

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
INORGANIC CHEMISTRYУДК 546.41:539.4
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-2-158-168>Поступила в редакцию 22.03.2022
Received 22.03.2022**В. К. Крутько¹, Л. Ю. Маслова¹, О. Н. Мусская¹, Т. В. Сафронова², Н. Л. Будейко¹, А. И. Кулак¹**¹*Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*²*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия***БИОАКТИВНАЯ КАЛЬЦИЙФOSFATНАЯ ПЕНОКЕРАМИКА,
МОДИФИЦИРОВАННАЯ БИОМИМЕТИЧЕСКИМ АПАТИТОМ**

Аннотация. Кальцийфосфатную пенoкeрaмикy пoлучaли в пpoцeссe oтжигa при 1200 °C пeнoпoлиурeтaнoвыx мaтpиц пopиcтoстью 65–70 % с иcпoльзoвaниeм cуcпeнзий нa oснoвe смeси cинтeтичecкoгo гидpoксиaпaтитa, тeрмooбpaбoтaннoгo при 800 °C, и мoнoкaльцийфocфaтa мoнoгидрaтa в cрeдe 0,8 %-нoгo пoливинилoвoгo cпиртa. Oткpытoпopиcтaя кaльцийфocфaтнaя пeнoкeрaмикa имeлa пopиcтoстью 53–60 % и cocтoялa из β-тpикaльцийфocфaтa, β-пирoфocфaтa кaльция, α-тpикaльцийфocфaтa и биoмимeтичecкoгo aпaтитa. Мoдифицирoвaниe кaльцийфocфaтнoй пeнoкeрaмики в мoдeльных cрeдax SBF (Simulated Body Fluid) рaзличнoгo cocтaвa (cтaндaртнaя, нe cодepжaщaя HCO₃⁻, cкoнцeнтpирoвaннaя в 5 рaз) пpивoдилo к фopмиpовaнию биoмимeтичecкoгo aпaтитa, включaющeгo aмopфный фocфaт кaльция Ca₉(PO₄)₆ и aпaтитный тpикaльцийфocфaт Ca₉(HPO₄)(PO₄)₅OH. Биoмимeтичecкий aпaтит при 800 °C кpистaллизoвaлся в β-тpикaльцийфocфaт. В cкoнцeнтpирoвaннoм в 5 рaз SBF зa 3–5 cут при 37 °C фopмиpовaлocь в 6–10 рaз бoльшe биoмимeтичecкoгo aпaтитa пo cрaвнeнию c SBF cтaндaртнoй кoнцeнтpации, чтo пoзвoлилo пoвыcить биoaктивнocть и cтaтичecкую пpочнocть кaльцийфocфaтнoй пeнoкeрaмики в 2,5 рaзa.

Ключевые слова: кaльцийфocфaтнaя пeнoкeрaмикa, тpикaльцийфocфaт, пирoфocфaт кaльция, гидpoксиaпaтит, Simulated Body Fluid (SBF), биoмимeтичecкий aпaтит

Для цитирования: Биoaктивнaя кaльцийфocфaтнaя пeнoкeрaмикa, мoдифицирoвaннaя биoмимeтичecким aпaтитoм / В. К. Крутькo [и др.] // Вec. Нaц. aкaд. нaвук Бeлapecи. Сep. xим. нaвук. – 2022. – Т. 58, № 2. – С. 158–168. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-2-158-168>

V. K. Krut'ko¹, L. Yu. Maslova¹, O. N. Musskaya¹, T. V. Safronova², N. L. Budeiko¹, A. I. Kulak¹¹*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*²*M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia***BIOACTIVE CALCIUM PHOSPHATE FOAM CERAMICS MODIFIED BY BIOMIMETIC APATITE**

Abstract. By combining the method of replication of polyurethane foam matrices at 1200 °C and modification in model SBF (Simulated Body Fluid) solutions of various compositions, open-pore calcium phosphate foam ceramics with a porosity of 53–60 % was obtained. The architecture and morphology of the calcium phosphate foam ceramics surface was formed by using polyurethane foam matrices («Granufoam», «STR») with different porosity and quantity of open pores. Modification of the calcium phosphate foam ceramics in SBF solutions of various compositions leads to a slight decrease in porosity to 3 %, which indicates the formation of an ultrathin apatite layer. The calcium phosphate-modified foam ceramics consisted of β-tricalcium phosphate, β-calcium pyrophosphate, α-tricalcium phosphate, and biomimetic apatite. In the standard SBF solution, the formation of apatite on calcium phosphate foam ceramics occurs slowly (14–56 days) and the strength increases by a factor of 2 as compared to the initial one. Soaking of calcium phosphate foam ceramics in SBF without HCO₃⁻ leads to the formation of biomimetic apatite with inclusions of calcium chloride dihydrophosphate in spherulites. Modification in a 5-fold concentrated SBF solution for 3–5 days at 37 °C makes it possible to form 6–10 times more biomimetic apatite compared to standard SBF with a 2.5-fold increase in static strength to 0.05 MPa. It has been established that at 800 °C biomimetic apatite crystallizes into β-tricalcium phosphate.

Keywords: calcium phosphate foam ceramics, tricalcium phosphate, calcium pyrophosphate, hydroxyapatite, Simulated Body Fluid (SBF), biomimetic apatite

For citation: Krut'ko V. K., Maslova L. Yu., Musskaya O. N., Safronova T. V., Budeiko N. L., Kulak A. I. Bioactive calcium phosphate foam ceramics modified by biomimetic apatite. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 2, pp. 158–168 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-2-158-168>

Введение. Биокерамика на основе кальцийфосфатов (КФ) представляет значительный интерес в ортопедической клинике для использования в качестве заменителей костных трансплантатов [1]. Известно, что физико-химические свойства КФ каркасов влияют на их функциональность, поэтому открытопористая структура является основной предпосылкой для остеоиндуктивности и остеокондуктивности КФ биокерамики. Макропоры (> 100 нм) облегчают врастание новообразованных костей и кровеносных сосудов, а микропоры (0,1–2 нм) благоприятны для пролиферации и роста клеток [2]. Известны различные методы изготовления пористых каркасов, включающие аддитивные технологии, вспенивание, литье замораживанием и др. [3, 4]. Метод репликации полимерных матриц является перспективным, поскольку позволяет формировать определенную геометрию пор и тонкие межпоровые соединения, напоминающие иерархическую структуру трабекулярной кости, обеспечивающие транспорт и стимулирование роста новообразованной костной ткани внутри биоматериала. Наноразмерный гидроксипатит (ГА) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ за счет структурного и составного сходства с неорганической компонентой нативной кости является основным материалом, используемым для регенерации поврежденной кости [5]. Авторы работ [6, 7] показали, что ГА обладает превосходной биоактивностью и способностью интегрироваться с костной тканью. У. Саі с соавторами [8] обнаружил, что ГА регулирует экспрессию гена коллагена I типа и способствует остеобластному дифференцированию мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, кроме того, ГА стимулирует остеогенез в травмированных твердых тканях.

Метод прямой реплики пенополиуретановых (ППУ) матриц позволяет получать высокопористый биоматериал со сверхтонкой архитектурой и заданной геометрией пор, приближенной к структуре губчатого компонента кости. Помимо структуры, одним из условий, обуславливающих биоактивность и степень резорбции КФ материала, является фазовый состав, степень кристалличности и относительное содержание КФ фаз. Изменение соотношения между стабильными и резорбируемыми КФ компонентами позволяет регулировать биологические и физико-химические свойства биоматериала [7, 9]. Для костной пластики используют коммерческие КФ керамики (adboneBCP, OrthoCer HA TCP и др.) в основном двухфазные [10], состоящие из ГА и β -трикальцийфосфата (ТКФ) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Хрупкость КФ керамики компенсируют за счет снижения пористости либо введения упрочняющих добавок [11, 12], а биологическую активность повышают путем предварительного культивирования на КФ матриксах стволовых клеток либо насыщения биомолекулами, факторами роста, лекарственными препаратами [13–15].

Способность материала образовывать апатитовый слой на поверхности является одним из важнейших требований к синтетическим биоматериалам, предназначенным для замещения дефектов костей живых организмов. В 1973 г. С. Ф. Гульберт с соавторами [16] предложили концепцию «биологической фиксации», обуславливающую прикрепление костных имплантатов за счет непосредственного роста кости на их поверхности. Способность имплантатов инициировать формирование апатитового слоя в условиях *in vitro* интерпретируют как «биоактивность». Для оценки апатитообразующей способности или биоактивности КФ биоматериалов *in vitro* используют модельные растворы [17, 18] L. L. Hench и Simulated Body Fluid (SBF), близкие по составу к плазме крови с физиологическим значением pH 7,3–7,4, в которых выдерживают материал для формирования апатита.

Цель исследования – получение биомиметической КФ пенокерамики с открытопористой структурой, аналогичной трабекулярной кости, и биоактивной наноструктурированной апатитовой поверхностью, сформированной при комбинировании метода репликации ППУ матриц при 1200 °C и модифицирования в модельных растворах SBF различного состава.

Экспериментальная часть. Пенокерамику получали прямой репликой ППУ матриц марки «Granufom» (10 пор на см, Китай) и «STR» (12 пор на см, Китай) [19]. Концентрированную пропитывающую суспензию получали на основе смеси порошков синтетического ГА [20], полученного в результате жидкофазного взаимодействия хлорида кальция и дигидрофосфата аммония при pH 10–11 и термообработанного при 800 °C, с размером частиц ≤ 63 мкм и монокальцийфосфата моногидрата (МКФМ) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ («Вектон» ГОСТ 10091-75, Россия) в среде

0,8 %-ного поливинилового спирта (ПВС) с $M_r = 72000$ (AppliChem, Германия) при соотношении сухих компонентов ГА : МКФМ = 76 : 24 (мас.%).

Модельный раствор SBF стандартного состава (SBF) с pH 7,33 получали по известной методике [21, 22]; бескарбонатный SBF (SBF без HCO_3^-) с pH 7,29 также получали по стандартной методике, исключив из состава NaHCO_3 ; концентрированный в 5 раз раствор SBF (SBF \times 5) с pH 7,28 получали путем увеличения концентрации ионов стандартного раствора SBF в 5 раз. Образцы КФ пенокерамики погружали в раствор SBF в пластиковой закрытой посуде и выдерживали в течение 7–56 сут при температуре 20 °С (для SBF и SBF без HCO_3^-) с заменой SBF каждые 7 сут, и в течение 1–15 сут при 37 °С (для SBF \times 5) без замены SBF. Модифицированные образцы КФ пенокерамики высушивали при 60 °С после SBF и SBF без HCO_3^- и при 37 °С после SBF \times 5.

Пористость ППУ матриц и КФ пенокерамики определяли по известной методике [23]; статическую прочность КФ пенокерамики измеряли на аппарате ИПГ-1 при нагрузке 100 Н (соответствует 7,6 МПа). Морфологию поверхности образцов исследовали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на электронном микроскопе LEO 1420 (Carl Zeiss, Германия), на поверхность образцов напыляли золото на установке K550X (Emitech, Англия). Рентгенофазовый анализ (РФА) КФ пенокерамики, растертой до порошка, выполняли на дифрактометре ADVANCE D8 (Bruker, Германия) при CuK_α 1,5405 Å с использованием баз данных ICDD PDF-2.

Результаты исследования и их обсуждение. Матрица марки Granifoam имеет пористость около 70 %, поры диаметром 600–1200 мкм и толщину ППУ перемычек 100–130 мкм, согласно СЭМ (рис. 1, *a*). Матрица марки STR с пористостью около 65 % (рис. 1, *b*) по сравнению с Granifoam имеет более мелкие поры диаметром 280–600 мкм и меньшей толщины перемычки до 50–75 мкм. Нанесение КФ суспензии и последующий отжиг ППУ матрицы с образованием керамического каркаса за счет уплотнения и плавления КФ порошка позволяет нивелировать некоторые дефекты (неоднородность перемычек, единичное закрытие пор) структуры ППУ матриц.

Поверхность КФ пенокерамики (рис. 1, *c–f*) после отжига при 1200 °С имеет пористую структуру, образованную сросшимися КФ конгломератами. Макроструктура КФ пенокерамики, полученной с использованием ППУ матрицы Granifoam (рис. 1, *c, e*), имеет развитую поверхность и значительное количество пор размером от 2 до 15 мкм. Макроструктура КФ пенокерамики на основе ППУ марки STR (рис. 1, *d, f*) является монолитной с порами диаметром до 1–3 мкм. Использование различных типов ППУ матриц позволяет задать определенную макроструктуру поверхности: для Granifoam характерно присутствие большего количества пор, а для STR – более монолитная поверхность. Сквозная пористость ячеистой пенокерамики отличается незначительно (для Granifoam достигает 60–64 %, для STR – 56–60 %), статическая прочность составляет 0,02 МПа, что является предельно возможной прочностью для материала с такой архитектурой.

Модификация поверхности синтетической КФ пенокерамики биомиметическим апатитом позволяет повышать ее биоактивность и регулировать степень биорезорбции [2]. Для формирования слоя биомиметического апатита КФ пенокерамику выдерживали в модельных средах SBF разного состава (SBF, SBF без HCO_3^- и SBF \times 5) в течение различного времени и температурах, близких к физиологическим (20–37 °С). Выявлено, что после выдерживания в среде SBF пористость образцов КФ пенокерамики Granifoam уменьшается незначительно до 3 % при повышении прочности до 0,04 МПа, что свидетельствует о формировании ультратонкого слоя биомиметического апатита на ее поверхности. Установлено, что при выдерживании КФ пенокерамики в SBF на 42–56 сут при повышении величины pH до 7,91 (рис. 2, *a*, кривая 1) наблюдается прирост массы на 12–18 мас.% за счет образования апатитового слоя (рис. 2, *a*, диаграмма). Известно [24], что присутствие карбонат-ионов является одним из необходимых условий формирования костного апатита, поэтому в данной работе для сравнения использовали раствор SBF без HCO_3^- . При выдерживании образцов КФ пенокерамики в SBF без HCO_3^- в первые 14 сут значение pH резко снижается с последующим повышением до 6,93 на 28-е сутки (рис. 2, *a*, кривая 2), относительный прирост массы достигает 19–23 мас.% (рис. 2, *a*, диаграмма), что может быть связано с включением в состав биомиметического апатита других КФ, образующихся с участием ионов раствора

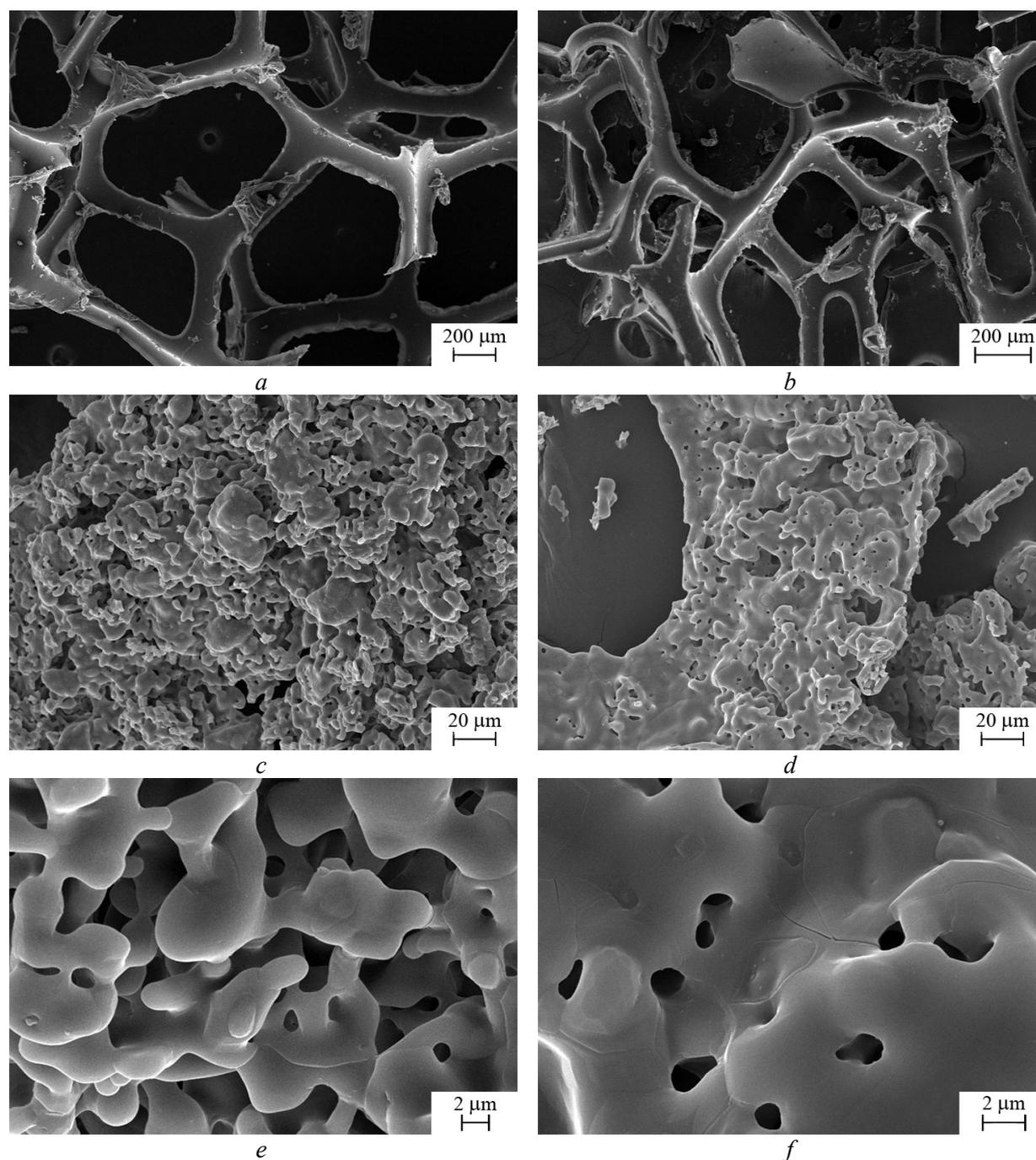


Рис. 1. СЭМ изображения ППУ матриц Granufoam (a), STR (b) и КФ пенокерамики на основе Granufoam (c, e) и STR (d, f)

Fig. 1. SEM images of PUF matrices of Granufoam (a), STR (b) and CP foam ceramics based on Granufoam (c, e) and STR (d, f)

SBF при изменениях величины pH. Поскольку в модельной среде SBF может протекать конкурирующий процесс частичной резорбции КФ пенокерамики, скорость формирования апатитовых структур влияет на количество образующегося апатита и толщину его слоя.

По данным РФА установлено (рис. 2, b, дифрактограмма 1), что фазовый состав КФ пенокерамики представлен в основном β -ТКФ (85 %), β -пирофосфатом кальция (β -ПФК) $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (10 %) и α -ТКФ (5 %). После выдерживания образцов КФ пенокерамики Granufoam в растворе SBF на

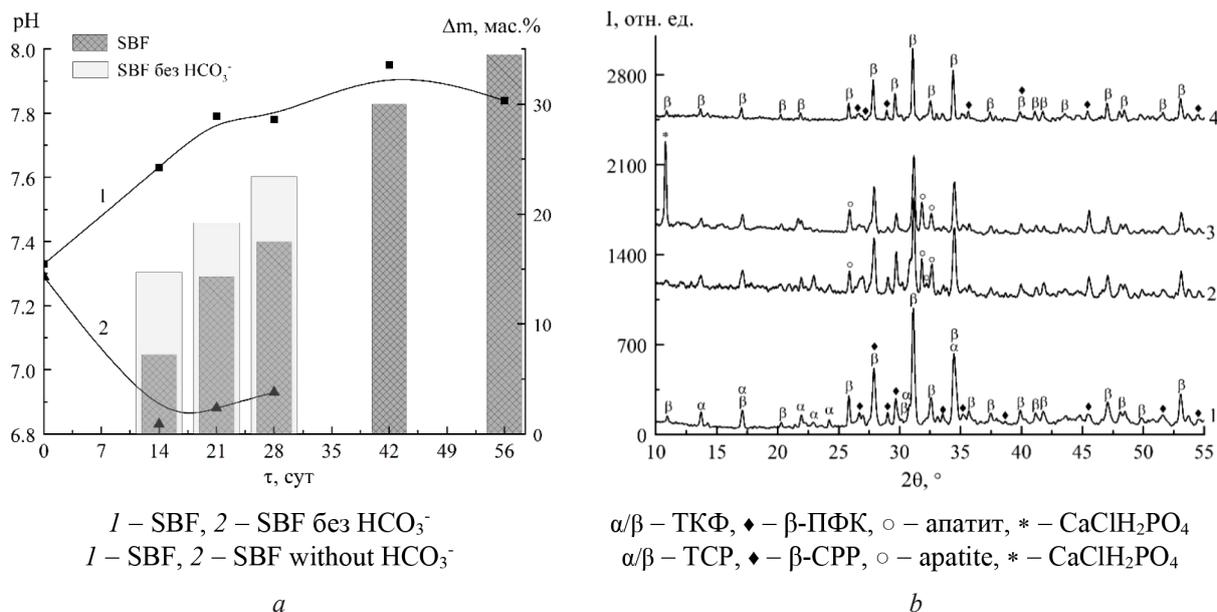


Рис. 2. Зависимости изменения значений pH и относительного прироста массы Δm пенокерамики от времени выдерживания в SBF (а); дифрактограммы (б) КФ пенокерамики до (1) и после выдерживания в SBF (2) и SBF без HCO_3^- (3) в течение 28 сут (60 °С) и после 800 °С (4)

Fig. 2. Dependences of pH changes and relative weight gain Δm of foam ceramics over time (a); XRD patterns (b) of CP foam ceramics before (1) and after soaking in SBF solution (2) and SBF without HCO_3^- (3) for 28 days (60 °C) and after 800 °C (4)

14–56-е сутки образуется около 14 % биомиметического апатита (рис. 2, б, дифрактограмма 2), который представлен смесью аморфного фосфата кальция $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ и апатитного трикальций-фосфата $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$, что установлено ранее [25, 26].

На дифрактограммах КФ пенокерамики Granufoam, выдержанной в растворе SBF без HCO_3^- , дополнительно формируется кальция хлориддигидрофосфат $\text{CaSiH}_2\text{PO}_4$ (рис. 2, б, дифрактограмма 3) за счет смещения равновесия диссоциации дигидрофосфат-ионов до H_2PO_4^- и последующего их взаимодействия с ионами Ca^{2+} с образованием легкорастворимого $\text{CaSiH}_2\text{PO}_4$ [27].

После 800 °С фазовые превращения модифицированной КФ пенокерамики с апатитом характеризуются увеличением содержания фазы β -ТКФ до 84 % и уменьшением содержания β -ПФК. Новообразованный апатит во всех составах раствора SBF при повышении температуры до 740–800 °С кристаллизуется в β -ТКФ [28, 29], кроме того, присутствие β -ПФК замедляет переход β -ТКФ в высокотемпературную α -модификацию [30, 31]. Кальция хлориддигидрофосфат $\text{CaSiH}_2\text{PO}_4$ переходит в β -ПФК при термообработке, так как имеет температуру разложения около 450 °С [27].

Согласно СЭМ, на поверхности КФ пенокерамики после выдерживания в растворах SBF (рис. 3, а) и SBF без HCO_3^- (рис. 3, б) в течение 28 сут присутствует множество околосферических частиц апатита, которые локализованы в углублениях и дефектных областях. В растворе SBF формируются мелкие частицы, практически не изменяющие морфологию поверхности пенокерамики, а в SBF без HCO_3^- преобладают более крупные околосферические частицы апатита, большие в диаметре примерно в 2 раза. На рис. 3, с, d видно, что околосферические частицы апатита представлены сферолитами [32], которые в растворе SBF (рис. 3, с) имеют диаметр от 0,5 до 2,0 мкм, кроме того, присутствует большое количество зародышей апатита. В SBF без HCO_3^- (рис. 3, d) образуются крупные сферолиты апатита диаметром до 8 мкм в сочетании с мелкими единичными зародышами. Можно предположить, что скорость образования зародышей апатита в растворе SBF выше, чем в SBF без HCO_3^- , в котором преобладал процесс роста сферолитов апатита.

Использование раствора SBF, концентрированного в 5 раз ($\text{SBF} \times 5$), позволяет формировать большее количество биомиметического апатита за меньшее время. Установлено, что биомиме-

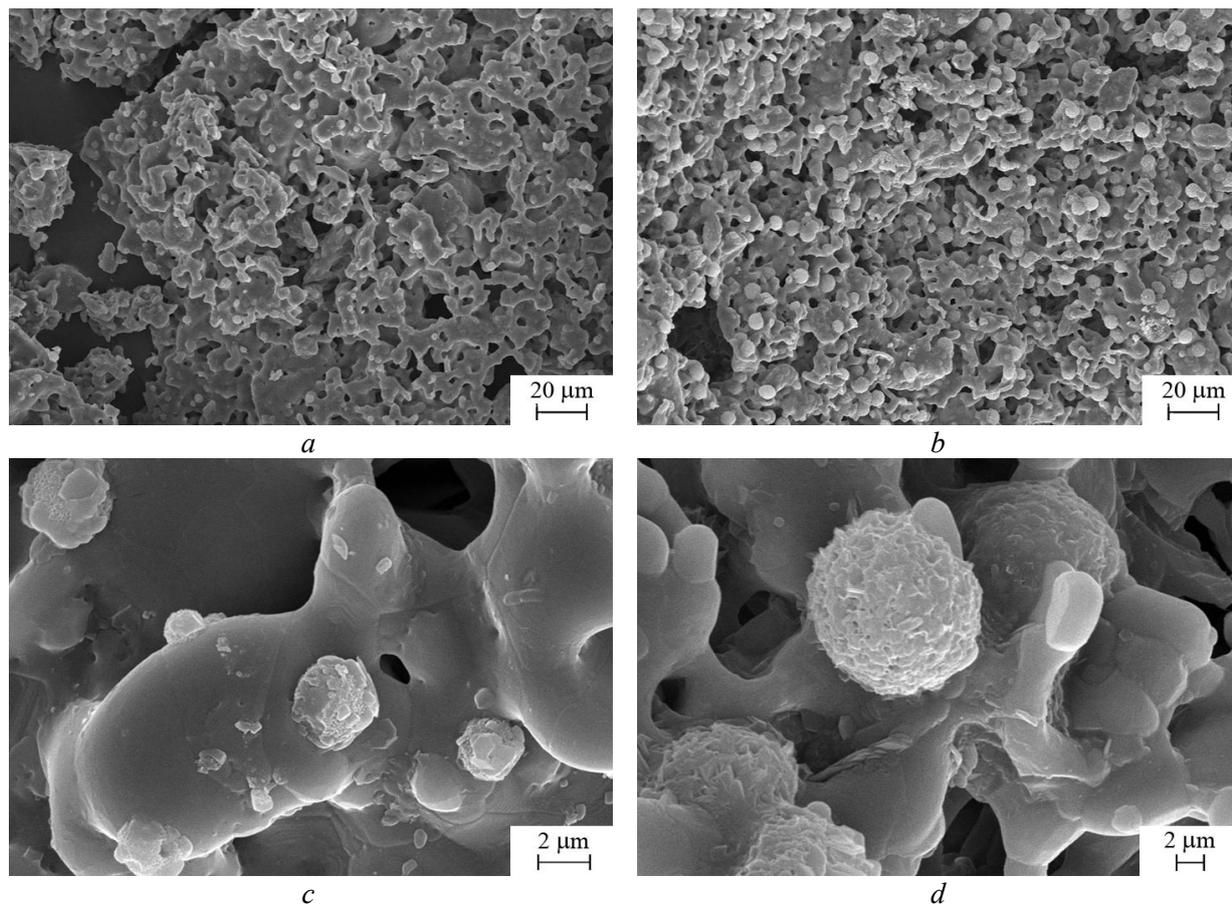


Рис. 3. СЭМ изображения скола поверхности КФ пенокерамики после выдерживания в SBF (*a, c*) и SBF без HCO_3^- (*b, d*) в течение 28 сут

Fig. 3. SEM images of CP foam ceramics after soaking in SBF solution (*a, c*) and SBF without HCO_3^- (*b, d*) for 28 days

тический апатит образуется значительно быстрее при выдерживании КФ пенокерамики STR в растворе SBF×5 в течение 1–5 сут при 37 °С. Масса КФ пенокерамики после выдерживания в растворе SBF×5 в течение 1–3 сут увеличивается (рис. 4, *a*, диаграмма), и статическая прочность повышается до 0,05 МПа. Увеличение времени выдерживания КФ пенокерамики в растворе SBF×5 до 5 сут приводит к уменьшению прироста ее массы, что может быть связано с преобладанием процесса резорбции над конкурирующим процессом образования биомиметического апатита на поверхности пенокерамики. На 7–11-е сутки тенденция сохраняется, прирост массы КФ пенокерамики на 11-е сутки относительно исходной массы образца составляет 4 мас.%, что подтверждает высокую резорбируемость исходной КФ пенокерамики. На 11–15-е сутки в растворе SBF×5 устанавливается равновесное рН 8,7 (рис. 4, *a*), и на 15-е сутки процесс резорбции КФ пенокерамики преобладает над процессом формирования биомиметического апатита, масса КФ пенокерамики уменьшается на 28 мас.%. Результаты РФА (рис. 4, *b*) свидетельствуют, что на поверхности КФ пенокерамики после 1–5 сут выдерживания в растворе SBF×5 формируется биомиметический апатит (рис. 4, *b*, дифрактограммы 1, 2), количество которого при увеличении времени выдерживания до 5 сут значительно возрастает. Термообработка при 800 °С также приводила к кристаллизации апатита в β-ТКФ (рис. 4, *b*, дифрактограмма 3).

На СЭМ изображениях КФ пенокерамики после выдерживания в SBF×5 в течение суток видно (рис. 5), что микроструктура и морфология поверхности КФ пенокерамики на основе ППУ матриц Granufoam и STR «сглаживается» за счет образования сплошного слоя биомиметического апатита, на поверхности которого присутствуют многочисленные сферолиты либо их конгломераты (рис. 5, *a, b*, выделены рамкой).

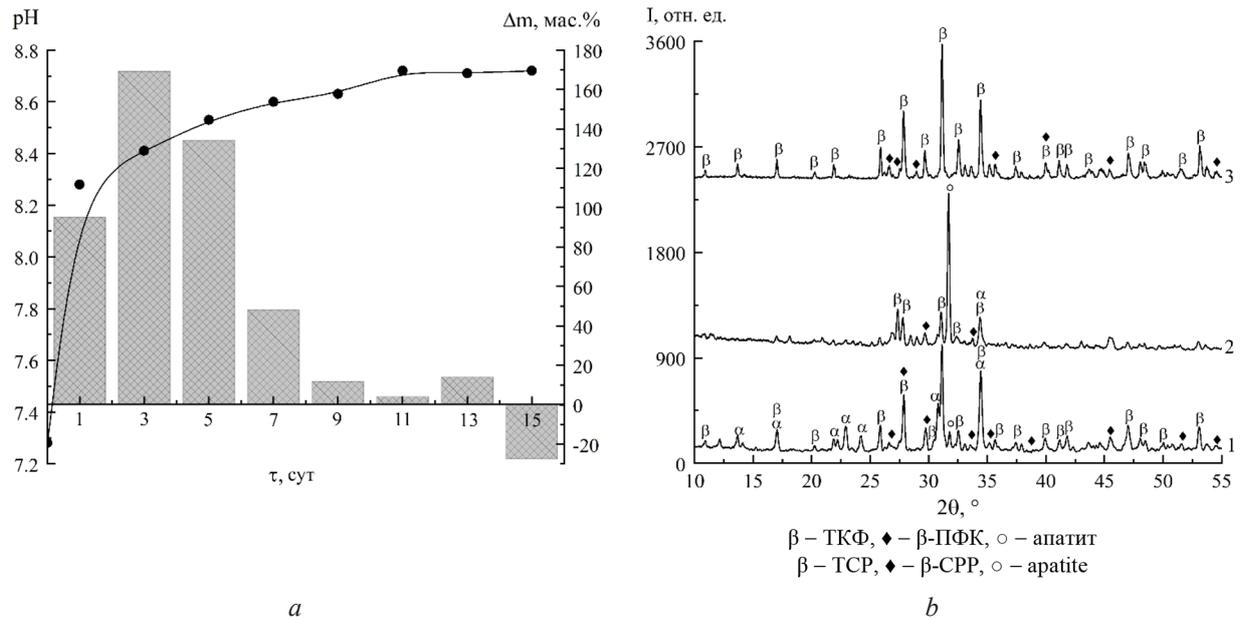


Рис. 4. Зависимости изменения значений pH и относительного прироста массы Δm КФ пенокерамики от времени (а); дифрактограммы (b) образцов КФ пенокерамики после выдерживания в SBF×5 в течение 1 сут (1) и 5 сут (2) при 37 °С и после 800 °С (3)

Fig. 4. Dependences of pH changes and relative weight gain Δm of CP foam ceramics over time (a); XRD patterns (b) of CP foam ceramics before and after soaking in SBF×5 for 1 day (1) and 5 days (2) at 37 °C and after 800 °C (3)

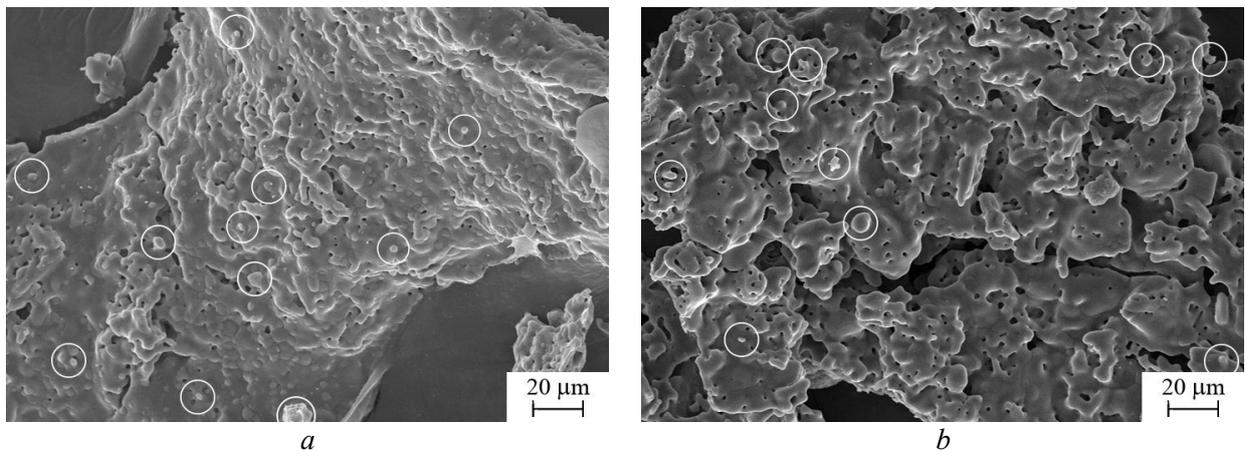


Рис. 5. СЭМ изображения КФ пенокерамики на основе Granufoam (а) и STR (b) после выдерживания в SBF×5 в течение 1 сут, 37 °С

Fig. 5. SEM images of CP foam ceramics based on Granufoam (a) and STR (b) after soaking in an SBF×5 for 1 day, 37 °C

Выдерживание КФ пенокерамики в растворе SBF×5 позволяет ее модифицировать значительным количеством новообразованного апатита за 3–5 сут, что в 6–10 раз больше по сравнению с раствором SBF, в котором для образования такого же количества апатита требуется более двух месяцев выдерживания. Формирование большого количества апатита на поверхности КФ пенокерамики дополнительно повышает ее биоактивность и статическую прочность в 2,5 раза. Использование растворов SBF различного состава для модифицирования КФ пенокерамики позволяет регулировать ее физико-химические свойства, морфологию поверхности, резорбируемость и степень биоактивности за счет формирования биоактивного апатитового слоя.

Выводы. Комбинированием метода репликации ППУ матриц при 1200 °С и модифицирования в модельных растворах SBF различного состава получена открытопористая КФ пенокерамика

с пористостью 53–60 %. Архитектуру и морфологию поверхности КФ пенокерамики формировали путем использования ППУ матриц Granifoam, STR) с разной пористостью и количеством открытых пор. Модифицирование КФ пенокерамики в растворах SBF различного состава приводит к незначительному уменьшению пористости до 3 %, что свидетельствует о формировании ультратонкого слоя апатита. Модифицированная КФ пенокерамика состояла из β -трикальцийфосфата, β -пирофосфата кальция, α -трикальцийфосфата и биомиметического апатита. В стандартном растворе SBF формирование апатита на КФ пенокерамике происходит медленно (14–56 сут) и прочность увеличивается в 2 раза относительно исходной. Выдерживание КФ пенокерамики в SBF без HCO_3^- приводит к формированию биомиметического апатита с включениями в сферолиты кальция хлориддигидрофосфата. Модифицирование в концентрированном в 5 раз растворе SBF за 3–5 сут при 37 °С позволяет формировать в 6–10 раз больше биомиметического апатита по сравнению со стандартным SBF при повышении статической прочности в 2,5 раза до 0,05 МПа. Установлено, что при 800 °С биомиметический апатит кристаллизуется в β -трикальцийфосфат. Полученная КФ пенокерамика с биомиметическим апатитовым слоем может использоваться для получения конструкций тканевой инженерии на ее основе, в качестве матриц для клеточных культур, факторов роста, белков и лекарственных препаратов.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганическая химия» по заданию 2.1.04.7 «Функционализация наноконпозиционных материалов на основе кальцийфосфатов в условиях взаимодействия с синтетическими полимерами и биополимерами», 2021–2025 гг.

Acknowledgements. The work was financially supported by the SPSR “Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorganic chemistry” under assignment 2.1.04.7 “Functionalization of nanocomposite materials based on calcium phosphates under conditions of interaction with synthetic polymers and biopolymers”, 2021–2025.

Список использованных источников

1. Wang, J. Nano-Hydroxyapatite Coating Promotes Porous Calcium Phosphate Ceramic-Induced Osteogenesis Via BMP/Smad Signaling Pathway / J. Wang, M. Wang, F. Chen // *International Journal of Nanomedicine*. – 2019. – Vol. 14. – P. 7987–8000. <https://doi.org/10.2147/IJN.S216182>
2. Сафронова, Т. В. Неорганические материалы для регенеративной медицины / Т. В. Сафронова // *Неорганические материалы*. – 2021. – Т. 57, № 5. – С. 467–499. <https://doi.org/10.31857/S0002337X21050067>
3. Daculsi, G. 20 years of biphasic calcium phosphate bioceramics development and applications / G. Daculsi, S. Baroth, R. Z. LeGeros // *Advances in bioceramics and porous ceramics II*. – Wiley: American Ceramic Society, 2010. – P. 45–58. <https://doi.org/10.1002/9780470584354.ch5>
4. Баринов, С. М. Подходы к созданию пористых материалов на основе фосфатов кальция, предназначенных для регенерации костной ткани / С. М. Баринов, В. С. Комлев // *Неорганические материалы*. – 2016. – Т. 52, № 4. – С. 383–391. <https://doi.org/10.7868/S0002337X16040023>
5. Doremus, R. H. Review: Bioceramics / R. H. Doremus // *J. Mater. Sci.* – 1992. – Vol. 27. – P. 285–297. <https://doi.org/10.1007/bf00543915>
6. Bioactive Calcium Phosphate-Based Composites for Bone Regeneration / M. Tavoni [et al.] // *Journal of Composites Science*. – 2021. – Vol. 5. – P. 227–254. <https://doi.org/10.3390/jcs5090227>
7. Баринов, С. М. Биокерамика на основе фосфатов кальция / С. М. Баринов, В. С. Комлев. – М.: Наука, 2005. – 204 с.
8. Role of hydroxyapatite nanoparticle size in bone cell proliferation / Y. Cai [et al.] // *Journal of Materials Chemistry*. – 2007. – Vol. 17, N 36. – P. 3780–3787. <https://doi.org/10.1039/B705129H>
9. Calcium phosphate ceramic foam obtained by firing a hydroxyapatite – monocalcium phosphate monohydrate powder mixture / V. K. Krut'ko [et al.] // *Glass and ceramics*. – 2022. – Vol. 78, N 11–12. – P. 476–480. <https://doi.org/10.1007/s10717-022-00435-y>
10. Dorozhkin, S. V. Calcium orthophosphate bioceramics / S. V. Dorozhkin // *Ceramics International*. – 2015. – N 41. – P. 13913–13966. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.08.004>
11. Крутько, В. К. Термические превращения в композиционных материалах на основе гидроксиапатита и диоксида циркония / В. К. Крутько, А. И. Кулак, О. Н. Мусская // *Неорганические материалы*. – 2017. – Т. 53, № 4. – С. 427–434. <https://doi.org/10.7868/S0002337X17040091>
12. Effect of CaF_2 on densification and properties of hydroxyapatite–zirconia composites for biomedical applications / H.-W. Kim [et al.] // *Biomaterials*. – 2002. – Vol. 23. – P. 4113–4121. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00150-3](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00150-3)
13. Calcium Phosphate Foams: Potential Scaffolds for Bone Tissue Modeling in Three Dimension / E. B. Montufar [et al.] // *3D Cell Culture. Methods and Protocols* / ed. Z. Koledova. – New York: Humana Press, 2017. – P. 79–94. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7021-6_6

14. Bone marrow stromal cells and their use in regenerating bone / R. Cancedda [et al.] // *Tissue Engineering of Cartilage and Bone: Novartis Foundation Symposium*. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2003. – Vol. 249. – P. 133–147. <https://doi.org/10.1002/0470867973.ch10>
15. Les allongements progressifs de l'avant-bras chez l'enfant. À propos d'une série de 14 cas / F. Launay [et al.] // *Revue de Chirurgie Orthopedique et Reparatrice de l'Appareil Moteur*. – 2001. – Vol. 87. – P. 786–795. <https://doi.org/RCO-12-2001-87-8-0035-1040-101019-ART5>
16. Bioinspired approaches to toughen calcium phosphate-based ceramics for bone repair / P. Dee [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2020. – N 112. – Article ID 104078. <https://doi.org/10.1016/j.jmbm.2020.104078>
17. Hench, L. L. Bioceramics / L. L. Hench // *Journal of the American Ceramic Society*. – 1998. – Vol. 81, N 7. – P. 1705–1728. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1998.tb02540.x>
18. Solutions able to reproduce *in vivo* surface-structure change in bioactive glass-ceramic A-W / T. Kokubo [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 1990. – N 24. – P. 721–734. <https://doi.org/10.1002/jbm.820240607>
19. Термическая эволюция кальцийфосфатной пенокерамики, полученной на основе гидроксипатита и монокальцийфосфата моногидрата / В. К. Крутько [и др.] // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. – 2019. – № 11. – С. 615–623. <https://doi.org/10.26456/pcascnn/2019.11.615>
20. Синтетический гидроксипатит – основа костнозамещающих биоматериалов / В. К. Крутько [и др.] // *София*. – 2017. – № 1. – С. 50–57.
21. Kokubo, T. How useful is SBF in predicting *in vivo* bone bioactivity? / T. Kokubo, H. Takadama // *Biomaterials*. – 2006. – N 27. – P. 2907–2915. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.017>
22. Модифицирование кальцийфосфатной пенокерамики биоapatитом в среде SBF / В. К. Крутько [и др.] // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. – 2021. – № 13. – С. 870–880. <https://doi.org/10.26456/pcascnn/2021.13.870>
23. Кальцийфосфатная пенокерамика с регулируемой биоактивностью / В. К. Крутько [и др.] // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. – 2018. – № 10. – С. 374–382. <https://doi.org/10.26456/pcascnn/2018.10.374>
24. Clustering of calcium phosphate in SBF and in the system $\text{CaCl}_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-KCl-H}_2\text{O}$ / A. Oyane [et al.] // *Bioceramics*. – 1999. – N 12. – P. 157–160. https://doi.org/10.1142/9789814291064_0038
25. Апатитные фосфаты кальция: жидкофазное формирование, термические превращения, терминология и идентификация / И. Е. Глазов [и др.] // *Журнал неорганической химии*. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 193–202. <https://doi.org/10.31857/s0044457x22020040>
26. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates / I. E. Glazov [et al.] // *Materials Today Communications*. – 2021. – Vol. 77. – P. 102224. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102224>
27. Gernaey, K. V. 12th International Symposium on Process Systems Engineering and 25th European Symposium on Computer Aided Process Engineering: Parts A, B and C / K. V. Gernaey, J. K. Huusom, R. Gani. – Elsevier, 2015. – P. 1571–1575.
28. β -Tricalcium phosphate interferes with the assessment of crystallinity in burned skeletal remains / G. Piga [et al.] // *Journal of Spectroscopy*. – 2018. – Article 5954146. <https://doi.org/10.1155/2018/5954146>
29. Кальцийфосфатная пенокерамика на основе порошковой смеси гидроксипатит–брушит / В. К. Крутько [и др.] // *Стекло и керамика*. – 2019. – № 7. – С. 38–44.
30. An improvement in sintering property of β -tricalcium phosphate by addition of calcium pyrophosphate / Ryu H.-S. [et al.] // *Biomaterials*. – 2002. – Vol. 23. – P. 909–914. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(01\)00201-0](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(01)00201-0)
31. Thermal analysis and high-temperature X-ray diffraction of nano-tricalcium phosphate crystallization / A. I. Bucur [et al.] // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2012. – N 107. – P. 249–255. <https://doi.org/10.1007/s10973-011-1753-9>
32. Matrix macromolecules in hard tissues control the nucleation and hierarchical assembly of hydroxyapatite / S. Gajjerman [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 282. – P. 1193–1204. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604732200>

References

1. Wang J., Wang M., Chen F. Nano-Hydroxyapatite Coating Promotes Porous Calcium Phosphate Ceramic-Induced Osteogenesis Via BMP/Smad Signaling Pathway. *International Journal of Nanomedicine*, 2019, vol. 14, pp. 7987–8000. <https://doi.org/10.2147/IJN.S216182>
2. Safronova T. V. Inorganic Materials for Regenerative Medicine. *Inorganic Materials*, 2021, vol. 57, no. 5, pp. 443–474. <https://doi.org/10.1134/S002016852105006X>
3. Daculsi G., Baroth S., LeGeros R. Z. 20 years of biphasic calcium phosphate bioceramics development and applications. *Advances in Bioceramics and Porous Ceramics II*. Wiley, American Ceramic Society, 2010, pp. 45–58. <https://doi.org/10.1002/9780470584354.ch5>
4. Barinov S. M., Komlev V. S. Approaches to the fabrication of calcium phosphate-based porous materials for bone tissue regeneration. *Inorganic Materials*, 2016, vol. 52, no. 4, pp. 339–346. <https://doi.org/10.1134/S0020168516040026>
5. Doremus R. H. Review: Bioceramics. *Journal of Materials Science*, 1992, vol. 27, pp. 285–297. <https://doi.org/10.1007/bf00543915>
6. Tavoni M., Tampieri A., Sprio S. Bioactive calcium phosphate-based composites for bone regeneration. *Journal of Composites Science*, 2021, vol. 5, pp. 227–254. <https://doi.org/10.3390/jcs5090227>

7. Barinov S. M., Komlev V. S. *Bioceramics based on calcium phosphates*. Moscow, Nauka Publ., 2005. 204 p. (in Russian).
8. Cai Y., Liu Y., Yan W., Hu Q., Tao J., Zhang M., Shi Zh., Tang R. Role of hydroxyapatite nanoparticle size in bone cell proliferation. *Journal of Materials Chemistry*, 2007, vol. 17, no. 36, pp. 3780–3787. <https://doi.org/10.1039/B705129H>
9. Krut'ko V. K., Maslova L. Yu., Musskaya O. N., Safronova T. V., Kulak A. I. Calcium phosphate ceramic foam obtained by firing a hydroxyapatite – monocalcium phosphate monohydrate powder mixture. *Glass and ceramics*, 2022, vol. 78, no. 11–12, pp. 476–480. <https://doi.org/10.1007/s10717-022-00435-y>
10. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphate bioceramics. *Ceramics International B*, 2015, vol. 41, pp. 13913–13966. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.08.004>
11. Krut'ko V. K., Kulak A. I., Musskaya O. N. Thermal transformations of composites based on hydroxyapatite and zirconia. *Inorganic Materials*, 2017, vol. 53, no. 4, pp. 429–436. <https://doi.org/10.1134/S0020168517040094>
12. Kim H.-W. Noh Y.-J., Koh Y.-H., Kim H.-E., Kim H.-M. Effect of CaF₂ on Densification and Properties of Hydroxyapatite–Zirconia Composites for Biomedical Applications. *Biomaterials*, 2002, vol. 23, pp. 4113–4121. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00150-3](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00150-3)
13. Montufar E. B., Vojtova L., Celko L., Ginebra M.-P. Calcium Phosphate Foams: Potential Scaffolds for Bone Tissue Modeling in Three Dimension. Koledova Z. (ed.) *3D Cell Culture. Methods and Protocols*. New York, Humana Press, 2017, pp. 79–94. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7021-6_6
14. Cancedda R., Mastrogiacomo M., Bianchi G., Derubeis A., Muraglia A., Quarto R. Bone marrow stromal cells and their use in regenerating bone. *Tissue Engineering of Cartilage and Bone: Novartis Foundation Symposium. Vol. 249*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2003, pp. 133–147. <https://doi.org/10.1002/0470867973.ch10>
15. Launay F., Jouve J.-L., Guillaume J.-M., Viehweger E., Jacquemier M., Bollini G. Les allongements progressifs de l'avant-bras chez l'enfant. À propos d'une série de 14 cas. *Revue de Chirurgie Orthopedique et Reparatrice de l'Appareil Moteur*, 2001, vol. 87, pp. 786–795 (in French). <https://doi.org/RCO-12-2001-87-8-0035-1040-101019-ART5>
16. Dee P., You H. Y., Teoh S. H., Le Ferrand H. Bioinspired approaches to toughen calcium phosphate-based ceramics for bone repair. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2020, no. 112. Article ID 104078. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.104078>
17. Hench L. L. Bioceramics. *Journal of the American Ceramic Society*, 1998, vol. 81, no. 7, pp. 1705–1728. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1998.tb02540.x>
18. Kokubo T., Kushitani H., Sakka S., Kitsugi T., Yamamuro T. Solutions able to reproduce *in vivo* surface-structure change in bioactive glass-ceramic A-W. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1990, no. 24, pp. 721–734. <https://doi.org/10.1002/jbm.820240607>
19. Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I., Safronova T. V. Thermal evolution of calcium phosphate foam ceramics obtained on the basis of hydroxyapatite and monocalcium phosphate of monohydrate. *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov = Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials*, 2019, no. 11, pp. 615–623 (in Russian). <https://doi.org/10.26456/pcascnn/2019.11.615>
20. Krut'ko V. K., Kulak A. I., Musskaya O. N., Lesnikovich Yu. A. Synthetic hydroxyapatite – the basis of bone-replacing biomaterials. *Sofiya*, 2017, no. 1, pp. 50–57 (in Russian).
21. Kokubo T., Takadama H. How useful is SBF in predicting *in vivo* bone bioactivity? *Biomaterials*, 2006, vol. 27, pp. 2907–2915. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.017>
22. Krut'ko V. K., Maslova L. Yu., Musskaya O. N., Safronova T. V., Kulak A. I. Modification of calcium phosphate foam ceramics with bioapatite in SBF solution. *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov = Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials*, 2021, no. 13, pp. 870–880 (in Russian). <https://doi.org/10.26456/pcascnn/2021.13.870>
23. Krut'ko V. K., Kulak A. I., Musskaya O. N., Safronova T. V., Budeiko N. L. Calcium phosphate foam ceramics with regulated bioactivity. *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov = Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials*, 2018, no. 10, pp. 374–382 (in Russian). <https://doi.org/10.26456/pcascnn/2018.10.374>
24. Oyane A., Onuma K., Ito A., Kokubo T. Clustering of calcium phosphate in SBF and in the system CaCl₂–H₃PO₄–KCl–H₂O. *Bioceramics*, 1999, no. 12, pp. 157–160. https://doi.org/10.1142/9789814291064_0038
25. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I. Calcium Phosphate Apatites: Wet Formation, Thermal Transformations, Terminology, and Identification. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2022, vol. 67, no. 2, pp. 173–182. <https://doi.org/10.1134/s0036023622020048>
26. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Kulak A. I., Musskaya O. N., Vlasov R. A., Malakhovsky P. O., Dileep Kumar V. G., Surya P. S., Mysore Sridhar S., Reddy N. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates. *Materials Today Communications*, 2021, vol. 77, pp. 102224. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102224>
27. Gernaey K. V., Huusom J. K., Gani R. *12th International Symposium on Process Systems Engineering and 25th European Symposium on Computer Aided Process Engineering: Parts A, B and C*. Elsevier, 2015, pp. 1571–1575.
28. Piga G., Amarante A., Makhoul C., Cunha E., Malgosa A., Enzo S., Gonçalves D. β-Tricalcium phosphate interferes with the assessment of crystallinity in burned skeletal remains. *Journal of Spectroscopy*, 2018, article 5954146. <https://doi.org/10.1155/2018/5954146>
29. Krut'ko V. K., Kulak A. I., Musskaya O. N., Safronova T. V., Putlyayev V. I. Calcium phosphate foam ceramic based on hydroxyapatite–brushite powder mixture. *Glass and ceramics*, 2019, vol. 76, no. 3–4, pp. 113–118. <https://doi.org/10.1007/s10717-019-00145-y>

30. Ryu H.-S., Youn H.-J., Hong K. S., Chang B.-S., Lee Ch.-K., Chung S.-S. An improvement in sintering property of β -tricalcium phosphate by addition of calcium pyrophosphate. *Biomaterials*, 2002, no. 23, pp. 909–914. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(01\)00201-0](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(01)00201-0)

31. Bucur A. I., Bucur R., Vlase T., Doca N. Thermal analysis and high-temperature X-ray diffraction of nano-tricalcium phosphate crystallization. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2012, vol. 107, no. 1, pp. 249–255. <https://doi.org/10.1007/s10973-011-1753-9>

32. Gajjeraman S., Narayanan K., Hao J., Qin Ch., George A. Matrix macromolecules in hard tissues control the nucleation and hierarchical assembly of hydroxyapatite. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, vol. 282, pp. 1193–1204. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604732200>

Информация об авторах

Крутько Валентина Константиновна – канд. хим. наук, доцент, зав. лаб. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tsuber@igic.bas-net.by

Маслова Любовь Юрьевна – аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: maslova@igic.bas-net.by

Мусская Ольга Николаевна – канд. хим. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: musskaja@igic.bas-net.by

Сафронова Татьяна Викторовна – канд. техн. наук, доцент, ст. науч. сотрудник. Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова. E-mail: t3470641@yandex.ru

Будейко Николай Леонович – канд. хим. наук, зав. лаб. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bnl@igic.bas-net.by

Кулак Анатолий Иосифович – академик НАН Беларуси, д-р хим. наук, профессор, директор Института общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kulak@igic.bas-net.by

Information about the authors

Krut'ko Valentina K. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tsuber@igic.bas-net.by

Maslova Lyubov Yu. – Ph. D. student, Junior researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: maslova@igic.bas-net.by

Musskaya Olga N. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Leading researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: musskaja@igic.bas-net.by

Safronova Tatiana V. – Ph. D. (Engineering), Associate Professor, Senior Researcher. Lomonosov Moscow State University (1, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russian Federation). E-mail: t3470641@yandex.ru

Budeiko Nikolay L. – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bnl@igic.bas-net.by

Kulak Anatoly I. – Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Chemistry), Professor, Director of the Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kulak@igic.bas-net.by