surface when using the GDD method (* – marked ZrO₂ reflexes; o – the most intense Ca₃(PO₄)₂ reflexes are marked).

В ІЧ-спектрах вихідних зразків ГА наявні смуги поглинань, які характерні для фосфатів апатитного структурного типу (Рис. 3), а саме: наявні смуги поглинання, які відповідають карбонатним групам: $1400\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ (ν_3) і $870\text{--}880\text{ cm}^{-1}$ (ν_2); PO_4^{3-} -групам: при $560\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ (ν_4) і $1000\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$ (ν_1 і ν_3); OH^- -групам при 3480 і 600 cm^{-1} . Широка смуга в області $3200\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$ свідчить про наявність у складі вихідних зразків, значної

кількості адсорбованої води. Після термооброблення за 700 °С смуги поглинання, що характерні для карбонатних груп, практично повністю зникають. Зазначене додатково підтверджує втрату зразками карбонату та води [8], натомість смуги PO_4^{3-} - та OH -груп звужуються внаслідок підвищення впорядкованості структури та її кристалічності.

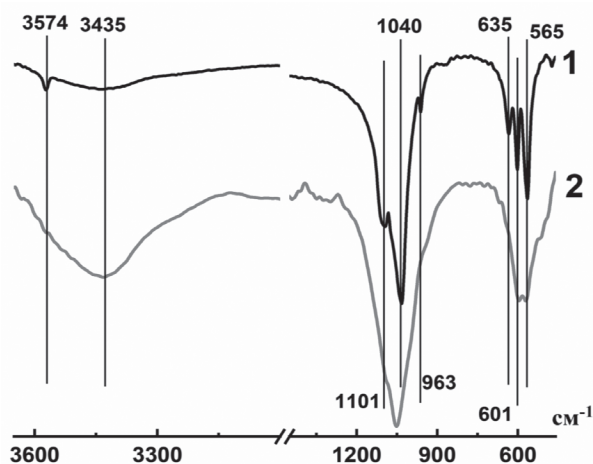


Рис. 3. Інфрачервоні спектри: (1) порошку вихідного гідроксиапатиту; (2) покриття ГАП- ZrO_2 , отриманого методом ГДО

Fig. 3. FTIR spectra for: (1) original hydroxyapatite powder; (2) coating of HA- ZrO_2 obtained by the GDD method.

Узагальнюючи вищезазначене, доцільно припустити, що при проведенні газодетонаційного осадження, яке супроводжується «швидким» термообробленням у низькотемпературній плазмі, слабкокристалічний ГА буде трансформуватися до полікристалічного гідроксиапатиту. Дослідження одержаних покриттів із використанням рентгенофазового аналізу (Рис. 2) виявили, що експериментально підібраний режим газодетонаційного осадження [10, 12, 13]

в цілому забезпечує збереження структури апатиту, і лише незначний відсоток вихідного матеріалу переходить при цьому у трикальційфосфат (на рентгенограмах покриттів також присутні інтенсивні рефлексії, зумовлені присутністю діоксиду цирконію). Збереження структури ГА також підтверджують результати інфрачервоної спектроскопії. В ІЧ-спектрах покриттів наявним є характерний для чистого ГА набір смуг поглинань, що демонструє рис. 3. Водночас відбувається розширення ІЧ-смуг, а також смуг поглинання, характерних для ГА на рентгенограмах (рис. 2), що можна пов'язувати зі зменшенням розміру кристалітів ГА у складі композитного покриття. Таким чином, осаджений шар можна охарактеризувати як композит полікристалічного ZrO_2 та нанокерамічного гідроксиапатиту. Цей висновок підтверджують результати досліджень морфології поверхні нанесених покриттів, яку проводили з використанням скануючої електронної мікроскопії (Рис. 4). Аналіз отриманих мікрофотографій дозволяє оцінити діапазон розміру частинок ГА, який у середньому знаходиться у діапазоні від 20 до 50 нм.

Дослідження тканинної реакції на імпланти без покриттів та з покриттями оцінювали за допомогою СЕМ після їхнього вилучення з великогомілкової кістки щурів через 24 доби після імплантації. Як видно з наведених мікрофотографій (Рис. 4), морфологія поверхні імплантату без покриття практично не змінюється до та після імплантації. Водночас на поверхні імплантату з покриттям спостерігаємо згладжування та суттєве зниження пористості поверхні (Рис. 4), що вказує на пряму взаємодію «імплантат – кістка». Такий процес найімо-

вірніше пов'язаний з частковою резорбцією гідроксиапатиту на поверхні імплантів, яка може відбуватися під дією ферментів клітин, зокрема остеобластів, та використовуватися в процесі утворення кісткового матриксу навколо імплантату. Отже, проведені попередні дослідження вказують, що нанесене композитне покриття $\text{ГА} + \text{ZrO}_2$ сприяє інтегруванню імплантату

з новоутвореною кістковою тканиною, яка формується на його поверхні. Цей результат передбачає чудову перспективу подальшого практичного використання подібних типів покриттів металевих імплантів та потребує подальшого ретельного аналізу щодо оптимізації вихідних співвідношень $\text{ГА}:\text{ZrO}_2$ та умов наповнення покриттів зазначеного типу.

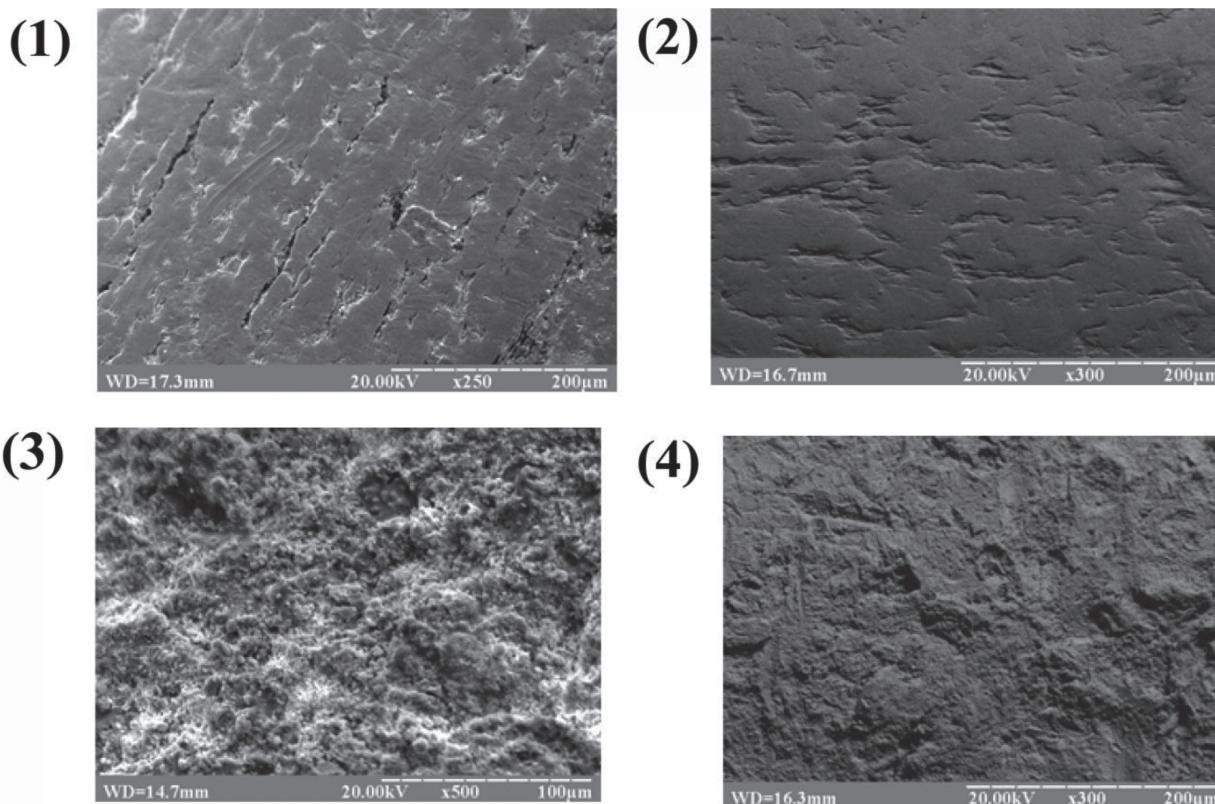


Рис. 4. Мікрофотографії СЕМ: (1) поверхня імплантату без покриття до імплантації; (2) поверхня імплантату без покриття після його вилучення через 24 доби; (3) поверхня імплантату з покриттям $\text{ГА} + \text{ZrO}_2$ до імплантації; (4) поверхня імплантату з покриттям $\text{ГА} + \text{ZrO}_2$ після його вилучення через 24 доби

Fig. 4. SEM photos: (1) surface of the implant without coating before implantation; (2) surface of the implant without coating after its removal (24 days); (3) surface of the implant with $\text{HA} + \text{ZrO}_2$ coating before implantation; (4) surface of the implant with $\text{HA} + \text{ZrO}_2$ coating after its removal (24 days).

ВИСНОВКИ. Підсумовуючи отримані результати, слід відмітити, що композитні біосумісні покриття $\text{ГА} + \text{ZrO}_2$ на поверхні імплантатів медичного призначення мають значну перспективу практичного застосування. Слід також зазначити, що основними перевагами застосованого методу ГДО для одержання таких покриттів є не лише достатньо невисока собівартість отриман-

ня виробу, а також можна за рахунок відносно «м'якого» методу нанесення забезпечити можливість близькості фазового складу вихідного композиту та одержаного покриття.



Роботу виконано за підтримки Міністерства освіти і науки України (проект № 0111U005046).

COMPOSITES OF CALCIUM PHOSPHATE AND ZIRCONIUM DIOXIDE AS BIOCOMPATIBLE COATINGS OF METAL IMPLANTS.

I.V. Zatovsky^{1,}, N.Y. Strutynska²,
I.O. Nikolenko², V.A. Temchenko³,
I.V. Ogorodnyk^{4,5}, O.V. Lehenchuk¹,
I.V. Odynets⁵, M.S. Slobodyanik²*

Modern surgery usage of metal implants demands the new requirements for their quality and special properties. In particular, when treating damaged bones, problems of implant integration into tissues often arise (due to allergic reactions, inflammatory processes etc.). This issue is especially actual due to the war in Ukraine, which cause a huge number of wounds and injuries. The most promising way to overcome this problem is to create biocompatible and stable coatings on the surface of metal implants. The reported investigations deal with the preparation of biocompatible coatings on the surface of model metal implants which is based on a combination of hydroxyapatite and zirconium dioxide (doped with 5% wt. yttrium oxide) using the gas detonation deposition (GDD) method. The initial complex-substituted hydroxyapatites containing sodium ions and carbonate groups were obtained by

precipitation from aqueous solutions (systems $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+} - \text{CO}_3^{2-} - \text{NO}_3^- - \text{PO}_4^{3-}$), and their fine dispersed mixture with ZrO_2 to create coatings was carried out mechanically. The investigations of a structure and a composition of the coatings was carried out using powder X-ray diffraction, differential thermal analysis, scanning electron microscopy and IR spectroscopy. Preliminary medical and biological tests on animals (rats) revealed that the obtained results can be used in the creation of new generation medical implants for surgery, orthopedics and dentistry. Partial resorption of hydroxyapatite on the surface of the implants was revealed, which contributes to the formation of the interface between the implant and the bone and the formation of the primary cellular matrix. Among the main advantages of using the GDD method for deposition of controlled structure and composition coatings on metal substrate it should be noted both the relatively low cost and the possibility of creating a coating with high adhesion. This indicates significant prospects for the outlined approach for practical application in the therapy of damaged bones.

Keywords: hydroxyapatite (HA), zirconia (ZrO_2), gas detonation deposition (GDD) method, implants, biocompatible coating.

ЛІТЕРАТУРА

1. Duan Y., Ma W., Li D., Wang T., Liu B. Enhanced osseointegration of titanium implants in a rat model of osteoporosis using multilayer bone mesenchymal stem cell sheets, *Exp. Ther. Med.* 2017. **14**. P. 5717–5726.
<https://doi.org/10.3892/etm.2017.5303>
2. Jing D., Tong S., Zhai M., Li X., Cai J., Wu Y., Shen G., Zhang X., Xu Q., Guo Z., Luo E. Effect of low-level mechanical vibration on osteogenesis and osseointegration of porous titanium implants in the repair of long bone defects. *Sci. Rep.* 2015. **5**. P. 17134.
<https://doi.org/10.1038/srep17134>
3. Miki T., Matsuno T., Hashimoto Y., Miyake A., Satomi T. Vitro and in vivo evaluation of titanium surface modification for biological aging by electrolytic reducing ionic water. *Appl. Sci.* 2019.
<https://doi.org/10.3390/app9040713>
4. Nayak S., Dey T., Naskar D., Kundu S.C. The promotion of osseointegration of titanium surfaces by coating with silk protein sericin. *Bio-materials.* 2013. **34**. P. 2855–2864.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.019>
5. Moore B., Asadi E., Lewis G. Deposition methods for microstructured and nanostructured coatings on metallic bone implants: a review, *Adv. Mater. Sci. Eng.* 2017. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1155/2017/5812907>
6. Łatka L., Pawłowski L., Winnicki M., Sokółowski P., Małachowska A., Kozerski S. Review of functionally graded thermal sprayed coatings, *Appl. Sci.* 2020. **10**. P. 5153.
<https://doi.org/10.3390/app10155153>
7. Gan J.A., Berndt C.C. Nanocomposite coatings: thermal spray processing, microstructure and performance, *Int. Mater. Rev.* 2015. **60**. P. 195–244.
<https://doi.org/10.1179/1743280414y.0000000048>
8. Strutynska N., Zatoovsky I., Slobodyanik N., Malyshenko A., Prylutsky Yu., Prymak O., Vorona I., Ishchenko S., Baran N., Byeda A., Mischanchuk A. Preparation, characterization, and thermal transformation of poorly crystalline sodium- and carbonate-substituted calcium phosphate. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2015. P. 622–629.
<https://doi.org/10.1002/ejic.201402761>
9. Rapacz-Kmita A., Slosarczyk A., Paszkiewicz Z., Paluszkiwicz C. Phase stability of hydroxyapatite–zirconia (HAp–ZrO₂) composites for bone replacement. *J. Molec. Str.* 2004. **704**. P. 333–340.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.02.047>
10. Klyui N.I., Temchenko V.P., Gryshkov A.P., Dubok V.A., Shynkaruk A.V., Lyashenko B.A., Barynov S.M. Properties of the hydroxyapatite coatings, obtained by gas-detonation deposition onto titanium substrates. *Funct. Mater.* **2011**. **18**. P. 285–292.
<http://www.functmaterials.org.ua/contents/18-3/fm183-01.pdf>
11. Malyshenko A.I., Strutynska N.Yu., Zatoovsky I.V., Slobodyanik N.S., Epple M., Prymak O. Synthesis of Na⁺,CO₃²⁻-containing calcium phosphate nanoparticles and their thermal transformations. *Funct. Mater.* 2014. **21(3)**. P. 333–337.
<http://functmaterials.org.ua/contents/21-3/fm213-16.pdf>
12. Gryshkov O., Klyui N.I., Temchenko V.P., Kyselov V.S., Chatterjee A., Belyaev A.E., Lauterboeck L., Iarmolenko D., Glasmacher B. Porous biomorphic silicon carbide ceramics coated with hydroxyapatite as prospective materials for bone implants. *Mater. Sc. Eng. C.* 2016. **68**. P. 143–152.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.05.113>
13. Klyui N.I., Chornyi V.S., Zatoovsky I.V., Tsaibiy L.I., Buryanov A.A., Protsenko V.V., Temchenko V.P., Skryshevsky V.A., Glasmacher B., Gryshkov O. Properties of gas detonation ceramic coatings and their effect on the osseointegration of titanium implants for bone defect replacement. *Ceram. Int.* 2021. **47 (18)**. P. 25425–25439.
<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.05.265>

REFERENCES

1. Duan Y., Ma W., Li D., Wang T., Liu B. Enhanced osseointegration of titanium implants in a rat model of osteoporosis using multilayer bone mesenchymal stem cell sheets, *Exp. Ther. Med.* 2017. **14**: 5717–5726. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5303>
2. Jing D., Tong S., Zhai M., Li X., Cai J., Wu Y., Shen G., Zhang X., Xu Q., Guo Z., Luo E. Effect of low-level mechanical vibration on osteogenesis and osseointegration of porous titanium implants in the repair of long bone defects. *Sci. Rep.* 2015. **5**: 17134. <https://doi.org/10.1038/srep17134>.
3. Miki T., Matsuno T., Hashimoto Y., Miyake A., Satomi T. Vitro and in vivo evaluation of titanium surface modification for biological aging by electrolytic reducing ionic water. *Appl. Sci.* 2019. **9**: 713. <https://doi.org/10.3390/app9040713>
4. Nayak S., Dey T., Naskar D., Kundu S.C. The promotion of osseointegration of titanium surfaces by coating with silk protein sericin. *Bio-materials.* 2013. **34**: 2855–2864. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.019>
5. Moore B., Asadi E., Lewis G. Deposition methods for microstructured and nanostructured coatings on metallic bone implants: a review, *Adv. Mater. Sci. Eng.* 2017. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/5812907>.
6. Łatka L., Pawłowski L., Winnicki M., Sokółowski P., Małachowska A., Kozerski S. Review of functionally graded thermal sprayed coatings, *Appl. Sci.* 2020. **10**: 5153. <https://doi.org/10.3390/app10155153>
7. Gan J.A., Berndt C.C. Nanocomposite coatings: thermal spray processing, microstructure and performance, *Int. Mater. Rev.* 2015. **60**: 195–244. <https://doi.org/10.1179/1743280414y.0000000048>.
8. Strutynska N., Zatovsky I., Slobodyanik N., Malysenko A., Prylutsky Yu., Prymak O., Vorona I., Ishchenko S., Baran N., Byeda A., Mischanuk A. Preparation, characterization, and thermal transformation of poorly crystalline sodium- and carbonate-substituted calcium phosphate. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2015. 622–629. <https://doi.org/10.1002/ejic.201402761>
9. Rapacz-Kmita A., Slosarczyk A., Paszkiewicz Z., Paluszkiwicz C. Phase stability of hydroxyapatite–zirconia (HAp–ZrO₂) composites for bone replacement. *J. Molec. Str.* 2004. **704**: 333–340. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.02.047>
10. Klyui N.I., Temchenko V.P., Gryshkov A.P., Dubok V.A., Shynkaruk A.V., Lyashenko B.A., Barynov S.M. Properties of the hydroxyapatite coatings, obtained by gas-detonation deposition onto titanium substrates. *Funct. Mater.* 2011. **18**: 285–292. <http://www.functmaterials.org.ua/contents/18-3/fm183-01.pdf>
11. Malysenko A.I., Strutynska N.Yu., Zatovsky I.V., Slobodyanik N.S., Epple M., Prymak O. Synthesis of Na⁺,CO₃²⁻-containing calcium phosphate nanoparticles and their thermal transformations. *Funct. Mater.* 2014. **21**(3): 333–337. <http://functmaterials.org.ua/contents/21-3/fm213-16.pdf>
12. Gryshkov O., Klyui N.I., Temchenko V.P., Kyselov V.S., Chatterjee A., Belyaev A.E., Lauterboeck L., Iarmolenko D., Glasmacher B. Porous biomorphic silicon carbide ceramics coated with hydroxyapatite as prospective materials for bone implants. *Mater. Sc. Eng. C.* 2016. **68**: 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.05.113>
13. Klyui N.I., Chorny V.S., Zatovsky I.V., Tsabiy L.I., Buryanov A.A., Protsenko V.V., Temchenko V.P., Skryshevsky V.A., Glasmacher B., Gryshkov O. Properties of gas detonation ceramic coatings and their effect on the osseointegration of titanium implants for bone defect replacement. *Ceram. Int.* 2021. **47** (18): 25425–25439. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.05.265>

Стаття надійшла 07.06.2024.