

МЕДИЦИНСКОЕ НЕОРГАНИЧЕСКОЕ МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЕ В РОССИИ: КАЛЬЦИЙФОСФАТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Т. В. Сафронова, В. И. Путляев

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

t3470641@yandex.ru, valery.putlayev@gmail.com

PACS 87.85.J

В обзоре дан краткий анализ развития неорганического медицинского материаловедения в России в области фосфатов кальция. Рассмотрены основные направления в области исследований фосфатов кальция биомедицинского назначения с акцентом на резорбируемые биоактивные материалы, применяемые в современной регенеративной медицине. Описаны основные результаты и достижения в области создания высокодисперсных порошков для создания керамики, вяжущих, композиционных материалов различного вида; разработки плотной и пористой керамики; материалов, получаемых с использованием реакций химического связывания. Освещены проблемы оценки функциональных свойств создаваемых материалов при испытаниях в модельных средах.

Ключевые слова: фосфаты кальция, гидрок시아патит, трикальцийфосфат, октакальциевый фосфат, пирофосфат кальция, высокодисперсные порошки, кальцийфосфатные цементы, реакционно-связанные материалы, керамика, композиты, стеклокристаллические материалы, биоактивность, резорбируемые материалы, регенеративная медицина.

1. Введение

Неорганическое материаловедение — обширная область науки и технологии, содержащая множество различных направлений, определяемых областью применения разрабатываемых материалов и технологий их получения.

Медицинское материаловедение включает разработку и исследование материалов, которые применяются в медицине, создаются с целью компенсации утраты органов или тканей. Предметом неорганического медицинского материаловедения являются металлы или металлические сплавы в виде несущих конструкций или диагностических препаратов; оксидные материалы, в том числе и кальцийфосфатные¹, предназначенные для лечения дефектов костной ткани или культивирования клеточных культур [1, 2, 3, 4].

В качестве кальцийфосфатных материалов рассматривают оксидные материалы, в состав которых входят фосфаты кальция в виде кристаллических или аморфных фаз. Кальцийфосфатные материалы, т.е. содержащие фосфаты кальция, разрабатывают в оксидных системах, дополнительно содержащих оксид натрия, оксид кальция, оксид магния, оксид цинка, оксид кремния, оксид стронция, воду, фтор, хлор. Кальцийфосфатные материалы используют в виде порошков; гранул; объемных материалов; в качестве покрытий на металлах; в качестве компонентов композиционных материалов в виде раздробленной или непрерывной фазы (матрицы). Для получения кальцийфосфатных материалов используют

¹Состав существующих фосфатов кальция может быть выражен формулой, которая в общем виде может быть записана $x\text{CaO} \cdot y\text{P}_2\text{O}_5 \cdot (z\text{H}_2\text{O})$

приемы, известные в технологии получения высокодисперсных порошков, технологии керамики, технологии стекла, технологии вяжущих материалов, технологии композиционных материалов.

Развитие кальцийфосфатных материалов медицинского применения в России всегда имело тенденции, соответствующие мировым. Существуют разные деления материалов для создания костных имплантатов на поколения. Ряд авторов насчитывает три, а в ряде случаев — четыре поколения материалов. Однако с точки зрения идеологии развития исследований и технологий в этой области можно выделить два больших этапа развития. В рамках каждого этапа доминировали различные идеи, связанные с глубиной понимания процессов, протекающих в организме при использовании имплантатов на основе искусственных, синтетических материалов. Сначала главной была идея прямого замещения костного дефекта имплантатом, а затем, в последние годы, определяющим стал подход регенеративной медицины, базирующийся на использовании резорбируемых материалов, способных инициировать регенерацию костной ткани и замещаться вновь образованной.

Поскольку исследования минеральной составляющей костной ткани свидетельствовали о том, что карбонатгидроксиапатит является основной минеральной фазой, то долгое время синтез порошков, получение керамики и цементного камня для замещения костной ткани проводили, добиваясь идентичности химического и фазового состава материала составу костной ткани [5, 6]. Гидроксиапатит (ГА) и неорганические материалы на его основе были целью подавляющего числа исследований, как за рубежом, так и в СССР, а затем в России и странах СНГ (Белоруссии, Украине, Казахстане) [7, 8]. Основная трудность в решении задачи была обусловлена самой природой фосфатов кальция, список которых достаточно обширен, а незначительное отклонение от мольного соотношения, соответствующего ГА, а именно $Ca/P=1,67$, приводило или к получению материалов, дающих высокощелочную реакцию при взаимодействии с водой, модельными средами или жидкостями живого организма ($Ca/P > 1,67$), или приводило к получению материалов, не стабильных, растворяющихся при взаимодействии с водой, модельными средами или жидкостями живого организма ($Ca/P < 1,67$). К этому же периоду следует отнести разработку химически устойчивых, стабильных в указанных выше средах, биосовместимых материалов в системе $Na_2O-CaO-P_2O_5-SiO_2$ [9, 10], а также попытки применить в качестве замещающих конструкционные и химически стойкие, но тяжелые материалы на основе оксида алюминия и диоксида циркония. По состоянию на сегодняшний день материалы в системе $Na_2O-CaO-P_2O_5-SiO_2$ успешно используются в челюстно-лицевой хирургии [11, 12], нейрохирургии [13] и спинальной хирургии для замещения утраченных позвонковых дисков [14], а устойчивая к истиранию керамика на основе оксида алюминия и диоксида циркония применяется при создании эндопротезов тазобедренных суставов [15].

В дальнейшем, наряду с материалами на основе ГА, развитие получили материалы, содержащие резорбируемые фазы, или полностью резорбируемые материалы. На их основе в дальнейшем стали развиваться конструкции тканевой инженерии, идеология которых предполагает использование пористой резорбируемой матрицы, несущей белки и/или костные клетки. К резорбируемым следует отнести фосфаты кальция с соотношением $Ca/P < 1,67$ (трикальцийфосфат, ТКФ — $Ca_3(PO_4)_2$, пирофосфат кальция, ПФК — $Ca_2P_2O_7$, полифосфаты кальция $(Ca(PO_3)_2)_n$), карбонатгидроксиапатит — КГА, материалы в системе $Na_2O-CaO-P_2O_5$, $Na_2O-CaO-P_2O_5-SiO_2$, $K_2O-CaO-P_2O_5$ [16].

Стратегия повышения резорбируемости фосфатных биоматериалов помимо регулирования фазового состава, предполагающего введение в состав материала фаз с повышенной склонностью к резорбции включает различные подходы. Один из таких подходов

сводится к варьированию *морфологии* — (нано)кристаллов ГА при синтезе высокодисперсных порошков, это предполагает, в частности, переход от порошковой технологии, включающей высокотемпературную обработку, к низкотемпературным методам консолидации, используемым, например, при получении реакционно-связанных материалов. Другой подход направлен на *понижение энергии кристаллической решетки* фосфата вследствие ее деформирования, например, при анионном или катионном замещении; в некоторых случаях замещение приводит к образованию фосфата с отличным от ГА структурным типом.

В соответствии с делением процесса резорбции на две фазы — «медленной» и «быстрой», отличающихся по уровню pH в зоне резорбции, участием клеток в этом процессе, оценка резорбируемости материалов может быть сведена к рассмотрению растворимости материала в воде или модельных средах. В таблице 1 представлены некоторые свойства материалов, которые могут быть использованы для компенсации дефектов костной ткани. Индекс резорбции (по 10 - бальной шкале), выведенный из растворимости, для представленных материалов возрастает слева направо.

ТАБЛИЦА 1. Характеристики растворимости и резорбции некоторых Са-содержащих биоматериалов

Характеристики	Материалы					
	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	CaCO_3	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
pKs (= -lgPP*)	118	28.9	14.7	8.4 (кальцит) 8.2 (арагонит)	6.6	4.2
Растворимость s, моль/л	$0.4 \cdot 10^{-7}$	$0.6 \cdot 10^{-6}$	$0.3 \cdot 10^{-5}$	$0.6 \cdot 10^{-4}$	$0.5 \cdot 10^{-3}$	$0.8 \cdot 10^{-2}$
pCa (= -lg s)	7.4	6.2	5.5	4.2 - 4.1	3.3	2.1
Оценка резорбции** по литературным данным	- -	-		+	++	++
Индекс резорбции (ИР)	1.0	3.0	5.2	6.4 - 6.6	8.0	10.0

* — Произведение растворимости

** — оценка резорбции: - - очень слабая, - невысокая, + высокая, ++ очень высокая

Таким образом, усилия современных исследовательских коллективов направлены на расширение списка материалов, отличающихся друг от друга в широком диапазоне пределов и скоростей резорбирования, для чего совершенствуются существующие методы получения высокодисперсных порошков фосфатов кальция и разрабатываются принципы формирования материалов, по своим свойствам отвечающие задачам современной медицины.

2. Высокодисперсные кальцийфосфатные материалы

При изготовлении материалов медицинского назначения к исходным материалам предъявляется ряд требований в отношении биологической совместимости исходных компонентов или продуктов (фаз) из них получаемых, химической чистоты и дисперсности. Поэтому процессам изготовления гранул, керамики, композитов, вяжущих материалов предшествует стадия химического синтеза исходных порошков. Все методы синтеза порошков можно разделить на две большие группы. *Первая группа* базируется на применении твердофазных реакций, *вторая группа* использует реакции двойного обмена в растворах или суспензиях.

Твердофазный синтез, протекающий при высокой температуре, может быть использован для получения тетракальциевого фосфата $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$, гидроксиапатита, трикальцийфосфата в виде α и β модификаций, пирофосфата кальция в виде β модификации и полифосфата кальция в виде α и β модификаций, т.е. для фаз стабильных после обработки при высокой температуре. Смешанные или двойные фосфаты кальция и натрия или калия, т.е. ренанитоподобные соединения и ренаниты с общей формулой $\text{Ca}_{3-x}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$ (где $\text{M}=\text{Na}, \text{K}$), также могут быть получены только с использованием взаимодействия в твердой фазе при нагревании [17]. Для формирования твердых растворов гидроксиапатита, фторапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ также используют твердофазный синтез [18]. Следует отметить, что трикальцийфосфат, двойные фосфаты щелочных металлов и кальция могут быть синтезированы только в результате твердофазных реакций. Некоторое исключение может представлять собой двойной пирофосфат канафит — $\text{CaNa}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, синтезированный из соответствующих растворимых солей в присутствии ограниченного количества воды с применением механической активации [19], и который все же был получен в форме кристаллогидрата. Формально к твердофазному синтезу ТКФ можно отнести термическую конверсию нестехиометрического ГА или аморфного фосфата кальция (АФК), имеющих соотношение $\text{Ca}/\text{P}=1,5$. ТКФ также может быть синтезирован из порошковых смесей, в состав которых входят различные фосфаты кальция при брутто-соотношении $\text{Ca}/\text{P}=1,5$. Порошки, полученные в результате взаимодействия в твердой фазе, в дальнейшем могут быть использованы для получения керамики, вяжущих, композиционных материалов, к которым относят композиты с полимерной матрицей и покрытия на металле. Чаще всего порошки фосфатов кальция, синтезированные в твердой фазе, в частности α -модификацию ТКФ, применяют при изготовлении вяжущих материалов [20].

Порошки, полученные в результате взаимодействия в твердой фазе, уступают по ряду показателей порошкам, синтезированным из растворов или суспензий, в частности, по главному показателю — дисперсности. С использованием подходов так называемой «мягкой» химии были синтезированы порошки различных фосфатов в активной форме. Осаждением из растворов получены порошки ГА, КГА, брушита $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, монетита CaHPO_4 , гидратированного пирофосфата кальция $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, АФК в широком интервале значений мольного соотношения Ca/P . При получении аморфных фосфатов акцент делается как на аморфные фосфаты с соотношением Ca/P близком к 1,5 [21], так и на аморфные фосфаты с соотношением Ca/P близком к 1 [22] или даже к 0,5 [23]. Получен аморфный высокогидратированный продукт в системе $\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ из Na_2HPO_4 , Na_2SiO_3 , CaCl_2 , перспективный для использования в медицине [24]. С использованием гидролиза малорастворимых соединений, таких как карбонат кальция, брушит и т.п., получены гидроксиапатит [25], октакальциевый фосфат [26].

Для получения фосфатов кальция методом осаждения из растворов или суспензий используют растворимые или слаборастворимые фосфаты и соли кальция а также,

если это необходимо используют вещества, регулирующие рН среды в зоне реакции. Для дальнейшего использования синтезированных порошков следует обращать внимания на формирующийся при синтезе сопутствующий продукт реакции (СПР) — соль, являющаяся результатом реакции двойного обмена помимо целевой фазы. Такие вещества, как нитрат аммония, натрия или калия, или хлорид аммония, делают полученный порошок цитотоксичным при использовании его в качестве заполнителя костных дефектов, в качестве носителя лекарственных средств, при использовании в качестве наполнителя в композитах с полимерной матрицей. Хлориды же и ацетаты натрия и калия можно отнести к категории условно-биосовместимым.

Даже после тщательного промывания полученных осадков некоторое количество сопутствующего продукта реакции удерживается порошком в адсорбированном или окклюдированном виде. Это в свою очередь может повлиять на процессы рекристаллизации и уплотнения порошка при высокотемпературной обработке при получении керамики [27]. При отсутствии такой термообработки наличие СПР может вызвать нежелательную реакцию при соприкосновении с живыми тканями. Возможно по этой причине достаточно часто для синтеза ГА использовали взаимодействие гидроксида кальция и фосфорной кислоты, при котором единственным продуктом реакции помимо ГА является вода [28, 29, 30], или взаимодействие суспензии СаО и гидрофосфата аммония, при котором образуется легко удаляемый, летучий аммиак [31]. В том случае, если порошок фосфата кальция используют для получения керамики или керамических мишеней для изготовления покрытий напылением, для синтеза ГА или других фосфатов кальция используют реакции, приводящие к образованию удаляемых при термообработке СПР. Наиболее распространенной является реакция взаимодействия нитрата кальция и гидрофосфата аммония [32, 33, 34]. Образующийся в качестве СПР нитрат аммония перитектически разлагается при температурах выше 210°C на газообразные N₂O и H₂O. Интересным является способ получения гидроксиапатита взаимодействием нитрита кальция и фосфата аммония, при котором образуется нитрит аммония — вероятно, наименее стойкий СПР. Его разложение с выделением N₂ и H₂O происходит уже при 70°C [35]. В том случае, когда используют фосфаты щелочных металлов К или Na, или для поддержания необходимого при синтезе рН используют гидроксиды К или Na [36, 37, 38], то СПР содержит соли или гидроксиды щелочных металлов. Их взаимодействие с ГА при нагревании приводит к образованию примесных фаз двойных фосфатов натрия-кальция или калия-кальция [39].

Итак, для получения высокодисперсных порошков ГА используют реакцию двойного обмена (1), записанную в общем виде для различных пар солей:



где X = NO₃⁻, Cl⁻, CH₃COO⁻, а где Y = NH₄⁺, K⁺, Na⁺

Результат взаимодействия любой пары прекурсоров зависит от таких параметров синтеза как уровень рН, температура, продолжительность взаимодействия, мольное соотношение Са/Р в растворе. Образование ГА происходит при перекристаллизации АФК в течение продолжительного времени при относительно низких температурах или в течение нескольких секунд при температурах выше 50°C. В общем случае образуется нестехиометрический ГА Ca_{10-x}(HPO₄)_x(PO₄)_{6-x}(OH)_{2-x}, где x = f(Ca/Р в растворе, температуры, рН). Значительное влияние на дальнейшую эволюцию порошка ГА в плане агрегации кристаллов и их поведения в процессах спекания оказывают свойства СПР — соли YX, ее растворимости и поведении при термоллизе. Особенно привлекательным выглядит вариант

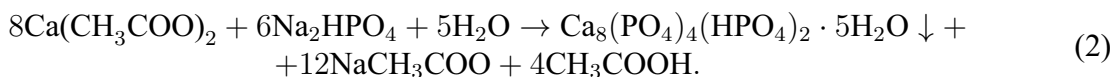
синтеза с $YX=NH_4NO_3$, необратимо разлагающимся на газообразные продукты. Сопутствующий продукт реакции или выбранная пара прекурсоров, которая его определяет, влияет на морфологию и термические свойства полученного порошка [40].

Предложены и реализованы способы синтеза ГА из фосфата аммония и хлорида кальция [41, 42], хлорида кальция и гидрофосфата натрия [43], из сахарата кальция и гидрофосфата аммония [44], из брушита и раствора КОН [45]. Применение кипячения в щелочи, проведение остаривания (выдерживания осадка в маточном растворе) в течение длительного времени, термообработка при высокой температуре приводит к формированию крупнокристаллического порошка. Напротив, повышение концентрации исходных растворов; уменьшение времени пребывания осадка в маточном растворе; использование поверхностно-активных веществ, полимеров (поливиниловый спирт [46], карбоксиметилцеллюлоза [47]) или крупных органических анионов (например, CH_3COO^- [48]), которые, адсорбируясь на поверхности вновь образованных частиц, могут блокировать их дальнейший рост; способствуют снижению размера формирующихся частиц и повышению активности порошков к спеканию.

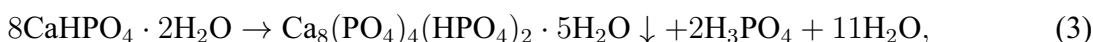
Получение ГА в высокодисперсном состоянии — наиболее разработанный раздел медицинского неорганического материаловедения фосфатов. Следует лишь отметить, что упомянутые выше синтезы, могут быть проведены с использованием гидротермальной и ультразвуковой обработки [49], в условиях механохимической активации [50], с использованием приемов, известных в криохимии [51, 52]. Мотивация применения указанных воздействий связана с их специфическим влиянием на процессы зародышеобразования и роста кристаллов, а, следовательно, и на микроморфологию и размер частиц порошка ГА. Установлено влияние [53] различных параметров синтеза по реакции (1) на форму кристаллов ГА при использовании в качестве кальциевых солей нитрата кальция, ацетата кальция или хлорида. Предложенные кинетические модели формирования кристаллов ГА позволяют применять заданные условия синтеза для получения ГА требуемой формы и степени отклонения от стехиометрии. Анизометричные кристаллы ГА с большими значениями форм-фактора (до 3) могут быть незаменимы при получении армированных композитов с полимерной матрицей. Для получения керамики предпочтительно использование частиц с формой близкой к равноосной. Для получения стехиометрического ГА требуются высокие значения рН синтеза, длительное остаривание осадка, тщательное соблюдение мольного соотношения исходных реагентов ($Ca/P=1.67$). Однако с точки зрения применения синтезированного порошка в качестве прекурсора для получения керамики следует учитывать, что длительное остаривание приводит к совершенствованию структуры отдельного кристаллита, снижая, таким образом, активность порошка к спеканию.

Переход к *резорбируемым материалам* знаменует собой не только увеличение дисперсности, но и повышение растворимости фосфата за счет уменьшения энергии его кристаллической решетки. В этом смысле закономерен интерес к фосфатам кальция с $Ca/P < 1.67$, поскольку уменьшение этого отношения означает или *протонирование*, или *конденсацию* ортофосфатного аниона, что неизбежно приводит к увеличению и/или уменьшению заряда аниона, а, следовательно, и к уменьшению электростатической составляющей энергии кристаллической решетки. Октакальциевый фосфат $Ca_8(PO_4)_4(HPO_4)_2 \cdot 5H_2O$ (ОКФ), характеризующийся мольным соотношением $Ca/P=1.33$, долгое время привлекал исследователей как исходный компонент гранул или композитов с полимерной матрицей, способный преобразовываться в ГА при проведении тестовых испытаний *in vitro* или *in vivo*, или как компонент исходных смесей ГА-цементов. Как и другие гидрофосфаты кальция он проявляет остеоиндуктивные свойства (т.е. активизирует процесс костеобразования) за счет того, что кислотные значения рН, создаваемые такими фосфатами в зоне контакта

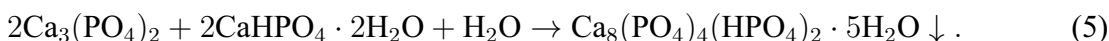
с костью, «подтравливают» костный апатит и вызывают десорбцию с него специфических остеоиндуктивных белков типа ВМР. Эти и другие свойства гидрофосфатов кальция, в частности ОКФ, были подробно обсуждены в ряде обстоятельных аналитических работ [54, 55]. Тем не менее, исследования термических свойств, фазовых превращений этого вещества при нагревании, а также кристаллическая структура, представляющая собой чередование слоев гидроксипапатита и брушита, позволяла рассматривать данное соединение как перспективный и уникальный однофазный порошок для получения керамического композита [26]. Полагают, что ОКФ является метастабильной фазой, кристаллизующейся лишь вследствие кинетических причин: 1) подходящих значений концентрации ионов кальция и фосфат-ионов, pH, температуры, которые в совокупности задают необходимую величину пересыщения, 2) подходящей затравки для снижения энергетического барьера при гетерогенном зародышеобразовании. Синтез ОКФ из водных растворов производят, используя в качестве растворимых солей $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, некоторые другие соли кальция, а в качестве растворимых фосфатов смесь $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, KH_2PO_4 , NaH_2PO_4 [56]. Для поддержания требуемого уровня pH используют буферные растворы или поддерживают заданный уровень pH при помощи pH-статирования. Исследования синтеза ОКФ из ацетата кальция и гидрофосфата натрия по реакции (2) свидетельствуют о чувствительности фазового состава синтезированного продукта к использованному уровню pH и значениям температуры синтеза [57].



Недостатками синтеза ОКФ осаждением являются: 1) использование разбавленных растворов, обуславливающих низкую производительность (малый выход целевого продукта, необходимость использования больших объемов для получения приемлемого количества ОКФ), 2) возможная фазовая неоднородность синтезированного продукта, содержащего наряду с ОКФ другие ФК, 3) достаточно длительное время проведения синтезов. Отмечают, что морфология получающихся кристаллов ОКФ очень сильно зависит от условий проведения реакции. Другая большая группа методов синтеза ОКФ основана на гидролизе таких малорастворимых фосфатов, как α -ТКФ или АФК (в слабощелочной среде), брушита или монетита (в слабокислой среде) [58]:

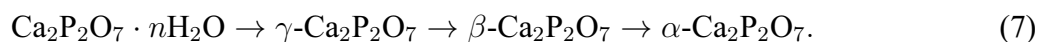
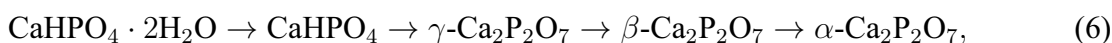


В данной группе методов наиболее широко применяется гидролиз α -ТКФ или смеси α -ТКФ с брушитом в соотношении 1:1:

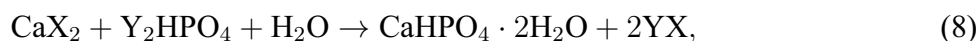


К недостатку данного способа можно отнести сложность получения чистого α -ТКФ, который необходим для реакции (его синтез требует температур порядка 1400°C). Кроме того, растворимость α -ТКФ хотя и больше чем, например, у ГА, но все-таки достаточно низкая, а это требует увеличения продолжительности процесса гидролиза. Гидролиз брушита или монетита обычно протекает быстрее, но велика вероятность образования ГА, если не контролировать pH при проведении реакции. Поэтому pH среды при проведении гидролиза обычно контролируют pH-статированием или используют буферные растворы (например, ацетатный буфер $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COONa}$) для поддержания заданного pH среды. Однако, сообщается о возможности проведения гидролиза и без контроля над реакцией среды, например гидролиз брушита в 0,5 М растворе ацетата натрия в течение нескольких суток или в присутствии солей дикарбоновых кислот.

Развитие регенеративного подхода в лечении костных дефектов вызвало интерес к различным фосфатам кальция, которые ранее исследовались скорее как природные минералы или паталогические образования в организме млекопитающих. К таким фосфатам кальция относят высокотемпературный пирофосфат кальция, гидратированный фосфат кальция, монетит, брушит — соединения, мольное соотношение Ca/P которых составляет 1. В качестве исходных компонентов для получения керамики используют порошки монетита CaHPO_4 , брушита $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, пирофосфата $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ в виде γ или β модификации, гидратированного пирофосфата $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n=2,4$). Гидратированные соединения преобразуются при нагревании в пирофосфат в соответствии со схемами, представленными ниже:



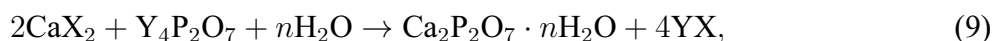
Синтез порошков ортофосфатов с мольным соотношением Ca/P=1, для получения керамики рассмотрен в ряде работ [59, 60]. Синтез по реакции (8) при соблюдении необходимого интервала pH=4-5 позволял получать продукт, содержащий брушит или смесь брушита и монетита, а также сопутствующий продукт реакции.



где $\text{X} = \text{NO}_3^-, \text{Cl}^-, \text{CH}_3\text{COO}^-$, а где $\text{Y} = \text{NH}_4^+, \text{K}^+, \text{Na}^+$.

Образование монетита возможно в случае осуществлении синтеза при повышенных температурах, порядка 70-90°C. При варьировании исходных пар прекурсоров (растворимых солей кальция и растворимых фосфатов) получаемые частицы имели характерную для брушита или монетита пластинчатую форму. В ряде случаев, при использовании ацетата кальция, в зоне реакции создавались условия для формирования фосфатно-ацетатного буфера, что приводило к появлению в составе продукта Ca-дефицитного гидроксиапатита [61].

Для химического синтеза порошка гидратированного пирофосфата кальция, может быть использована реакция (9):



где $\text{X} = \text{NO}_3, \text{Cl}, \text{CH}_3\text{COO}$, а где $\text{Y} = \text{NH}_4, \text{K}, \text{Na}$, а $n=2,4$.

Полученный осадок фильтруют, сушат, дезагрегируют. Подготовленный таким образом порошок, представляющий собой смесь гидратированного пирофосфата кальция $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (мольное соотношение Ca/P=1) и сопутствующего продукта реакции, может быть использован для подготовки шихты для получения керамического материала на основе пирофосфата кальция. Форма частиц гидратированного пирофосфата близка к изометричной [62, 63]. Альтернативная схема подготовки порошка включает термообработку порошка гидратированного пирофосфата кальция, содержащего сопутствующий продукт реакции. При проведении термообработки образуется γ -пирофосфат кальция ($\gamma\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$). Разложение присутствующих в порошке солей аммония и удаление воды из брушита способствуют дополнительному термически обусловленному измельчению неорганического порошка.

Одним из широко используемых приемов модификации свойств порошков фосфатов кальция (в смысле их резорбируемости) является химическая модификация, чаще всего применяемая к порошкам гидроксиапатита кальция. Замещения катионов или анионов на ионы с меньшим зарядом и/или большим радиусом, с большей энергией гидратации ведут к повышению растворимости. Карбонатгидроксиапатит А или В-типа с высокой степенью замещения обладает более высокой растворимостью по сравнению с обычным ГА [64].

При этом, как правило, замещение фосфат-ионов на карбонат ион облегчается при одновременном замещении иона кальция на ион натрия [65]. Замещение части фосфат-ионов на силикат-ионы также приводит к повышению растворимости, однако в меньшей степени, чем замещение фосфат ионов карбонат ионы [66]. Введение ионов цинка в структуру гидроксиапатита позволяет надеяться на снижение размеров отдельного кристаллита, однако растворимость оксида цинка в структуре гидроксиапатита невелика [67]. С целью придания антибактериальных свойств в структуру гидроксиапатита вводили ионы серебра [68]. Рассмотрено получение аморфного фосфата кальция при введении Mg в структуру ортофосфатов [69].

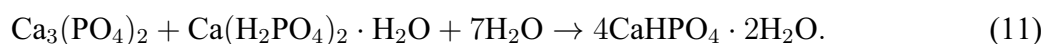
Высокодисперсные фосфаты кальция применяют в виде гранул или используют в качестве наполнителя полимерных матриц при создании композитов. Для получения гранул используют размол брикета ГА с последующим рассевом или метод окатывания в тефлоновом грануляторе тарельчатого типа [70]. В качестве брикета может быть использован спрессованный или обожженный материал на основе фосфатов кальция. В качестве связующего для брикетов, полученных прессованием используют водорастворимые полимеры в виде гидрогелей, в том числе биогенные (коллаген, желатин, кератин, альгинат натрия, эфиры целлюлозы, гепарин, хитозан) [71, 72, 73]. Оригинальным является метод приготовления гранул с использованием метода эмульсий при котором суспензия порошка в растворе желатина смешивается с растительным маслом [74]. Синтетические порошки различных фосфатов кальция могут быть использованы в качестве наполнителей для композиционных материалов с полимерной матрицей, например на основе хитозана [75] или коллагена. Порошковые материалы на основе силикатных стекол с высоким содержанием кальция рекомендованы для использования в качестве наполнителя для фото и химически отверждаемых стоматологических полимерных матриц [76].

Таким образом, разработку методов синтеза фосфатов кальция в высокодисперсном, активном состоянии, можно считать определяющим для развития технологии изготовления компактных материалов, таких как керамика, химически связанные материалы, композиты с полимерной матрицей и покрытия. Следует отметить, что приведенные выше частные аспекты поведения высокодисперсных фосфатов кальция укладываются в целостную концепцию физико-химической эволюции твердого вещества в наностоянии, разработанную И.В. Мелиховым [77] и описывающую жизненный цикл материала от зарождения кристаллов в растворе до дегградации в растворной среде организма.

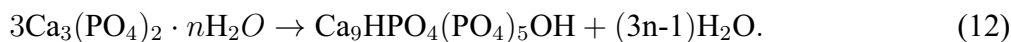
3. Вяжущие материалы (материалы реакционного связывания)

Одним из подходов, позволяющих сохранить высокие резорбционные характеристики дисперсных фосфатов кальция, является использование низкотемпературных технологий консолидации компактного материала, в частности, применение самосхватывающихся цементов. Кальцийфосфатные цементы (КФЦ) в зависимости от продуктов, образующихся в цементом камне, делят на апатитные КФЦ (основной продукт ГА, уравнение 10) и брушитные КФЦ (основной продукт брушит — $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, уравнение 11) [78, 79, 80].

Можно отметить два основных типа реакций, протекающих при формировании цементного камня. К первому типу относятся кислотно-основные взаимодействия, в ходе которых относительно «кислый» фосфат кальция (т.е. $\text{Ca/P} < 1.5$) реагирует с основным ($\text{Ca/P} > 1.67$):



К реакциям второго типа относят те, в которых исходный фосфат кальция и продукт имеют одинаковое мольное соотношение Са/Р. Такой реакцией является реакция преобразования аморфного фосфата кальция (АФК) в нестехиометрический ГА (реакция 12):



Образование цементного камня связано с образованием и ростом кристаллов и их взаимным перекрыванием. Следует обратить внимание на то, что в некоторых реакциях (например, реакция 11) принимает участие вода, в других же реакциях вода не участвует (например, реакция 10) или даже выделяется (реакция 12). Такие цементные системы, соответственно, считают гидравлическими и негидравлическими. Эта характеристика во многом определяет остаточную пористость и микроструктуру цементного камня.

КФЦ на основе ГА получен при соединении порошковой смеси гидроксида кальция и дигидрофосфата калия и затворяющей жидкости, представляющей собой раствор оксида магния в фосфорной кислоте [81]. Предложен цемент, содержащий в качестве реакционной порошковой смеси гидроксиапатит и трикальцийфосфат, а в качестве жидкости затворения использован раствор фосфата калия и магния в фосфорной кислоте [82] или раствор фосфатов кальция и магния в фосфорной кислоте [83] или раствор фосфата натрия и магния в фосфорной кислоте [84]. Предложен цемент, содержащий в качестве реакционной порошковой смеси ГА, брушит и ТКФ, а в качестве жидкости затворения использован раствор фосфата калия и магния в фосфорной кислоте [85]. Запатентованные рецептуры созданы с целью повышения прочностных свойств цементного камня.

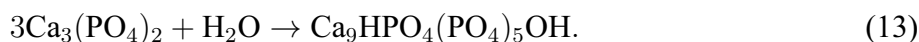
Обычно апатитовый КФЦ состоит из плохо закристаллизованного ГА; также в цементном камне можно обнаружить исходные вещества, не вступившие в реакцию. Уникальной особенностью твердеющего апатитового цемента является то, что силы, связывающие вновь образованные кристаллы ГА, очень слабы, поэтому отдельные кристаллы могут быть легко отделены от основной массы цементного камня, особенно после частичной деградации материала в организме. Для практического использования КФЦ (как, впрочем, и других цементных систем) огромное значение имеет реология цементной пасты, определяемая соотношением между жидкой и твердой фазами (ж/тв) в ней. С этой точки зрения апатитные цементы — «густые», хотя время их затвердевания (схватывания) — относительно велико. Многочисленные исследования в данной области посвящены уменьшению сроков схватывания апатитовых цементов. Растворимость апатитовых цементов в водных растворах близка к таковой для костной ткани. Апатитные КФЦ практически нерастворимы в растворах с нейтральным рН, однако их растворимость резко повышается с понижением рН. Способность к растворению является важной характеристикой резорбируемых костных имплантатов, т.к. они могут подвергаться контролируемой деградации специальными клетками (остеокластами). В отличие от апатитовых цементов брушитные — жидкие, поэтому они могут быть инъецированы (выдавлены через шприц в закрытый костный дефект, например, для заполнения полости) [86]. В противоположность апатитным, брушитные КФЦ схватываются очень быстро. «Кислые» значения рН, возникающие при контакте брушитных КФЦ с растворами, обуславливают их более высокую скорость резорбции в организме по сравнению с апатитовыми.

Слабые прочностные характеристики ограничивают область применения КФЦ заполнением тех дефектов, где кости не несут существенной нагрузки. Низкую прочность КФЦ обоснованно связывают со значительной остаточной микропористостью — фактором не первостепенной значимости в формировании их биосвойств. Стратегия удаления избыточной пористости активно разрабатывается для классических силикатных цементов. Но, к сожалению, технологические решения, предложенные для решения этой проблемы

в отношении классических цементов, нельзя напрямую перенести на системы типа КФЦ, предназначенные для медицинского использования. Тем не менее, сравнение силикатных и фосфатных материалов различного типа указывает на возможные резервы прочностных характеристик КФЦ.

Развивается также иной подход или иное видение получения компактных кальций-фосфатных биоматериалов, рассматриваемое как результат химического или реакционного связывания [87]. Низкая температура формирования структуры ГА-материалов позволяет достичь прочностных характеристик сопоставимых с характеристиками керамики аналогичного состава и плотности, за счет отсутствия термических напряжений. Близкой к развиваемому подходу является философия и практическое воплощение УХАКС-технологии (упрочнения за счет химической активации контактных связей), разработанная Ю.Е. Пивинским и примененная им для создания безобжиговых огнеупоров и керамобетонов в оксидных системах, содержащих SiO_2 [88].

Примером использования реакционного связывания для получения компактного материала является использование пасты на основе высокотемпературной α -ТКФ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, и воды [89]. В данной смеси протекает цементная гидролитическая реакция, приводящая к образованию нанодисперсного нестехиометрического ГА:



Приготовленная паста подвергается прессованию (или другому виду формования), при этом из пасты удаляется (отжимается при прессовании) избыточная вода. Для консолидации сформованный образец помещают в нагретую воду, что приводит к развитию указанной выше гидролитической реакции. Конечный материал представляет собой композит с прочностью на сжатие до 90 МПа, состоящий из непрореагировавшего ТКФ и продукта реакции ГА в соотношении, определяемом глубиной протекания гидролитической реакции. С точки зрения фазового состава материал подобен так называемой бифазной керамике ТКФ/ГА — материалу, часто используемому для изготовления резорбируемых имплантатов. С точки зрения микроструктуры описанный материал должен обладать улучшенной по сравнению с бифазной керамикой резорбцией и трещиностойкостью. Отметим, что подобная технология не требует сложного оборудования и при детально описанном протоколе может быть реализована непосредственно в медицинском учреждении силами персонала. При температурах консолидации 60-80°C происходит морфологический переход от кристаллов ГА в форме удлинённых пластин к игольчатым кристаллам и достигается максимум прочностных характеристик.

Развитие КФЦ и реакционно-связанных материалов на основе фосфатов кальция — наиболее бурно развивающееся направление, как в мире, так и в России, базируется на глубоком понимании особенностей химии фосфатов. Неоспоримым преимуществом данной группы материалов является возможность развития на их основе неинвазивных методов лечения дефектов костной ткани, а также возможность получать компактные объемные материалы с уникальными свойствами, обусловленными структурой получаемого при низкой температуре цементного камня. Отсутствие в большинстве технологических решений КФЦ высокотемпературной обработки делает возможным введение лекарственных препаратов, белков в состав твердеющих смесей, что ускоряет процесс восстановления костной ткани.

4. Керамические материалы

Керамические материалы на основе фосфатов кальция могут быть однофазными или многофазными, т.е. композиционными. Как и любые другие керамические материалы керамика на основе фосфатов кальция может быть получена в процессе обжига с

использованием твердофазного или жидкофазного механизма спекания. При реализации твердофазного механизма спекания возможно протекание взаимодействия в твердой фазе с образованием новой фазы. При реализации жидкофазного спекания возможно протекание гетерогенной реакции, сопровождающейся образованием новой фазы. В этих случаях считается, что материал получают при спекании, сопровождающемся реакцией.

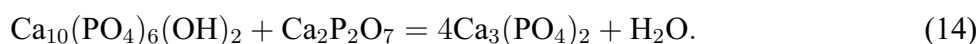
В кальцийфосфатном керамическом материале медицинского назначения возможно присутствие следующих фаз: ГА, ТКФ, пирофосфата кальция, полифосфата кальция. Дополнительное использование соединений натрия, калия, кремния с технологическими целями (снижение температуры обжига, повышение или снижение плотности) или с целью формирования фазового состава, включающего иные, кроме перечисленных фаз, приводит к формированию ренанитоподобных или ренанитных фаз (смешанные или двойные фосфаты натрия-кальция или калия-кальция) волластонита, аморфных фаз в системах $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$, $\text{K}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$; $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$, $\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$ и т.п.

Наиболее простой (прямой) путь получения однофазного материала на основе фосфатов кальция — это использовать однофазный порошок, являющийся прекурсором заданной фазы. При получении керамики на основе ГА из порошка гидроксиапатита кальция во время обжига в порошковой системе не наблюдается фазовых превращений, происходит лишь процесс спекания [90, 91]. То же самое имеет место при получении керамики на основе ТКФ, получаемой из порошка трикальцийфосфата или при получении керамики на основе ПФК из порошка пирофосфата кальция. Это не так в случае гидрофосфатов кальция. Тем не менее, путь получения однофазной керамики из гидратированных фосфатов кальция можно считать столь же простым, практически прямым. Такой подход может быть применен при получении керамики на основе ТКФ из Са-дефицитного гидроксиапатита [92] или с некоторыми оговорками для керамики на основе пирофосфата кальция из монетита, брушита [93, 94] или гидратированного пирофосфата кальция [20], т.е. из порошков соединений, мольное соотношение Са/Р которых соответствует мольному соотношению Са/Р однофазной керамики.

Сравнение условий спекания и микроструктур ГА и ТКФ указывает на меньшие скорости уплотнения и рекристаллизации последнего, что, по-видимому, связано с отсутствием атмосферы водяных паров, имманентно присущих ГА. В случае же ПФК, наличие очень крупного пирофосфатного аниона практически исключает возможность его твердофазной диффузии. Таким образом, склонность к спеканию падает в ряду ГА–ТКФ–ПФК.

Значительная часть работ, посвященных получению керамики на основе ГА, свидетельствует о том, что изготовление плотной керамики затруднено процессами агрегации порошков, полученных химическим синтезом. Как правило, достигается плотность керамики, которая не превышает 97% [95]. Керамика на основе гидроксиапатита с плотностью 99% была получена из синтетического порошка ГА, причем на стадии формования заготовки применяли гидростатическое обжатие [96, 97]. Плотность керамики на основе пирофосфата кальция из порошков брушита, монетита или пирофосфата, как следует из литературных данных, не превышает 85-87% при использовании метода полусухого прессования и обычного обжига на воздухе.

Однофазная керамика может быть получена и из двухкомпонентной шихты при создании условий для взаимодействия фаз, мольное соотношение Са/Р отличается от заданного в большую или меньшую сторону. Например, керамика на основе ТКФ может быть получена из порошковой смеси ПФК и ГА [98] в соответствии с реакцией:



Фазовый состав, отчасти характеризующийся мольным соотношением Са/Р, определяет такие свойства керамических кальцийфосфатных материалов как биорезорбируемость или биорезистивность, т.е. способность растворяться в воде, модельных жидкостях, среде организма или способность противостоять растворению и деградации. Использование двух- или многофазных материалов позволяет гибко сочетать предел и скорость биорезорбирования, растворения. Наиболее очевидным является путь создания двухфазной керамики с использованием в качестве исходной шихты порошковую смесь прямых фазовых прекурсоров. Такой подход может быть реализован при создании керамических композитов, состоящих из фаз (соединений), расположенных рядом на фазовой диаграмме. Например, так может быть изготовлен композит ГА/ТКФ [99], ТКФ/ПФК, ПФК /полифосфат кальция [100] или ГА/волластонит [101]. Двухфазная керамика (например, ТКФ/ПФК) может быть получена в случае использования шихты, компоненты которой могут взаимодействовать друг с другом, например, по реакции (14). При этом один из компонентов (ПФК) был взят в избытке [102]. Двухфазная керамика, содержащая фазы ГА и кальцита, получена из порошковой смеси, полученной в результате совместного осаждения указанных фаз при взаимодействии суспензии гидроксида кальция гидрокарбоната аммония и гидрофосфата аммония [103].

В случае кальцийфосфатных керамических материалов активно используется подход, в котором для получения двухфазного материала используют однофазный прекурсор, полученный методами «мягкой» химии. Так из порошка Са-дефицитного, низкокristаллического ГА получен керамический материал содержащий фазу ТКФ и стехиометрического ГА [104]. Если же подобную керамику обжигают при температурах, превышающих температуру фазового перехода ТКФ из β -формы в α -форму, то может быть получена как двухфазная, так и трехфазная керамика, содержащая после обжига ГА и β - и α -ТКФ [105]. Резорбируемый двухфазный керамический композит, содержащий фазы ПФК и ТКФ может быть получен из однофазного порошка октакальциевого фосфата [26]. Двухфазная керамика, содержащая фазу ТКФ и ренанита получена из порошка гидроксиапатита, содержащего сопутствующие продукты реакции ацетат натрия и гидроксид натрия [106]. Трехфазный керамический кальцийфосфатный материал может быть получен, например, по реакции (14), если степень ее протекания далека от 100%. В этом случае в конечном материале одновременно будут присутствовать фазы ГА, ТКФ и ПФК [93].

Исходная шихта для получения керамики помимо синтетического порошка фосфата кальция может содержать также и предварительно подготовленный порошок стекла. Так, например, была получена трехфазная керамика ГА/ТКФ/ПФК при использовании шихты, содержащей синтетический порошок ГА и порошок стекла, состав которой соответствовал низкотемпературной эвтектике в системе СаО-Р₂О₅ с мольным соотношением Са/Р близким 0,5 [107, 108].

При получении различных видов керамики, в том числе и кальцийфосфатной, широко применяются в качестве исходных порошковые смеси, содержащие добавки, способствующие протеканию спекания по жидкофазному механизму. Так, например, была изготовлена прочная керамика на основе КГА с использованием в качестве спекающей добавки карбоната калия [109, 110], а керамика на основе ГА была получена с использованием добавки ортофосфата натрия [111]. При спекании нанопорошков фосфатов кальция возникает проблема «сдерживания» их рекристаллизационной активности в интервале 400-700°С, которая препятствует нормальному уплотнению спекаемого тела, вследствие отделения движущихся межзеренных границ от пор [112]. Одним из подходов к временному сдерживанию активности порошков при относительно низких температурах в процессе обжига является использование специальных добавок, которые управляют процессами рекристаллизации

путем создания временных физических барьеров на пути движения межзеренных границ. К таким барьерам можно отнести равномерно распределенный слой хлорида кальция, проявляющего поверхностную активность по отношению к фосфатам кальция [113]. Аналогичным эффектом обладает тонкий слой углерода, формирующийся при обжиге керамики на основе порошков, синтезированных из ацетатов [104]. Подобные подходы способствуют получению плотной керамики с субмикронным размером зерен [114].

Таким образом, высокотехнологичные керамические материалы и керамические композиты на основе фосфатов кальция изготавливают из высокодисперсных активных, слабо агрегированных порошков, как правило, спеканием на воздухе, а при формулировке фазового и химического состава или выборе технологических добавок соблюдают принцип биосовместимости при заданных характеристиках резорбции.

5. Стеклокристаллические материалы

При изготовлении стеклокристаллических материалов достаточно часто сочетают два технологических подхода. Один из них присущ технологии стекла и включает варку (синтез) стекла, формование из него изделия, и последующую термообработку, вызывающую полную или частичную кристаллизацию аморфной фазы рассматриваемой системы. Другой подход базируется на идеологии получения изделий, присущей порошковым технологиям, и предполагает предварительное измельчение синтезированного стекла. Речь идет о получении ситаллов² по стекольной или по керамической технологиям. Как правило, одновременно решается задача получения пористой структуры такого материала.

Композиционный материал на основе смеси порошка нейтрального алюмоборосиликатного стекла и порошка гидроксиапатита [115, 116] получен методом вспенивания, благодаря порообразующей добавке CaCO_3 . В данном способе возможно использование стекол, содержащих оксид натрия и оксид фосфора, повышающих растворимость стеклянной матрицы. Аналогичный материал в качестве наполнителя может содержать наряду с гидроксиапатитом другие более растворимые фосфаты кальция, например, трикальцийфосфат [117]. Выбор в качестве системы для изготовления стекла $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ позволяет повысить растворимость и связанную с ней резорбируемость не только за счет использования более растворимого наполнителя, но и за счет образования ренанита и ренанитоподобных фаз в стеклянной матрице при кристаллизации стекла [118]. Спеканием стеклянных порошков в системе $\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5$, содержащие также оксиды TiO_2 , и ZrO_2 получены поликристаллические резорбируемые материалы, содержащие фазу пирофосфата кальция [119]. Сообщали о создании биологически совместимого стеклокерамического материала в системе $\text{Ca}(\text{PO}_4)_3\text{F}-\text{CaAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8$ [120]. Получен пористый материал на основе порошковой смеси, включающей гидроксиапатит и порошок стекла биовитрокерам в системе $\text{P}_2\text{O}_5-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{Na}_2\text{O}-\text{B}_2\text{O}_3-\text{CaF}_2$ [91].

Присутствие предварительно подготовленного порошка стекла в составе порошковой заготовки — удобный прием регулирования фазового состава материала после обжига, а также надежный технологический прием, позволяющий использовать жидкофазное спекание.

²Материалы, фазовый состав которых представлен аморфной фазой и равномерно распределенной в ней кристаллической фазой, в российской технологической школе называют ситаллами, соединяя в этом слове первую букву от слова «стекло» и окончание слова «кристалл».

6. Придание материалу пористой структуры

Подходы регенеративной медицины требуют использования или создания материалов не только обладающих биосовместимостью, биактивностью, заданным уровнем устойчивости или способности резорбироваться. Такие материалы должны обладать соответствующей микроструктурой, чтобы обеспечивать прорастание костной ткани в имплантат, сопровождающееся образованием сети кровеносных сосудов для подведения питательных веществ костным клеткам. Указанные свойства материала обычно называют остеокондуктивными. В настоящее время достигнут консенсус относительно требований к микроструктуре для реализации оптимальных свойств имплантата. Материал должен обладать бимодальной пористостью (с максимумами распределения пор по размерам при 1–10 мкм и 100–1000 мкм). Поры первой моды обеспечивают шероховатость поверхности, достаточную для эффективного прикрепления и распластывания костных клеток, крупные поры второй моды должны быть связными; именно они ответственны за проявление остеокондуктивных свойств. Минимальный размер пор обозначен как 100 мкм, а «окно», связывающее соседние поры не должно быть меньше 50 мкм.

Для получения материалов медицинского назначения с пористой структурой используют ряд подходов: метод выгорающих добавок, метод дублирования полимерной матрицы, метод вспенивания шликера [121]. При использовании в качестве исходных порошковых смесей, содержащих компоненты, склонные к формированию расплава, список можно расширить, добавив метод травления растворимой фазы, вспенивание вязкого стекольного расплава, использование смесей узко фракционированных порошков стекла, спекание стеклянных порошков в присутствии компонента, способного разлагаться с выделением газообразных продуктов, метод фазового разделения в золь-гель технологии стекла [122].

7. Фосфаты кальция для покрытий

Создание кальцийфосфатных, преимущественно на основе ГА, покрытий связано с необходимостью повышения биосовместимости имплантата, его сцепления с костной тканью, например при реконструкции или имплантации в стоматологии. Существуют различные методы получения покрытий на металле (титане и его сплавах) на основе фосфатов кальция: совместное испарение и конденсация CaO и P_2O_5 ; ионно-лучевое осаждение; плазменное напыление порошков, содержащих фосфаты кальция [123]; пульсирующая лазерная абляция [124], электрохимическое осаждение, микродуговое окисление [125]. Методом высокочастотного магнетронного напыления получены пленки толщиной до 1 мкм с использованием керамической мишени [126]. Стеклокристаллические покрытия на титане изготавливают нанесением суспензий [127] или с использованием золь-гель метода [128]. Рассмотрены составы и свойства стеклокристаллических покрытий на титане и сплавах [129].

8. Подходы к оценке функциональных свойств материалов медицинского назначения

Оценка функциональных свойств современных материалов для регенеративной медицины предполагает исследование химического и фазового состава, биологических свойств и, в меньшей степени, прочностных характеристик. Химический состав фосфатов кальция, характеризующийся мольным соотношением Ca/P , наличие примесей и фазовый состав исследуют различными методами, которые включают химический анализ и рентгенофазовый анализ, рентгенофлуоресцентный анализ, рентгеноспектральный микроанализ, эмиссионный спектральный анализ [130, 131].

Деградация фосфатного материала в организме является завершающим этапом его физико-химической эволюции; именно в это время он реализует свои основные функциональные свойства, которые описывают такой комплексной характеристикой как биоактивность. *Биоактивность* подразумевает способность материала быть интегрированным непосредственно в костную ткань. Следует выделить два значимых аспекта биоактивности:

а) *резорбция* - растворение материала в водной среде организма. Активную («быструю») фазу резорбции, протекающую при участии специализированных клеток — остеокластов, обычно моделируют растворением материала в кислой среде — ацетатном буфере (рН=4.5 – 5.5). Пассивную («медленную») фазу резорбцию, протекающую без участия клеток в слабощелочной среде межтканевой жидкости, моделируют растворением материала в трис-буфере (рН=7.4).

б) *минерализация костного матрикса*, состоящая в осаждении кристаллов ГА из пересыщенного раствора, омывающего материал. Этот процесс моделируют осаждением ГА на поверхность исследуемого материала из раствора SBF (от англ. Simulated Body Fluid — раствора, имитирующего солевой состав плазмы крови).

Могут быть реализованы два варианта растворения материалов в кислых средах — «статический», включающий в себя потенциометрическое измерение рСа по мере растворения материала в ацетатном буфере с рН = 4.5, и специально разработанный «динамический», когда к суспензиям порошков фосфатов кальция с постоянной скоростью добавлялись малые порции соляной кислоты и автоматически регистрировалось значение рН раствора. Оба метода дают согласующиеся между собой результатам.

Испытания в модельных средах являются достаточно традиционными, тем не менее, в последнее время отечественные и зарубежные исследователи, работающие в области неорганического материаловедения, все чаще включают, как необходимые, исследования цитотоксичности *in vitro*, а также исследования материалов *in vivo* с использованием мелких и крупных животных. Данные испытания необходимы для принятия решения о целесообразности применения разработанного материала в медицине.

9. Заключение

Медицинское неорганическое материаловедение в части кальцийфосфатных материалов в России развивается по нескольким направлениям, включающим разработку различных методов синтеза, создания композиционных керамических материалов и материалов химического связывания, создание покрытий и композитов с полимерной матрицей. Наряду с исследованием и разработкой биорезистивных материалов исследователи расширяют область исследований, включая биорезорбируемые материалы.

В развитии этих исследований большое значение имела объединяющая роль Всероссийского совещания «Биокерамика в медицине», которое впервые проходило в 2006 году и было организовано Институтом физико-химическим проблем керамических материалов. Затем дважды, в 2009 и 2011 Всероссийское совещание «Биокерамика в медицине» было организовано Институтом металлургии и материаловедения имени А.А. Байкова РАН.

Следует отметить, что большинство исследований российских ученых в области медицинского неорганического материаловедения последних лет имели государственную поддержку в форме грантов РФФИ или в форме государственных контрактов по ряду федеральных целевых программ³, что отмечено в публикациях, цитированных и использованных при подготовке данной статьи.

³ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007 - 2012 годы», а также ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы»

Авторы данного обзора всегда будут помнить, что инициатором развертывания исследований в данной области на Факультете наук о материалах и кафедре неорганической химии Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова был академик РАН Ю.Д. Третьяков. Его никогда не угасавший интерес к работам по кальцийфосфатным биоматериалам стимулировал расширение круга объектов исследований, а всемерная поддержка способствовала привлечению новых идей и молодого поколения исследователей. Успех этих работ был обусловлен и тем, что в своей основе они опирались на разработанные ранее Ю.Д. Третьяковым основополагающие принципы конструирования твердофазных материалов [132].

Авторы статьи благодарят за финансовую поддержку по грантам и государственным контрактам, в которых выполняли роль руководителей или ответственных исполнителей: гранты РФФИ 05-03-32768, 05-08-50256, 06-08-01112, 07-08-0576, 09-03-01078, 10-03-00866, 11-03-12179-офи-м-2011, 12-03-01025, 12-08-00681, 12-08-33125 мол_а_вед и 11-08-01015а, государственные контракты №П403 и №14.740.11.0277.

Литература

- [1] Vlasov A.S., Karabanova T.A. Ceramics and medicine (review). // *Glass and Ceramics*. — 1993. — V.50, №9-10. — P. 398–401. Translated from *Steklo i Keramika*. — 1993. — № 9-10 September-October. — P. 23–25.
- [2] Sarkisov P.D., Mikhailenko N.Yu. New inorganic materials for medicine. // *Russian Chemical Bulletin*. — 1997. — V. 46, № 2. — P. 232–239. Translated from *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya*. — 1997. — № 2 February. — P. 246–253.
- [3] Lukin E.S., Tarasova S.V., Korolev A.V. Application of ceramics based on aluminum oxide in medicine (a review). // *Glass and Ceramics*. — 2001. — V. 58, № 3-4. — P. 105-107. Translated from *Steklo i Keramika*. — 2001. — № 3 March. — P. 28–30.
- [4] Veresov, A.G., Putlyaev, V.I., Tret'yakov, Yu.D., Achievements in the Field of Calcium Phosphate Materials // *Ros. Khim. Zh.* — 2000. — V. 44, № 6. — P. 32–46.
- [5] Леонтьев В.К. Биологически активные кальцийфосфатсодержащие материалы для стоматологии. // *Стоматология*. — 1996. — 4-6.
- [6] Безруков В.М., Григорьян А.С. Гидроксиапатит как субстрат для костной пластики: теоретические и практические аспекты проблемы. // *Стоматология*. — 1996. — 7-12.
- [7] Орловский В.П., Суханова Г.Е., Ежова Ж.А., Родичева Г.В. Гидроксиапатитная биокерамика. // *Ж. Всес. хим. об-ва им. Д.И.Менделеева*. — 1991. — V. 36, № 10. — P.683–690.
- [8] Орловский В.П., Курдюмов С.Г., О.И. Сливка Синтез, свойства и применение гидроксиапатита кальция.// *Стоматология*. — 1996. — V. 75, № 5. — P. 68–73.
- [9] Sarkisov P.D., Mikhailenko N.Yu., Khavala V.M. Biological activity of glass- and sitall-based materials (Review). // *Glass and Ceramics*. — 1993. — V. 50, № 9-10. — P. 372–379. Translated from *Steklo i Keramika*. — 1993. — № 9–10 September-October. — P. 5–11.
- [10] Stroganova E.E., Mikhailenko N.Yu., Moroz O.A. Glass-based biomaterials: present and future (a review). *Glass and Ceramics*. — 2003. — V. 60, № 9-10. — P. 315–319. Translated from *Steklo i Keramika*. — 2003. — № 10 October. — P. 12–16.
- [11] Nikitin A.A., Zausova O.V., Titova N.V., Shapovalov A.B., Vlasova E.B. Popova L.A. Use of biocompatible calcium-phosphate glass ceramic BGC in surgical treatment of maxillary cysts. // *Glass and Ceramics*. — 2007. — V. 64, № 9-10. — P. 373–374. Translated from *Steklo i Keramika*. — 2007. — № 10 October. — P. 36–38.
- [12] Власова Е.Б., Никитин А.А., Стучилов В.А., Малыченко Н.В., Топилина Л.А., Калабухова Н.А. Применение гранулированных форм биокерамики БКС в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Вопросы оборонной техники, 2012, научно-технический сборник, серия 9, 17-23
- [13] Beletskii V.I., Mastryukova D.Sh., Vlasova E.B. Development of implant materials with a gradient porous structure for neurosurgery. // *Glass and Ceramics*. — 2003. — V. 60, № 9-10. — P. 270–273. Translated from *Steklo i Keramika*. — 2003. — № 9 September. — P. 18–20.
- [14] Власова Е.Б., Топилина Л.А., Кедров А.В. Использование имплантатов из набора НИС–НХР и биокерамики БКС при травматических повреждениях и заболеваниях позвоночника. Вопросы оборонной техники, 2012, научно-технический сборник, серия 9, 24-28.

- [15] Lukin E.S., Tarasova S.V., Popova N.A., Makarov N.A. Corundum Ceramics for Medical Purposes. // *Glass and Ceramics*. — 2003. — V. 60, № 1-2. — P. 26–29. Translated from *Steklo i Keramika*. — 2003. — № 1 January. — P. 29–32.
- [16] Putlyaev V.I., Safronova T.V. A new generation of calcium phosphate biomaterials: the role of phase and chemical compositions. // *Glass and Ceramics*. — 2006. — V. 63, № 3-4. — P. 99–102. Translated from *Steklo i Keramika*. — 2006. — № 3 March. — P. 30–33.
- [17] Способ получения керамического биодegradуемого материала на основе ренанита: пат. 2362538 Рос. Федерация: МПК А61К 6/033, А61L 27/12, Сафронова Т.В., Пуляев В.И., Стеклов М.Ю., Третьяков Ю.Д., заяв. и патентообл. МГУ имени М.В.Ломоносова, № 2007109482/15, Бюл. № 21, 27.07.2009, 5с.
- [18] Barinov S.M., Rustichelli F., Orlovskii V.P., Lodini A., Oscarsson S., Firstov S.A., Tumanov S.V., Millet P., Rosengren A. Influence of fluorapatite minor additions on behavior of hydroxyapatite ceramics // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. — 2004. — V.15, №3. — P. 291–296.
- [19] Safronova T.V., Secheiko P.A., Putlyaev V.I. Multiphase ceramics based on powders synthesized from sodium pyrophosphate and soluble calcium salts using mechanical activation. // *Glass and Ceramics*. — 2012. — V. 69, № 7-8. — P. 276–282. Translated from *Steklo i Keramika*. — 2012. — № 8 August. — P. 34–41.
- [20] Komlev V.S., Fadeeva I.V., Gurin A.N., Shvorneva L.I., Bakunova N.V., Barinov S.M. New Calcium Phosphate Cements Based on Tricalcium Phosphate. // *Doklady Chemistry*. — 2011. — 437, Part 1. — P. 75–78. Original Russian Text © V.S. Komlev, I.V. Fadeeva, A.N. Gurin, L.I. Shvorneva, N.V. Bakunova, S.M. Barinov // *Doklady Akademii Nauk*. — 2011. — V. 437, № 3. — P. 366–369.
- [21] Sinyayev V.A., Shustikova E.S., Griggs D., Dorofeev D.V. The nature of P-O bonds in the precipitated amorphous calcium phosphates and calcium magnesium phosphates glass. // *Physics and Chemistry*. — 2005. — V. 31, № 5. — P. 671–675. Original Russian Text Copyright © 2005 by Fizika i Khimiya Stekla, Sinyayev, Shustikova, Griggs, Dorofeev.
- [22] Shekhirev M.A., Safronova T.V., Putlayev V.I. Calcium pyrophosphate nanopowders for resorbable bioceramics preparation. // *Rare metals*. — 2009. — 28 Spec. Issue. — P. 531–534.
- [23] Sinyaev V.A., Shustikova E.S., Levchenko L.V., Sedunov A.A. Synthesis and Dehydration of Amorphous Calcium Phosphate. // *Inorganic Materials*. — 2001. — V. 37, № 6. — P. 619–622. Translated from *Neorganicheskie Materialy*. — 2001. — V. 37, № 6. — P. 735–738. Original Russian Text Copyright © 2001 by Sinyaev, Shustikova, Levchenko, Sedunov.
- [24] Sinyaev V.A., Levchenko L.V., Shustikova E.S., Karzhaubaeva R.A., Gaysina G.D. Precipitated calcium phosphatesilicates and their dehydration in air at room temperature. // *Russian Journal of Applied Chemistry*. — 2009. — V. 82, № 5. — P. 789–793. Original Russian Text © V.A. Sinyaev, L.V. Levchenko, E.S. Shustikova, R.A. Karzhaubaeva, G.D. Gaysina // *Zhurnal Prikladnoi Khimii*. — 2009. — V. 82, № 5. — P. 737–741.
- [25] Sinitsyna O.V., Veresov A.G., Kovaleva E.S. Kolenrko Yu.V., Putlyaev V.I., Tretyakov Yu.D. Synthesis of hydroxyapatite by hydrolysis of α -Ca₃(PO₄)₂. // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. — 2005. — V. 54, № 1. — P. 79–86. Published in Russian in *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya*. — 2005. — № 1 January. — P. 78–85.
- [26] Способ подготовки шихты для получения керамического биодegradуемого материала: пат. 2456253 Рос. Федерация: МПК С04В 35/447, А61L 27/12, В82В 3/00, Пуляев В.И., Сафронова Т.В., Кукуева Е.В., Третьяков Ю.Д., заяв. и патентообл. МГУ имени М.В.Ломоносова, № 2010 125759/03, Бюл. № 36, 27.11.2011, 14с.
- [27] Safronova T.V. Phase composition of ceramic based on calcium hydroxyapatite powders containing byproducts of the synthesis reaction. // *Glass and Ceramics*. — 2009. — V. 66, № 3-4. — P. 136–139. Translated from Сафронова Т.В. Фазовый состав керамики на основе порошков гидроксипатита кальция, содержащих сопутствующие продукты реакции синтеза // *Стекло и керамика (Steklo i Keramika)*. — 2009. — № 4 April. — P. 21–24.
- [28] Longinova N.M., Kozyreva N.A., Lipochkin S.V. Physicochemical properties of hydroxylapatite produced by precipitation. // *Glass and Ceramics*. — 2000. — V. 57, № 5-6. — P. 172–173. Translated from *Steklo i Keramika*. — 2000. — № 5 May. — P. 24–25.
- [29] Suvorova E.I., Polyak L.E., Komarov V.F., Melikhov I.V. Study of synthetic hydroxyapatite by the method of high-resolution transmission electron microscopy: morphology and growth direction. // *Crystallography Reports*. — 2000. — V. 45, № 5. — P. 857–861. Translated from *Kristallografiya*. — 2000. — V. 45, № 5. — P. 930–934.
- [30] Способ получения суспензии гидроксипатита: пат. 2122520 Рос. Федерация: МПК С01В25/32, Рудин В.Н., Комаров В.Ф., Мелихов И.В., Орлов А.Ю., Минаев В.В., Божевольнов В.Е., Зуев В.П., заяв. и патентообл. АОЗТ "Остим №9521322/25, Бюл. № 33, 27.11.98

- [31] Способ получения гидроксиапатита кальция: Пат. 1834836 СССР, МПК C01B25/32, Орловский В.П., Родичева Г.В., Ежова Ж.А., Суханова Г.Е., Коваль Е.М., Романова Н.М. № 5013838, 26.11.1991, 4 с.
- [32] Сафронова Т.В., Шехирев М.А., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д., Керамические материалы на основе гидроксилапатита, синтезированного из растворов различной концентрации исходных реагентов // Неорганические материалы. — 2007. — № 8. — С. 1005–1014.
- [33] Vlasov A.S., Ludanova O.V. Effect of the parameters of synthesis on the properties of hydroxyapatite. // Glass and Ceramics. — 1994. — V. 51, № 7-8. — P. 261–262. Translated from Steklo i Keramika. — 1994. — № 7-8 July-August. — P. 30-31.
- [34] Способ получения гидроксиапатита. В.А. Маликов, И.П. Смирнов, В.Е. Кузь, Н.М. Алешина, М.А. Логачева, Сычева В.Ю. Патент RU 2038293 26.06.1992.
- [35] Dorozhkin S.V. A Novel, Environmentally Friendly Process for the Fabrication of Calcium Phosphate Bioceramics. // Inorganic Materials. — 2008. — V. 44, № 2. — P. 207–210. Original Russian Text © S.V. Dorozhkin, 2008, published in Neorganicheskie Materialy. — 2008. — V. 44, № 2. — P. 253–256.
- [36] Способ получения тонкодисперсного однофазного гидроксилапатита: пат. 2165389 Рос. Федерация: МПК C01B25/32, Лонгинова Н.М., Козырева Н.А., Гаврилов Ю.В., Колосов В.А., Липочкин С.В., заяв. и патентообл. авторы, № 2000116482/12, 20.04.2001, 3 с., http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet.
- [37] Способ получения тонкодисперсного однофазного гидроксилапатита: пат. 2147290 Рос. Федерация: МПК C01B25/32, Лонгинова Н.М., Липочкин С.В., Козырева Н.А., Михайличенко А.И., заяв. и патентообл. авторы, № 99113485/12, 10.04.2000, 4 с., http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet.
- [38] Сафронова Т.В., Кузнецов А.В., Путляев В.И., Вересов А.Г., Иванов В.К. Керамика на основе гидроксиапатита, синтезированного из ацетата кальция и гидрофосфата натрия // Перспективные материалы. — 2008. — Спец. выпуск №6. — С. 96–99.
- [39] Афонько А.А., Кирилова С.А., Альмяшев В.И. Керамические и композиционные наноматериалы на основе ортофосфатов кальция. // Наносистемы: физика, химия, математика. — 2012. — V. 3, № 5. — P. 84–102.
- [40] Stepuk A.A., Veresov A.G., Putlyayev V.I., Tret'yakov Yu.D. The Influence of NO_3^- , CH_3COO^- , and Cl^- Ions on the Morphology of Calcium Hydroxyapatite Crystals. // Doklady Physical Chemistry. — 2007. — 412, Part 1. — P. 11–14. Original Russian Text © A.A. Stepuk, A.G. Veresov, V.I. Putlyayev, Yu.D. Tret'yakov // Doklady Akademii Nauk. — 2007. — V. 412, № 2. — P. 211–215.
- [41] Способ получения гидроксиапатита кальция. А.С. Дыкман, О.Е. Баталин, Г.Ф. Балханова, Т.М. Шатровская, Г.Н.Ягодина, Л.М. Александрова. Авторское свидетельство 710928. 25.01.1980.
- [42] Krut'ko V.K., Kulak A.I., Lesnikovich L.A., Trofimova I.V., Musskaya O.N., Zhavnerko G.K., Paribok I.V. Influence of the Dehydration Procedure on the Physicochemical Properties of Nanocrystalline Hydroxylapatite Xerogel. // Russian Journal of General Chemistry. — 2007. — V. 77, № 3. — P. 336–342. Original Russian Text © V.K. Krut'ko, A.I. Kulak, L.A. Lesnikovich, I.V. Trofimova, O.N. Musskaya, G.K. Zhavnerko, I.V. Paribok // Zhurnal Obshchei Khimii. — 2007. — V. 77, № 3. — P. 366–373.
- [43] Способ получения сорбента-гидроксиапатита. Ю.Л. Кацадзе, З.Д. Федорова, З.П. Глазкова и О.Г. Головина. Авторское свидетельство SU 1450852. 07.01.1987.
- [44] Способ получения нанокристаллического гидроксиапатита кальция: пат. 2362730 Рос. Федерация: МПК C01B25/32, B82B3/00, Сафронова Т.В., Путляев В.И., Сергеева А.И., Третьяков Ю.Д., заяв. и патентообл. МГУ имени М.В.Ломоносова, № 2007119298/15, Бюл. № 21, 27.07.2011, 6с.
- [45] Dorozhkin S.V. Solid-phase conversion of nonstoichiometric hydroxyapatite into two-phase calcium phosphate. // Russian Journal of Applied Chemistry. — 2002. — V. 75, № 12. — P. 1897-1902. Translated from Zhurnal Prikladnoi Khimii. — 2002. — V. 75, № 12. — P. 1937–1942.
- [46] Safronova T.V., Putlayev V.I., Belyakov A.V., Shekhirev M.A. Sintering of HAp precipitated from solutions containing ammonium nitrate and PVA // Degradation Process in Nanostructured Materials, edited by M. Chipara, O. Puglisi, R. Skomski, F.R. Jones, B.S. Hsiao (Mater. Res. Soc. Symp. Proc. 887, Warrendale, PA, 2006) # 0887-Q 06-10.
- [47] Ezhova Zh.A., Koval' E.M., Zakharov N.A., Kalinnikov V.T. Synthesis and Physicochemical Characterization of Carboxymethylcellulose-Containing Calcium Hydroxylapatite // Russian Journal of Inorganic Chemistry. — 2006. — V. 51, № 2. — P. 332–336. Original Russian Text © Zh.A. Ezhova, E.M. Koval', N.A. Zakharov, V.T. Kalinnikov // Zhurnal Neorganicheskoi Khimii. — 2006. — V. 51, № 2. — P. 375–379.
- [48] Способ получения порошка нанокристаллического гидроксиапатита кальция: пат. 2362731 Рос. Федерация: МПК C01B25/32, B82B3/00, Сафронова Т.В., Путляев В.И., Корнейчук С.А., Третьяков Ю.Д., заяв. и патентообл. МГУ имени М.В.Ломоносова, № 2007126162/15, Бюл. № 21, 27.07.2011, 8с.

- [49] Kuznetsov A.V., Fomin A.S., Veresov A.G., Putlyayev V.I., Fadeeva I.V., Barinov S.M. Hydroxyapatite of platelet morphology synthesized by ultrasonic precipitation from solution. // Russian Journal of Inorganic Chemistry. — 2008. — V. 53, 1, 1-5. Original Russian Text © A.V. Kuznetsov, A.S. Fomin, A.G. Veresov, V.I. Putlyayev, I.V. Fadeeva, S.M. Barinov // Zhurnal Neorganicheskoi Khimii. — 2008. — V. 53, № 1. — P. 5–10.
- [50] Чайкина М.В. Механохимический синтез апатитов и ортофосфатов. В книге Механохимический синтез в неорганической химии, под ред. Аввакумова Е.Г. — Новосибирск: Наука, 1991.
- [51] Способ получения порошка гидроксилapatита: пат. 2050317 Рос. Федерация: МПК C01B25/32, Шабатин В.П., Басченко Ю.В., Максимов П.В., Морозов В.А., заяв. и патентообл. авторы, № 5016313/26, 20.12.1995, 3 с.
- [52] Musskaya O.N., Kulak A.I., Krut'ko V.K., Lesnikovich L.A., Ulasevich S.A. Nanocomposite Biomaterials Based on Hydroxyapatite Xerogel // Glass Physics and Chemistry. — 2011. — V. 37, № 5. — P. 525–532. Original Russian Text © O.N. Musskaya, A.I. Kulak, V.K. Krut'ko, L.A. Lesnikovich, S.A. Ulasevich // Fizika i Khimiya Stekla. — 2011.
- [53] Вересов А.Г. Направленный синтез высокодисперсных материалов на основе гидроксилapatит. 2003, Автореферат дисс. к.х.н.
- [54] С.М. Баринов Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины // Успехи химии. — 2010. — V. 79, № 1. — P. 15–29.
- [55] А.Н. Гурин В.С. Комлев, И.В. Фадеева, С.М. Баринов Октакальций фосфат — прекурсор биологической минерализации, перспективный остеопластический материал // Стоматология. — 2010. — V. 4. — P. 65–72.
- [56] Barinov S.M., Komlev V.S. Osteoinductive Ceramic Materials for Bone Tissue Restoration: Octacalcium Phosphate (Review). // Inorganic Materials: Applied Research. — 2010. — V. 1, № 3. — P. 175–181. Original Russian Text © S.M. Barinov, V.S. Komlev // Materialovedenie. — 2009. — № 10. — P. 34–41.
- [57] Komlev V.S., Fadeeva I.V., Fomin A.S., Shvorneva L.I., Ferro D., Barinov S.M. Synthesis of Octacalcium Phosphate by Precipitation from Solution. // Doklady Chemistry. — 2010. — 432, Part 2. — P. 178–182. Original Russian Text © V.S. Komlev, I.V. Fadeeva, A.S. Fomin, L.I. Shvorneva, D. Ferro, S.M. Barinov // Doklady Akademii Nauk. — 2010. — V. 432, № 6. — P. 782–786.
- [58] Баринов С.М., Комлев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. — М.: Наука, 2005. — 204 с.
- [59] Корнейчук С.А., Сафронова Т.В., Путляев В.И., Вересов А.Г., Иванов В.К. Керамические резорбируемые материалы, содержащие двойные фосфаты калия кальция // Перспективные материалы. — 2008. — Спец. выпуск №6. — С. 91–95.
- [60] Ширяев М.А., Сафронова Т.В., Путляев В.И., Вересов А.Г., Досовицкий Е.А., Иванов В.К. Материалы на основе порошков фосфатов кальция, содержащих КСl // Перспективные материалы. — 2008. — Спец. выпуск №6. — С. 20–24.
- [61] Safronova T.V., Kuznetsov A.V., Korneychuk S.A., Putlayev V.I., Shekhirev M.A. Calcium phosphate powders synthesized from solutions with $[Ca^{2+}]/[PO_4^{3-}]=1$ for bioresorbable ceramics. // Cent. Eur. J. Chem. — 2009. — V. 7, № 2. — P. 184–191.
- [62] Способ получения активного к спеканию порошка пирофосфата кальция: пат. 2395450 Рос. Федерация: МПК C01B 25/42, Сафронова Т.В., Путляев В.И., Шехирев М.А., Третьяков Ю.Д. заяв. и патентообл. МГУ имени М.В.Ломоносова, №2008149275 Бюл. № 21, 27.07.2010
- [63] Корнейчук С.А. Биорезорбируемая керамика на основе пирофосфата кальция и двойных фосфатов кальция и щелочного металла. Тезисы секционных докладов, стендовых докладов и докладов участников конкурса научных работ молодых ученых. Роснанофорум, 06-08 октября 2009, www.rusnanotech09.rusnanoforum.ru
- [64] Kovaleva E.S., Veresov A.G., Soin A.V., Putlyayev V.I., Tret'yakov Yu.D. Comparative Analysis of the Bioactivity of Materials. // Journal of Surface Investigation. X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques. — 2007. — V. 1, № 6. — P. 683–686. Original Russian Text © E.S. Kovaleva, A.G. Veresov, A.V. Soin, V.I. Putlyayev, Yu.D. Tret'yakov Rentgenovskie, Sinkhrotronnye i Neitronnye Issledovaniya // Poverkhnost'. — 2007. — № 11. — P. 72–75.
- [65] Barinov S.M., Fadeeva I.V., Ferro D., Rau J.V., Nunziante Cesaro S., Komlev V.S., Fomin A.S. Stabilization of Carbonate Hydroxyapatite by Isomorphic Substitutions of Sodium for Calcium. // Russian Journal of Inorganic Chemistry. — 2008. — V. 53, № 2. — P. 164–168. Original Russian Text © S.M. Barinov, I.V. Fadeeva, D. Ferro, J.V. Rau, S. Nunziante Cesaro, V.S. Komlev, A.S. Fomin // Zhurnal Neorganicheskoi Khimii. — 2008. — V. 53, № 2. — P. 204–208.
- [66] Study of Materials Bioactivity with the Use of Model Media Kovaleva E.S., Kuznetsov A.V., Soin A.V., Veresov A.G., Putlyayev V.I., Tret'yakov Yu.D. // Doklady Chemistry. — 2005. — 405, Part 1. — P. 213–216. Translated

- from *Doklady Akademii Nauk.* — 2005. — V. 405, № 1. — P. 61–64. Original Russian Text Copyright © 2005 by Kovaleva, Kuznetsov, Soin, Veresov, Putlyayev, Tret'yakov.
- [67] Способ получения керамики на основе гидроксиапатита, содержащего оксид цинка: пат. 2372313 Рос. Федерация: МПК C04B 35/447, A61L 27/12, Сафронова Т.В., Путляев В.И., Шехирев М.А., Третьяков Ю.Д., заяв. и патентообл. МГУ имени М.В.Ломоносова, № 2007126163/03, Бюл. № 31, 10.11.2009, 9с.
- [68] Fadeeva I.V., Bakunova N.V., Komlev V.S., Medvecky L., Fomin A.S., Gurin A.N., Barinov S.M. Zinc- and Silver-Substituted Hydroxyapatite: Synthesis and Properties. // *Doklady Chemistry.* — 2012. — 442, Part 2. — P. 63–65. Original Russian Text © I.V. Fadeeva, N.V. Bakunova, V.S. Komlev, L. Medvecky, A.S. Fomin, A.N. Gurin, S.M. Barinov // *Doklady Akademii Nauk.* — 2012. — V. 442, № 6. — P. 780–783.
- [69] Sinyaev V.A., Shustikova E.S., Levchenko L.V., Tokseitova G.A., Griggs D. Nature and Thermal Behavior of Precipitated Calcium_Magnesium Phosphates. // *Russian Journal of Applied Chemistry.* — 2003. — V. 76, № 9. — P. 1375–1378. Translated from *Zhurnal Prikladnoi Khimii.* — 2003. — V. 76, № 9. — P. 1415–1418. Original Russian Text Copyright 2003 by Sinyaev, Shustikova, Levchenko, Tokseitova, Griggs.
- [70] Арсеньев П.А., Саратовская Н.В. Синтез и исследование материалов на основе гидроксиапатита кальция — 1996. — V. 75, № 5. — P. 74–79.
- [71] Способ получения микрогранул на основе гидроксилатапатита кальция: пат. 2235061 Рос. Федерация: МПК C01B25/32, Крылова Е.А., Крылов С.Е., Иванов А.А., заяв. и патентообл. Крылова Е.А., №20022128981/15, Бюл. №24 27.08.2004 5с.
- [72] Suvorova E.I., Klechkovskaya V.V., Komarov V.F., Severin A.V., Melikhov I.V.P. A. Buffat Electron Microscopy of Biomaterials Based on Hydroxyapatite. // *Crystallography Reports.* — 2006. — V. 51, № 5. — P. 881–887. Original Russian Text © Suvorova E.I., Klechkovskaya V.V., Komarov V.F., Severin A.V., Melikhov I.V., Buffat P.A. // *Kristallografiya.* — 2006. — V. 51, № 5. — P. 939–946.
- [73] Zyman Z., Glushko V., Filipenko V., Radchenko V., Mezentsev V. Nonstoichiometric hydroxyapatite granules for orthopaedic application. // *J. Mater. Sci.: Mater. in med.* — 2004. — V. 15. — P. 551–558.
- [74] Kubarev O.L., Komlev V.S., Barinov S.M., N.S. Sergeeva, Sviridova I.K., Kirsanova V.A., Akhmedova S.A., Solntsev K.A. Bioceramic Granules with Controlled Resorbability for Bone Tissue Therapy // *Doklady Chemistry.* — 2006. — V. 409, Part 1. — P. 124–127. Original Russian Text © O.L. Kubarev, V.S. Komlev, S.M. Barinov, N.S. Sergeeva, I.K. Sviridova, V.A. Kirsanova, S.A. Akhmedova, K.A. Solntsev // *Doklady Akademii Nauk.* — 2006. — V. 409, № 1. — P. 73–76.
- [75] Ezhova Zh.A., Koval E.M., Zakharov N.A., Kalinnikov V.T. Synthesis and physicochemical characterization of nanocrystalline chitosan containing calcium carbonate apatites. // *Russian Journal of Inorganic Chemistry.* — 2011. — V. 56, № 6. — P. 841–846. Original Russian Text © Zh.A. Ezhova, E.M. Koval, N.A. Zakharov, V.T. Kalinnikov // *Zhurnal Neorganicheskoi Khimii.* — 2011. — V. 56, № 6. — P. 899–904.
- [76] Moroz O.A., Stroganova E.E., Buchilin N.V. Solubility of finely dispersed powders of calcium-containing glasses in a water medium. calcium-silicate glasses. // *Glass and Ceramics.* — 2008. — V. 65, № 5-6. — P. 211–213. Translated from *Steklo i Keramika.* — 2008. — № 6 June. — P. 35–37.
- [77] Мелихов И.В. Физико-химическая эволюция твердого вещества. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — 309 с.
- [78] Лукина Ю.С., Сивков С.П., Зайцев В.В. Биоактивный минеральный цемент. Тезисы докладов XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, 25-30 сентября 2011 г., Том 3 Химия и технология материалов, включая наноматериалы, 126.
- [79] Сивков С. П., Лукина Ю. С. Синтез и исследование свойств инъекционных кальцийфосфатных брши-товых цементов. // *Техника и технология силикатов.* — 2010. — V. 17, № 4. — P. 10–16.
- [80] Lukina Yu.S., Svetskaya N.V. Biocomposite material based on dicalcium phosphate dehydrate. // *Glass and Ceramics.* — 2010. — V. 67, № 11-12. — P. 354–357. Translated from *Steklo i Keramika.* — 2010. — № 11 November. — P. 23–26.
- [81] Материал для замещения дефектов костной ткани: пат. 2281121 Рос. Федерация: МПК A61L 27/00, A61K 6/033, Баринов С.М., Смирнов В.В., Фадеева И.В., Комлев В.С., Кубарев О.Л. заяв. и патентообл. Институт физико-химических проблем керамических материалов РАН, №2004138285/15, Бюл. №22, 10.08.2006, 4 с.
- [82] Материал для заполнения костных челюстно-лицевых и стоматологических дефектов: пат. 2292865 Рос. Федерация: МПК A61K 6/033, Баринов С.М., Смирнов В.В., Фадеева И.В., Кубарев О.Л. заяв. и патентообл. Институт физико-химических проблем керамических материалов РАН, №2005113836/15, Бюл. №4, 10.02.2007, 4 с.

- [83] Материал для заполнения костных челюстно-лицевых и стоматологических дефектов: пат. 2292866 Рос. Федерация: МПК А61К 6/033, Баринов С.М., Смирнов В.В., Фадеева И.В., Кубарев О.Л. заяв. и патентообл. Институт физико-химических проблем керамических материалов РАН, №2005113838/15, Бюл. №4, 10.02.2007, 4 с.
- [84] Материал для заполнения костных челюстно-лицевых и стоматологических дефектов: пат. 2292868 Рос. Федерация: МПК А61К 6/033, Баринов С.М., Смирнов В.В., Фадеева И.В., Кубарев О.Л. заяв. и патентообл. Институт физико-химических проблем керамических материалов РАН, № 2005113841/15, Бюл. №4, 10.02.2007, 4 с.
- [85] Материал для заполнения костных челюстно-лицевых и стоматологических дефектов: пат. 2292867 Рос. Федерация: МПК А61К 6/033, Баринов С.М., Смирнов В.В., Фадеева И.В., Кубарев О.Л. заяв. и патентообл. Институт физико-химических проблем керамических материалов РАН, №2005113839/15, Бюл. №4, 10.02.2007, 5 с.
- [86] Лукина Ю.С. Инъекционный биорезорбируемый кальцийфосфатный цемент для ортопедии и травматологии автореферат. 2010, дисс. к.т.н.
- [87] Ларионов Д.С., Путляев В. И., Сафронова Т.В., Филиппов Я. Ю. «Низкотемпературные» методы получения кальцийфосфатных биоматериалов: цементы и реакционно-связанные композиты // Вестник РФФИ. — 2011. — V. 72, № 4. — P. 97–105.
- [88] Пивинский Ю. Е., Теоретические аспекты технологии керамики и огнеупоров. Избранные труды. Том 1. — СПб.: Стройиздат, 2003. — 544 с. илл.
- [89] Филиппов Я.Ю., Ларионов Д.С., Путляев В.И., Колягин Ю.Г., Георгиевский Д.В., Агахи К.А., Ковальков В.К., Соколов А.В. Кинетические особенности формирования реакционно-связанных фосфатных биоматериалов // Наносистемы: физика, химия, математика. — 2013. — V. 4, № 1. — С. Текущий номер.
- [90] Safronova T.V., Putlyaev V.I., Shekhirev M.A., Kuznetsov A.V. Disperse systems in calcium hydroxyapatite ceramics technology. // Glass and Ceramics. — 2007. — V. 64, № 1-2. — P. 22–26. Translated from Steklo i Keramika. — 2007. — № 1 January. — P. 21–25.
- [91] Skorokhod V.V., Solonin S.M. Dubok V.A., Kolomiets L.L., Katashinskii V.P., Shinkaruk A.V. Pressing and sintering of nanosized hydroxyapatite powders. // Powder Metallurgy and Metal Ceramics. — 2008. — V. 47, № 9-10. — P. 518–524.
- [92] Safronova T.V., Putlyaev V.I., Avramenko O.A., Shekhirev M.A., Veresov A.G. Ca-deficient hydroxyapatite powder for producing tricalcium phosphate based ceramics. // Glass and Ceramics. — 2011. — V. 68, № 1-2. — P. 28–32. Translated from Steklo i Keramika. — 2011. — № 1. — P. 27–31.
- [93] Safronova T.V., Putlyaev V.I., Shekhirev M.A., Kuznetsov A.V. Composite ceramic containing a bioresorbable phase. // Glass and Ceramics. — 2007. — V. 64, № 3-4. — P. 102-106. Translated from Steklo i Keramika. — 2007. — № 3 March. — P. 31–35.
- [94] Способ получения керамического биodeградируемого материала на основе пирофосфата кальция: пат. 2392006 Рос. Федерация: МПК А61L 27/02, А61L 27/12 А61L 27/32, Сафронова Т.В., Путляев В.И., Кузнецов А.В., Третьяков Ю.Д., заяв. и патентообл. МГУ имени М.В.Ломоносова, № 2008109947/15, Бюл. № 17, 20.06.2010, 6с.
- [95] Mal'kov M.A., Lipochnik S.V., Mosin Yu.M., Pimneva L.N. Medical ceramics based on hydroxyl-apatite. // Glass and Ceramics. — 1991. — V. 63, № 3-4. — P. 99-102. Translated from Steklo i Keramika. — 1991. — № 7 July. — P. 28–29.
- [96] Мешков Г.В. Комбинированное применение керамических имплантатов на основе гидроксипатита и фиксирующих приспособлений из титана при реконструктивных операциях черепно-лицевой области // Стоматология. — 1996. — V. 5. — С. 35–42.
- [97] Lukin E.S., Makarov N.A., Kozlov A.I., Popova N.A., Anufrieva E.V., Vartanyan M.A., Kozlov I.A., Safina M.N., Lemeshov D.O., Gorelik E.I. Oxide ceramics of the new generation and areas of application // Glass and Ceramics. — 2008. — V. 65, № 9-10. — P. 348-352. Translated from Steklo i Keramika. — 2008. — № 10 October. — P. 27–31.
- [98] Shekhirev M.A., Safronova T.V., Putlyaev V.I., Resorbable ceramic composites based on calcium phosphate. International Conference on Sintering September 7-11, 2009, Kiev, Ukraine, 89
- [99] Skorokhod V.V., Solonin S.M., Dubok V.A., Kolomiets L.L., Permyakova T.V., Shinkaruk A.V. Pressing and sintering of binary mixtures based on nanosized hydroxyapatite. // Powder Metallurgy and Metal Ceramics. — 2011. — V. 49, № 9-10. — P. 588–593. Translated from Poroshkovaya Metallurgiya. — 2010. — V. 49, 9-10 (475). — P. 119–125.

- [100] Корнейчук С.А. Сафронова Т.В. Путляев В.И. Лукина Ю.С. Сивков С.П. Зайцев В.В. Резорбируемые керамические материалы на основе пирофосфата кальция и полифосфатов кальция // Сборник тезисов Второго Всероссийского совещания «Биоматериалы в медицине», 02 декабря 2011.
- [101] Shumkova V.V. V.M. Pogrebenkov, Karlov A.V., Kozik V.V., Vereshchagin V.I. Hydroxyapatite-wollastonite bioceramics. // *Glass and Ceramics*.—2000.— V. 57, № 9-10.— P. 350–353. Translated from *Steklo i Keramika*.—2000.— № 10 October.— P. 18–20.
- [102] Способ получения керамического биodeградируемого материала, состоящего из пирофосфата кальция и трикальцийфосфата: пат. 2 391 316 Рос. Федерация: МПК C04B 35/447, A61L 27/12, Сафронова Т.В., Путляев В.И., Шехирев М.А., Третьяков Ю.Д., заяв. и патентообл. МГУ имени М.В.Ломоносова, № 2008152281/03, Бюл. № 16, 20.06.2010, 7с.
- [103] Gol'dberg M.A., Smirnov V.V., Kutsev S.V., Shibaeva T.V., Shvorneva L.I., Sergeeva N.S., Sviridova I.K., Barinov S.M. Hydroxyapatite-Calcium Carbonate Ceramic Composite Materials *Inorganic Materials*.—2010.— V. 46, № 11.— P. 1269–1273. Original Russian Text © M.A. Gol'dberg, V.V. Smirnov, S.V. Kutsev, T.V. Shibaeva, L.I. Shvorneva, N.S. Sergeeva, I.K. Sviridova, S.M. Barinov // *Neorganicheskie Materialy*.—2010.— V. 46, № 11.— P. 1397–1402.
- [104] Сафронова Т.В., Путляев В.И., Казакова Г.К., Корнейчук С.А. Двухфазная Керамика в системе CaO-P₂O₅ на основе порошка, синтезированного из ацетата кальция и гидрофосфата аммония // *Стекло и керамика*.—2012.— №12.— С. 28–34.
- [105] Kubarev O.L., Komlev V.S., Barinov S.M. Bioactive ceramic composite materials in hydroxyapatite-tricalcium phosphate system. // *Inorganic Materials: Applied Research*.—2010.— V. 1, № 3.— P. 182–187. Original Russian Text © O.L. Kubarev, V.S. Komlev, S.M. Barinov // *Materialovedenie*.—2010.— № 2.— P. 28–33.
- [106] Способ получения керамического биodeградируемого материала на основе фосфатов кальция и натрия: пат. 2372891 Рос. Федерация: МПК A61K 6/033, A61K 33/42, A61L 27/12, Сафронова Т.В., Путляев В.И., Кузнецов А.В., Третьяков Ю.Д., заяв. и патентообл. МГУ имени М.В.Ломоносова, № 2007129819/15, Бюл. № 32, 20.11.2009, 7с.
- [107] Safina M.N., Safronova T.V., Lukin E.S. Calcium phosphate based ceramic with a resorbable phase and low sintering temperature // *Glass and Ceramics*.—2007.— V. 64, № 7-8.— P. 238–243. Translated from *Steklo i Keramika*.—2007.— № 7 July.— P. 19–24.
- [108] Гарелик Е.И., Лукин Е.С., Муравьев Э.Н., Сабурин И.Н., Сафина М.Н., Сафронова Т.В., Кондратьев С.Н., Орлов А.А. Биоактивная высокопористая керамика на основе гидроксиапатита и ее применение для пластики кости. Сб. тр. междунар. науч. конф. «Фундаментальные основы инженерных наук», Т. 1 — М.-Тамбов: Изд-во Р.В. Першина, 2006. — 298 с, С. 166-170.
- [109] Шихта для карбонат гидроксиапатитовой керамики: пат 2280017 Рос. Федерация: МПК C04B 35/447, A61L 27/12, A61K 6/033, Баринов С.М., Смирнов В.В., Фадеева И.В., Комлев В.С., Бибииков Ю.С. заяв. и патентообл. Институт физико-химических проблем керамических материалов РАН, №2004138284/03, Бюл. №20, 20.07.2006, 4 с.
- [110] Бибииков В.Ю. Формирование микроструктуры и свойств карбонатгидроксиапатитовой керамики. 2006, автореферат к.т.н.
- [111] Fateeva L.V., Golovkov Yu.I., Tumanov S.V., Barinov S.M., Shemyakina A.N., Orlovskii V.P., Rustikelli F., Oskarsson S. Effect of sodium phosphate on sintering of hydroxyapatite ceramics // *Refractories and Industrial Ceramics*.—2001.— V. 42, № 1-2.— P. 3-8. Translated from *Ogneupory i Tekhnicheskaya Keramika*.—2001.— № 1 January.— P. 4–10.
- [112] Bakunova N.B., Barinov S.M., Ievlev V.M., Komlev V.S., Titov D.D. Effect of thermal treatment on sintering and strength of ceramics from hydroxyapatite nanopowders. // *Inorganic Materials: Applied Research*.—2011.— V. 2, № 4.— P. 377–380. Original Russian Text © N.B. Bakunova, S.M. Barinov, V.M. Ievlev, V.S. Komlev, D.D. Titov // *Materialovedenie*—2010.— № 12.— P. 11–15.
- [113] Safronova T.V., Putlyayev V.I., Shekhirev M.A., Kuznetsov A.V., Tretyakov Yu.D., Belyakov A.V. Densification additives for hydroxyapatite ceramics // *Journal of European Ceramic Society*.—2009.— V. 29.— P. 1925–1932.
- [114] Сафронова Т.В., Третьяков Ю.Д., Путляев В.И., Шехирев М.А., Кузнецов А.В. Нанокерамика на основе гидроксиапатита // *Конструкции из композиционных материалов*.—2007.— 1.— P. 22-31.
- [115] Биоактивный микропористый материал для костной хирургии и способ его изготовления: пат. 2053737 Рос. Федерация: МПК A61F2/28, A61L27/00, Белецкий Б.И., Власова Е.Б. заяв. и патентообл. авторы, № 93050910/14, 10.02.1996 http://www1.fips.ru/fips_serv1/fips_servlet
- [116] Malysheva A.Yu., Beletskii B.I., Vlasova E.B. Structure and properties of composite materials for medical application // *Glass and Ceramics*.—2001.— V. 58, № 1-2.— P. 66–69. Translated from *Steklo i Keramika*.—2001.— № 2 February.— P. 28–31.

- [117] Набор биосовместимых апатито-силикатных заготовок имплантатов для восстановительной и заместительной челюстно-лицевой хирургии: пат. 2074672 Рос. Федерация: МПК C01B25/32, B82B3/00, Белецкий Б.И., Никитин А.А., Копылов Ю.Б., Власова Е.Б. и др. заяв. и патентообл. № заявки, Бюл. № , 10.03.1997, с.
- [118] Белецкий Б.И., Свентская Н.В. Кремнеземсодержащие стекла и имплантационные материалы на основе фосфатов кальция. // Техника и технология силикатов. — 2008. — V. 15, № 3. — P. 27–32.
- [119] Buchilin N.V., Stroganova E.E Sintered glassceramic materials based on calcium-phosphate glasses // Glass and Ceramics. — 2008. — V. 65, № 7-8. — P. 256–259. Translated from Steklo i Keramika. — 2008. — № 8 August. — P. 8–11.
- [120] Абдуллаев Ш.Ю. Стеклокристаллические апатитсодержащие материалы медицинского назначения // Стоматология. — 1996. — V. 75, № 5. — P. 57–58.
- [121] Belyakov A.V., Lukin E.S., Safronova T.V., Safina M.N., Putlyayev V.I Porous materials made from calcium phosphates (review) // Glass and Ceramics. — 2008. — V. 65, № 9-10. — P. 337–339. Translated from Steklo i Keramika. — 2008. — № 10 October. — P. 17–19.
- [122] Sarkisov P.D. Stroganova E.E., Mikhailenko N.Yu., Buchilin N.V. Glass-based porous materials // Glass and Ceramics. — 2008. — V. 65, № 9–10. — P. 333–336. Translated from Steklo i Keramika. — 2008. — № 10 October. — P. 13–16.
- [123] Shmeleva I.N., Mikhailenko N.Yu., Batrak I.K. Plasma sputtering of bioactive coatings on medical implants and endoprostheses // Glass and Ceramics. — 1997. — V. 54, № 1-2. — P. 25–27. Translated from Steklo i Keramika. — № 1 January. — P. 25–27.
- [124] Antonov, E.N., Bagratashvili, V.N., Ball, M., et al., Influence of target density on properties of laser deposited calcium phosphate coatings // Key Eng. Mater. — 2001. — (192-195). — 107-110.
- [125] Sagymbaev E.E., Bushnev L.S., Kolobov Yu.R., Karlov A.V. Mechanism of formation of structure and phase composition in coatings produced by microarc oxidation on titanium alloys // Russian Physics Journal. — 2000. — V. 43, № 6. — P. 505–508. Translated from Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Fizika. — 2000. — № 6 June. — P. 72–76.
- [126] Barinov S.M., Belonogov E.K., Ievlev V.M., Kostyuchenko A.V., Putlyayev V.I., Tret'yakov Yu.D., Smirnov V.V., Fadeeva I.V. Synthesis of dense nanocrystalline hydroxyapatite films // Doklady physical chemistry. — 2007. — 412, Part 1. — P. 15–18. Original Russian Text © S.M. Barinov, E.K. Belonogov, V.M. Ievlev, A.V. Kostyuchenko, V.I. Putlyayev, Yu.D. Tret'yakov, V.V. Smirnov, I.V. Fadeeva // Doklady Akademii Nauk. — 2007. — V. 412, № 3. — P. 347–350.
- [127] Vlasov A.S., Ludanova O.V. Biocompatible glass ceramic coatings For titanium alloys (review) // Glass and Ceramics. — 1995. — V. 37, № 3-4. — P. 99–101. Translated from Steklo i Keramika. — 1995. — № 4 April. — P. 22–24.
- [128] Petrovskaya T.S., Borilo L.P. Production of $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-(Na}_2\text{O)}$ structured films // Glass and Ceramics. — 2012. — V. 69, № 1-2. Translated from Steklo i Keramika. — 2012. — № 1 January. — P. 25–29.
- [129] Petrovskaya T.S. Silicophosphate glasses as a component of bioactive coatings // Glass and Ceramics. — 2002. — V. 59, № 11-12. — P. 420-423. Translated from Steklo i Keramika. — 2002. — № 12 December. — P. 34–37.
- [130] Garbuz V.V., Dubok V.A., Kravchenko L.F., Kurochkin V.D., Ul'yanchikh N.V., Kornilova V.I. Analysis of the chemical composition of a bioceramic based on hydroxyapatite and tricalcium phosphate Powder Metallurgy and Metal Ceramics. — 1998. — V. 37, № 3-4. — P. 193–195. Translated from Poroshkovaya Metallurgiya. — 1998. — V. 400, № 3-4 March-April. — P. 74-76.
- [131] Климашина Е.С. Синтез, структура и свойства карбонатзамещенных гидроксипатитов для создания резорбируемых биоматериалов. 2011, автореферат к.х.н.
- [132] Ю.Д. Третьяков, В.И. Путляев. Введение в химию твердофазных материалов. — М.: Изд-во Моск. ун-та: Наука, 2006. — 400 с. Классический университетский учебник.

**INORGANIC MATERIALS SCIENCE FOR MEDICINE IN RUSSIA:
MATERIALS BASED ON CALCIUM PHOSPHATES**

T. V. Safronova, V. I. Putlyayev

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The review describes the state of the art of materials science for biology and medicine focusing on calcium phosphate materials.