

**ФАЗОВЫЙ СОСТАВ И БИОСОВМЕСТИМОСТЬ
КАЛЬЦИЙФОСФАТНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ТИТАНЕ,
ОБОГАЩЕННЫХ ГИДРОКСИАПАТИТОМ**

А.Е. Дорошенко¹, В.К. Крутько¹, О.Н. Мусская¹, А.И. Довнар², О.Б. Островская²,
Е.М. Дорошенко², А.И. Кулак¹

¹Государственное научное учреждение «Институт общей и неорганической химии
Национальной академии наук Беларуси»
220012, Республика Беларусь, Минск, Сурганова, 9/1

²Государственное научное учреждение «Гродненский государственный медицинский
университет»
230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80
doroshenko@igic.bas-net.by

DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.708

Аннотация: Электрохимическим осаждением на титановых пластинах при комнатной температуре, pH 5, постоянной плотности тока 30 мА/см², из суспензионного электролита CaCO₃/Ca(H₂PO₄)₂ получены кальцийфосфатные покрытия, содержащие брушит, кальцит и апатит. Биомиметическим методом, путем выдерживания покрытий в концентрированном модельном растворе Simulated Body Fluid, нанесен слой аморфизированного апатита. В результате термообработки при 800°C апатит кристаллизовался в гидроксиапатит, кальцит разлагался до оксида кальция, а титан покрывался слоем оксида титана (IV). Доклинические исследования *in vivo* на крысах в течение 3 месяцев показали повышенную остеоинтеграцию пластин с кальцийфосфатными покрытиями по сравнению с титаном без покрытия. Титановые имплантаты с кальцийфосфатными покрытиями обогащенными гидроксиапатитом перспективны для использования в нейрохирургии, стоматологии, ортопедии за счет отсутствия воспалительных реакций со стороны организма и повышенной остеоинтегрции.

Ключевые слова: кальцийфосфатные покрытия, брушит, кальцит, модельный раствор SBF, аморфизированный апатит, гидроксиапатит.

1. Введение

Наиболее распространенными металлическими биоматериалами для получения имплантатов замещающих плотную костную ткань являются титан и его сплавы, которые обладают подходящими механическими свойствами, гипоаллергенностью и биостабильностью [1]. Адгезия имплантата к кости [2] характеризуется микроструктурой поверхности, а биологические свойства определяются химическим составом и коррозионной стойкостью [3, 4]. Биологическая среда может вызывать коррозию металлических имплантатов, приводя к воспалению и аллергическим реакциям [5, 6]. В биологических условиях титановые материалы самопроизвольно вступают в реакцию пассивации, образуя тонкий слой толщиной в несколько нанометров оксида титана TiO₂ – полупроводника с высокой коррозионной стойкостью, обусловленной низкой плотностью доноров электронов [7, 8]. Однако после имплантации

между металлом и живой костью не образуется переходного слоя, поэтому сплавы на основе титана относят к биоинертным материалам [9]. По этой причине металлические имплантаты покрывают слоем кальцийфосфатов (КФ) для повышения биоактивности, адгезии к кости и остеоинтеграции [10-14]. Наиболее используемым коммерчески доступным методом нанесения КФ в настоящее время является плазменное напыление [15]. Покрытия, полученные данным методом, в некоторых случаях неоднородны по морфологии и кристалличности, а высокие температуры вызывают частичное разложение КФ и образование нестехиометрических соединений [16].

Электрохимический метод позволяет осуществлять низкотемпературное осаждение и формировать кристаллические КФ покрытия с низкими остаточными напряжениями [17, 18] в том числе на подложках сложной формы [19]. Свойства покрытий зависят от условий электроосаждения: состава, концентрации и pH электролита, приложенного напряжения и плотности тока. Осаждение из водных растворов позволяет формировать следующие КФ фазы: брусит $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ ($Ca/P=1,00$); октакальцийфосфат $Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$ (ОКФ, $Ca/P=1,33$); аморфный фосфат кальция $Ca_9(PO_4)_6 \cdot nH_2O$ (АФК, $Ca/P=1,50$). Данные фазы осаждаются из раствора, после термообработки кристаллизуются в гидроксиапатит $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (ГА, $Ca/P=1,67$) и трикальцийфосфат $Ca_3(PO_4)_2$ (ТКФ, $Ca/P=1,50$) или их смесь [20, 21].

Цель работы – разработать способ получения КФ покрытий на титановых имплантатах, обогащенных ГА, с использованием методов электрохимического и биомиметического осаждения с последующей кристаллизацией аморфных фаз; исследовать физико-химические свойства полученных покрытий и местные реакции в области имплантации.

2. Материалы и методы

Титановые пластины марки ВТ–6 (НП ООО «Медбиотех») размером 5×10 мм с двумя отверстиями диаметром 1,5 мм предварительно механически очищали, подвергали химическому травлению в 50% фтороводородной кислоте (о.с.ч., ООО «Меркурий»), многократно промывали дистиллированной водой, обезжировали 96% этиловым спиртом. Подготовленные титановые пластины представляли собой электроды и подложки для нанесения КФ покрытий. Электрохимическое осаждение проводили в двухэлектродной ячейке при постоянной плотности тока 20-40 мА/см², времени осаждения 5 минут и комнатной температуре из суспензионного электролита $CaCO_3/Ca(HPO_4)_2$ (ч.д.а., База №1 химреактивов / р.а., Sigma Aldrich) при соотношении $Ca/P=1,67$ и

pH=5 [22]. Электроосаждение проводили с использованием системы электрофореза CONSORT NV EV 202 (Бельгия). Модельную среду Simulated Body Fluid, концентрированную в 3 раза (SBF×3) с pH 7,32 для нанесения биомиметического апатитового слоя готовили согласно методике [23]. Титановые пластины с КФ покрытиями погружали в раствор SBF×3 в пластиковой посуде и выдерживали при 37°C в течение 1-7 суток, промывали дистиллированной водой и высушивали на воздухе при 20°C. Для кристаллизации рентгеноаморфных КФ пластины с покрытием термообработывали при 800°C в течение 5 часов.

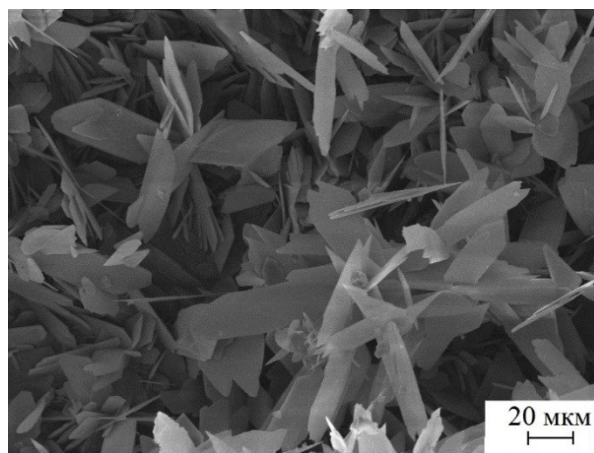
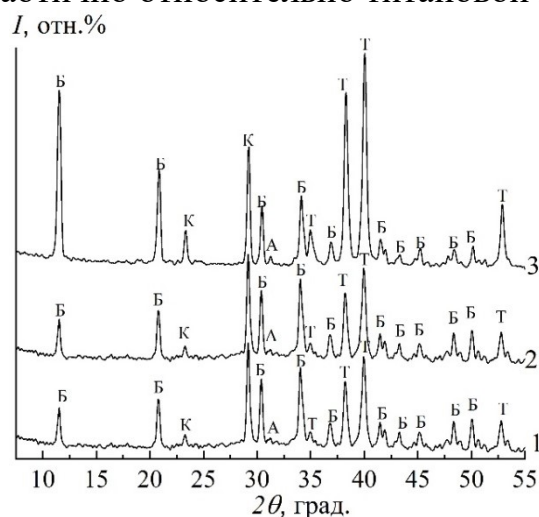
Фазовый состав КФ покрытий изучали методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометре ADVANCE D8 (Bruker, Германия) при CuK_{α} =0,15405 нм с использованием базы данных ICDD PDF-2 [24]. Сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) проводили на микроскопе LEO 1420 (Carl Zeiss, Германия), на поверхность образцов напыляли золото на установке K550X (Emitech, Англия).

Доклинические исследования выполняли на базе УО «Гродненский государственный медицинский университет» в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (от 18.03.1986 г.) Исследование проводили на 10 белых беспородных крысах мужского пола весом 100 ± 30 г (возраст животных 55 суток). Оперативные вмешательства проводили с соблюдением правил асептики и антисептики. Титановый имплантат помещали на лобную и теменную кость, середина которого совпадала с сагиттальным швом. Животных выводили из эксперимента через 3 месяца после операции, введением анестетиков с последующей декапитацией. Вырезали фрагмент свода черепа, включающий теменные кости с прилежащими участками лобной и межтеменной костей. Для гистологического исследования образцы фиксировали в 10% формалине на протяжении 7 суток, после чего костный фрагмент декальцинировали в 5% растворе Трилона-Б в течение 14 суток. Ткани обезвоживали и заливали парафином по общепринятой методике [25]. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микропрепараты изучали с использованием микроскопа Leica DM6 (Германия) и фотокамеры Leica DFC295.

3. Результаты и обсуждение

Предварительная обработка поверхности титановых пластин необходима для удаления оксидной пленки и увеличения шероховатости поверхности. В ходе электрохимического осаждения в ячейке за счет образования OH^- ионов происходит локальное повышение значения pH в прикатодной области. Поскольку растворимость КФ зависит от

кислотности среды, повышение рН приводит к образованию частиц КФ на поверхности титана. В суспензионном электролите электрохимический синтез протекал интенсивно и сопровождался выделением углекислого газа с образованием значительного количества мелкодисперсного осадка в объеме электрохимической ячейки [26]. В ходе электрохимического осаждения при плотности тока 20-40 мА/см² из суспензионного электролита $CaCO_3/Ca(HPO_4)_2$ при рН=5 на поверхности титанового катода получены композитные КФ покрытия, состоящие из брушита, кальцита и апатита (см. рис. 1 а). Увеличение плотности тока до 40 мА/см² приводит к интенсификации процесса электролиза воды и разрыхлению образующегося покрытия выделившимся на катоде водородом. При 30 мА/см² в течение 5 минут достигается оптимальная однородность покрытия. Методом СЭМ установлено, что электроосажденные КФ покрытия состоят из тонких пластинчатых кристаллов брушита размером 20-40 мкм и кристаллов неправильной формы кальцита, ориентированных хаотично относительно титановой подложки (см. рис. 1 б).



а

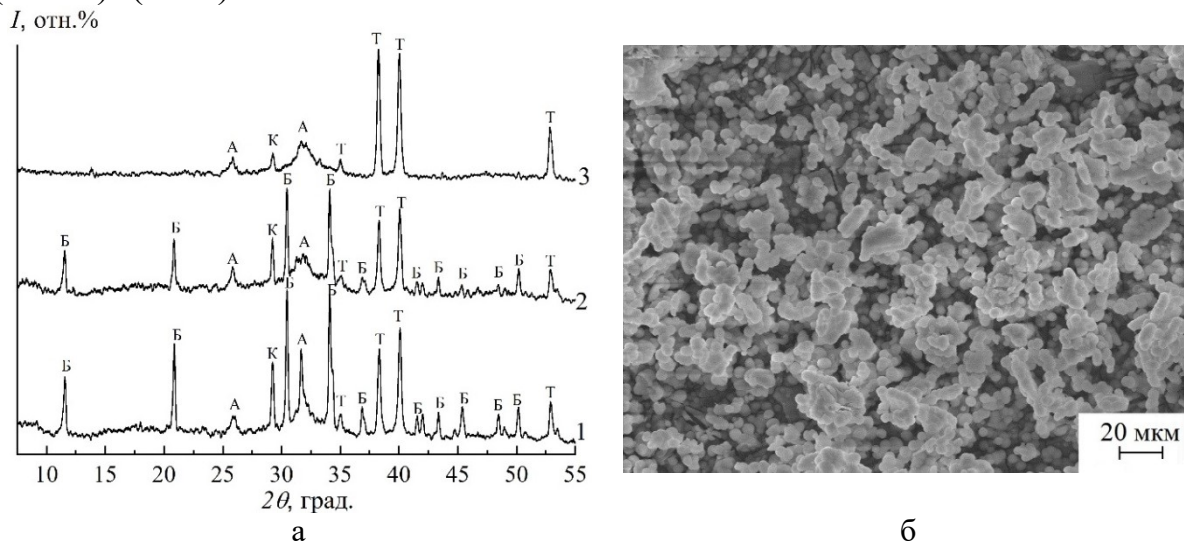
б

(мА/см²): 1 – 20; 2 – 30; 3– 40

Рис. 1. РФА (а) электроосажденных КФ покрытий; здесь Т– титан, Б – брушит, К – кальцит, А – апатит; СЭМ (б) изображение КФ покрытия, электроосажденного при 30 мА/см².

Биомиметический апатит наносили путем выдерживания электрохимическиосажденных КФ покрытий в модельном растворе SBF×3 в течение 1-7 суток. Согласно РФА (см. рис. 2 а), площадь гало апатита возрастает с увеличением времени выдерживания покрытий в модельной среде при уменьшении интенсивности рефлексов брушита вплоть до их исчезновения. После 7 суток выдерживания в SBF×3 на рентгendifрактограмме отсутствуют рефлексы брушита и значительно уменьшается интенсивность рефлексов кальцита, что подтверждает образование плотного слоя апатита. Выдерживание КФ покрытий в SBF×3

в течении 7 суток приводило к изменению морфологии поверхности (см. рис. 2 б), которая в результате представлена слоем околосферических сросшихся апатитовых агломератов неправильной формы размером до $(10-20) \times (5-10)$ мкм.



1 – 1 сутки; 2 – 3 суток; 3 – 7 суток.

Рис. 2. РФА КФ (а) покрытий, электроосажденных при 30 mA/cm^2 , выдержанных в $\text{SBF} \times 3$, здесь Т – титан, Б – брушит, К – кальцит, А – апатит; СЭМ (б) изображение КФ покрытия, выдержанного в $\text{SBF} \times 3$ в течение 7 суток.

Рентгеноаморфные апатиты, полученные в ходе выдерживания в растворе $\text{SBF} \times 3$ электроосажденных КФ покрытий, после термообработки при 800°C кристаллизовались в ГА (см. рис. 3 а). В композитных покрытиях карбонат кальция под воздействием высокой температуры разлагался до оксида кальция и углекислого газа, титановая подложка покрывалась слоем оксида титана (IV) модификации рутил (см. рис. 3 а). Композитное покрытие, после выдерживания в $\text{SBF} \times 3$ и термообработки при 800°C , представляет собой рыхлые агломераты ГА размером $(10-30) \times (5-10)$ мкм, разделенные протяженными порами (см. рис. 3 б, стрелки).

Согласно результатам гистологического анализа после 3 месяцев имплантации титановых пластин без покрытия видно, что контур наружной поверхности теменной кости неровный, имеется участок истончения кости (см. рис. 4 а, стрелка 1). Надкостница на большей части поверхности теменной кости утолщена (см. рис. 4 а, стрелка 2), в фиброзном слое имеются микрокровоизлияния. Местами над периостом визуализируются фрагменты рыхлой соединительной ткани. Нейтрофильная инфильтрация отсутствует, что свидетельствует об отсутствии способности имплантата к интеграции с костями свода черепа.

На снимке среза костного блока крысы после 3 месяцев имплантации пластины с КФ покрытием видно (см. рис. 4 б, стрелки 1, 2), что на

наружной поверхности теменной кости имеется истонченный участок с частично отсутствующей надкостницей. На данном участке отмечается неровность контура поверхности, местами располагаются частицы КФ покрытия, нейтрофильная инфильтрация поверхности и прилежащих полостей губчатого вещества отсутствует. Результаты гистологического анализа после 3 месяцев имплантации свидетельствуют о том, что титановые пластины с КФ покрытиями интегрируются с подлежащей костью свода черепа крысы, при отсутствии воспалительной реакции со стороны костной ткани.

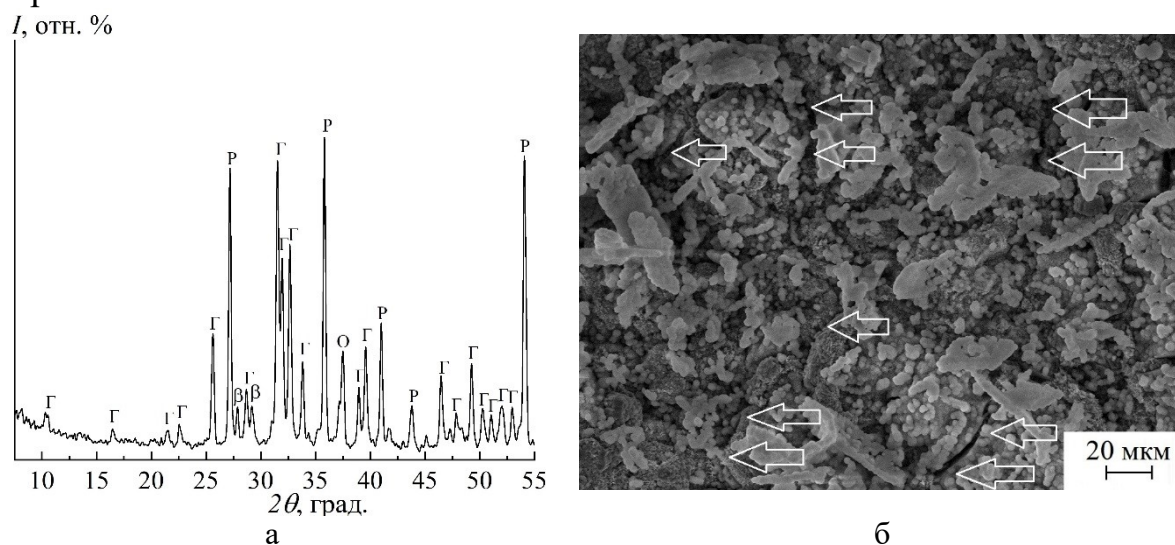


Рис. 3. РФА (а) и СЭМ (б) изображение КФ покрытия, электроосажденного при 30 mA/cm^2 и выдержанного в $\text{SBF} \times 3$ в течение 7 суток после 800°C (а). Здесь Р – рутил, О – оксид кальция, Г – гидроксиапатит, β – пирофосфат кальция.

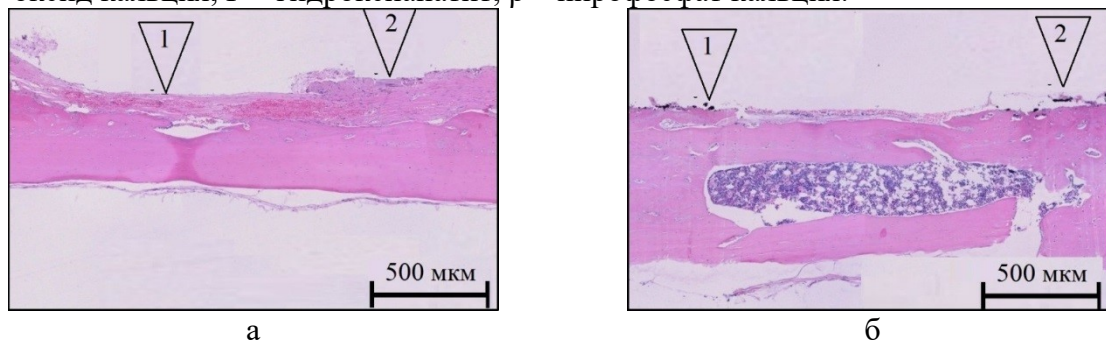


Рис. 4. Снимки гистологических препаратов среза костного блока крысы после 3 месяцев имплантации титановой пластины без (а) и с КФ (б) покрытием.

4. Заключение

Методом электрохимического осаждения при постоянной плотности тока $20\text{-}40 \text{ mA/cm}^2$ и времени осаждения 5 минут на титане из суспензионного электролита $\text{CaCO}_3/\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$ получены композитные КФ покрытия, состоящие из брушита, кальцита и апатита. Выдерживание электроосажденных КФ покрытий в растворе $\text{SBF} \times 3$ и последующая

кристаллизация при 800°C приводили к формированию ГА. Морфология покрытия изменялась от тонких пластинчатых кристаллитов брушита, до околосферических частиц апатита после выдерживания в SBF×3 и агломератов ГА, разделенных протяженными порами, после кристаллизации. Результаты доклинических испытаний *in vivo* на крысах показали повышенную остеоинтеграцию пластин с КФ покрытиями по сравнению с титаном без покрытия и отсутствие воспалительных реакций со стороны организма. Электроосажденные композитные покрытия являются биоактивными, и могут использоваться в качестве покрытий на титановые имплантаты для травматологии, стоматологии, ортопедии и других областей медицины.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорхимия» по заданию 2.1.04.7 на 2021-2025 годы и гранта НАН Беларуси № 2023–27–045.

Библиографический список:

1. **Williams, D.F.** Titanium for medical applications / D.F. Williams // In: Titanium in medicine: material science, surface science, engineering, biological responses, and medical applications; ed. by D.M. Brunette, P. Tengvall, M. Textor, P. Thomsen. – Berlin, New York: Springer, 2001. – Ch. 1. – P. 13-24.
2. **Zhang, L.C.** A review on biomedical titanium alloys: recent progress and prospect / L.C. Zhang, L.Y. Chen // *Advanced Engineering Materials*. – 2019. – V.21. – I. 4. – P. 1-29. DOI: 10.1002/adem.201801215.
3. **Eliaz, N.** Corrosion of metallic biomaterials: a Review / N. Eliaz // *Materials*. – 2019. – V. 12. – I. 3. – Art. № 407. – 91 p. DOI: 10.3390/ma12030407.
4. **Zhang, L.C.** Surface modification of titanium and titanium alloys: technologies, developments, and future interests / L.C. Zhang, L.Y. Chen, L. Wang // *Advanced Engineering Materials*. – 2020. – V. 22. – I. 5. – Art. № 1901258. – 37 p. DOI: 10.1002/adem.201901258.
5. **Bochetta, P.** Passive layers and corrosion resistance of biomedical Ti-6Al-4V and β -Ti Alloys / P. Bochetta, L.Y. Chen, J.D. Corpa Tardell et al. // *Coatings*. – 2021. – V. 11. – I. 5. – Art. № 487. 32 p. DOI: 10.3390/coatings11050487.
6. **Asri, R.I.M.** Corrosion and surface modification on biocompatible metals: a review / R.I.M. Asri, W.S.W Harun, M. Samykano, et al. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2017. – V. 77. – P. 1261-1274. DOI: 10.1016/j.msec.2017.04.102.
7. **Milošev, I.** XPS and EIS study of the passive film formed on orthopaedic Ti-6Al-7Nb alloy in Hank's physiological solution / I. Milošev, T. Kosec, H.H. Strehblow // *Electrochimica Acta*. – 2008. – V. 53. – I. 9. – P. 3547-3558. DOI: 10.1016/j.electacta.2007.12.041.
8. **Gao, A.** Electrochemical surface engineering of titanium-based alloys for biomedical application / A. Gao, R. Hang, L. Bai et al. // *Electrochimica Acta*. – 2018. – V. 271. – P. 699-718. DOI: 10.1016/j.electacta.2018.03.180
9. **Chen, Q.** Metallic implant biomaterials / Q. Chen, G.A. Thouas // *Materials Science and Engineering: R: Reports*. – 2015. – V. 87. – P. 1-57. DOI:10.1016/j.mser.2014.10.001.
10. **Dorozhkin, S.V.** Calcium orthophosphate deposits: preparation, properties and biomedical applications / S.V. Dorozhkin // *Materials Science and Engineering: C*. – 2015. – V. 55. – P. 272-326. DOI: 10.1016/j.msec.2015.05.033.
11. **Tang, Z.** The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics / Z. Tang, X. Li, Y. Tan, Y. et al. // *Regenerative Biomaterials*. – 2018. – V. 5. – I. 1. – P. 43-59. DOI: 10.1093/rb/rbx024.
12. **Xiao, D.** The role of calcium phosphate surface structure in osteogenesis and the mechanisms involved / D. Xiao, J. Zhang, C. Zhang et al. // *Acta Biomaterialia*. – 2020. – V. 106. – P. 22-33. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.12.034.
13. **Habraken, W.** Calcium phosphates in biomedical applications: materials for the future? / W. Habraken, P. Habibovic, M. Epple, M. Böhner // *Mater. Today*. – 2016. – V. 19. – I. 2. – P. 76-87. DOI: 10.1016/j.mattod.2015.10.008.

14. **Eliaz, N.** Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications / N. Eliaz, N. Metoki // *Materials*. – 2017. – V. 10. – I. 4. – Art. № 334. – 104 p. DOI: 10.3390/ma10040334.
15. **Wang, H.** Early bone apposition in vivo on plasma-sprayed and electrochemically deposited hydroxyapatite on titanium alloy / H. Wang, N. Eliaz, Z. Xiang et al. // *Biomaterials*. – 2006. – V. 27. – I. 23. – P. 4192-4203. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.03.034.
16. **Heimann, R.** Osseointegrative and corrosion-inhibiting plasma-sprayed calcium phosphate coatings for metallic medical implants / R. Heimann // *Metals*. – 2017. – V. 7. – I. 11. – P. 468-487. DOI: 10.3390/met7110468.
17. **Kreller, T.** Biomimetic calcium phosphate coatings for bioactivation of titanium implant surfaces: methodological approach and in vitro evaluation of biocompatibility / T. Kreller, F. Sahn, R. Bader et al. // *Materials*. – 2021. – V. 14. – I. 13. – Art. № 3516. – 18 p. DOI: 10.3390/ma14133516.
18. **Li, T.T.** Recent advances in multifunctional hydroxyapatite coating by electrochemical deposition. / T.T. Li, L. Ling, M.C. Lin et al. // *Journal of Materials Science*. – 2020. – V. 55. – I. 15. – P. 6352-6374. DOI: 10.1007/s10853-020-04467-z.
19. **Drevet, R.** Electrodeposition of calcium phosphate coatings on metallic substrates for bone implant applications: a review / R. Drevet, H. Benhayoune // *Coatings*. – 2022. – V. 12. – I. 4. – Art. № 539. – 24 p. DOI: 10.3390/coatings12040539.
20. **Wang, M.C.** Crystalline size, microstructure and biocompatibility of hydroxyapatite nanopowders by hydrolysis of calcium hydrogen phosphate dehydrate (DCPD) / M.C. Wang, H.T. Chen, W.J. Shih et al. // *Ceramics International*. – 2015. – V. 41. – I. 2. – Part B. – P. 2999-3008. DOI: 10.1016/j.ceramint.2014.10.135.
21. **Drevet, R.** Structural and morphological study of electrodeposited calcium phosphate materials submitted to thermal treatment / R. Drevet, J. Fauré, H. Benhayoune // *Materials Letters*. – 2017. – V. 209. – P. 27-31. DOI: 10.1016/j.matlet.2017.07.101.
22. **Крутько, В.К.** Формирование апатитов на электроосажденных кальцийфосфатах в системах $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2/\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ и $\text{CaCO}_3/\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ / В.К. Крутько, А.Е. Дорошенко, О.Н. Мусская и др. // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. – 2021. – Вып. 13. – С. 860-869. DOI: 10.26456/pcascnn/2021.13.860.
23. **Kokubo, T.** Simulated body fluid (SBF) as a standard tool to test the bioactivity of Implants / T. Kokubo, H. Takadama // In: *Handbook of Biomineralization: biological aspects and structure formation*; ed. by E. Epple, E. Bäuerlein. – Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007. – Ch. 7. – P. 97-109. DOI: 10.1002/9783527619443.ch51.
24. Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF-2 (Set 1-47). (Release, 2016). – Режим доступа: www.url:https://www.icdd.com/pdf-2. – 15.06.2023.
25. **Волкова, О.В.** Основы гистологии с гистологической техникой / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий. – М.: Медицина, 1982. – 304 с.
26. **Крутько, В.К.** Получение октакальцийфосфата в водной среде при взаимодействии кальцита с монокальцийфосфатом моногидратом / В.К. Крутько, А.Е. Дорошенко, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. – 2022. – Вып. 14. – С. 782-790. DOI: 10.26456/pcascnn/2022.14.782.

References:

1. Williams D.F. Titanium for medical applications, *Titanium in medicine: material science, surface science, engineering, biological responses, and medical applications*, ed. by D.M. Brunette, P. Tengvall, M. Textor, P. Thomsen, Berlin, New York, Springer, 2001, chapter 1, pp. 13-24.
2. Zhang L.C., Chen L.Y. A review on biomedical titanium alloys: recent progress and prospect, *Advanced Engineering Materials*, 2019, vol. 21, issue 4, pp. 1-29. DOI: 10.1002/adem.201801215.
3. Eliaz, N. Corrosion of metallic biomaterials: a review, *Materials*, 2019, vol. 12, issue 3, art. no. 407, 91 p. DOI: 10.3390/ma12030407.
4. Zhang L.C., Chen L.Y. Wang L Surface modification of titanium and titanium alloys: technologies, developments, and future interests, *Advanced Engineering Materials*, 2020, vol. 22, issue 5, art. no. 1901258, 37 p. DOI: 10.1002/adem.201901258.
5. Bochetta P., Chen L.Y., Corpa Tardell J.D. et al. Passive layers and corrosion resistance of biomedical Ti-6Al-4V and β -Ti Alloys, *Coatings*, 2021, vol. 11, issue 5, art. no. 487, 32 p. DOI:10.3390/coatings11050487.
6. Asri R.I.M., Harun W.S.W, Samykano M. et al. Corrosion and surface modification on biocompatible metals: A review, *Materials Science and Engineering: C*, 2017, vol. 77, pp. 1261-1274. DOI:10.1016/j.msec.2017.04.102.

7. Milošev I., Kosec T., Strehblow H.H. XPS and EIS study of the passive film formed on orthopaedic Ti–6Al–7Nb alloy in Hank's physiological solution, *Electrochimica Acta*, 2008, vol. 53, issue 99, pp. 3547-3558. DOI: 10.1016/j.electacta.2007.12.041.
8. Gao A., Hang R., Bai L. et al. Electrochemical surface engineering of titanium-based alloys for biomedical application, *Electrochimica Acta*, 2018, vol. 271, pp. 699-718. DOI: 10.1016/j.electacta.2018.03.180.
9. Chen Q., Thouas G.A. Metallic implant biomaterials, *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 2015, vol. 87, pp. 1-57. DOI: 10.1016/j.mser.2014.10.001.
10. Dorozhkin, S.V. Calcium orthophosphate deposits: Preparation, properties and biomedical applications, *Materials Science and Engineering: C*, 2015, vol. 55, pp. 272-326. DOI: 10.1016/j.msec.2015.05.033.
11. Tang Z., Li X., Tan Y. et al. The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics, *Regenerative Biomaterials*, 2018, vol. 5, issue 1, pp. 43-59. DOI: 10.1093/rb/rbx024.
12. Xiao D., Zhang J., Zhang C. et al. The role of calcium phosphate surface structure in osteogenesis and the mechanisms involved, *Acta Biomaterialia*, 2020, vol. 106, pp. 22-33. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.12.034.
13. Habraken W., Habibovic P., Epple M., Bohner M. Calcium phosphates in biomedical applications: materials for the future? *Mater. Today*, 2016, vol. 19, issue 2, pp. 69-87. DOI: 10.1016/j.mattod.2015.10.008.
14. Eliaz, N., Metoki, N. Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications, *Materials*, 2017, vol. 10, issue 4, art. no. 334, 104 p. DOI: 10.3390/ma10040334.
15. Wang H., Eliaz N., Xiang Z. et al. Early bone apposition in vivo on plasma-sprayed and electrochemically deposited hydroxyapatite on titanium alloy, *Biomaterials*, 2006, vol. 27, issue 23, pp. 4192-4203. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.03.034.
16. Heimann R. Osseointegrative and corrosion-inhibiting plasma-sprayed calcium phosphate coatings for metallic medical implants, *Metals*, 2017, vol. 7, issue 11, pp. 468-487. DOI: 10.3390/met7110468.
17. Kreller T., Sahm F., Bader R. et al. Biomimetic calcium phosphate coatings for bioactivation of titanium implant surfaces: methodological approach and in vitro evaluation of biocompatibility, *Materials*, 2021, vol. 14, issue 13, art. no. 3516, 18 p. DOI: 10.3390/ma14133516.
18. Li T.T., Ling L., Lin M.C. et al. Recent advances in multifunctional hydroxyapatite coating by electrochemical deposition, *Journal of Materials Science*, 2020, vol. 55, issue 15, pp. 6352-6374. DOI: 10.1007/s10853-020-04467-z.
19. Drevet R., Benhayoune H. Electrodeposition of calcium phosphate coatings on metallic substrates for bone implant applications: a review, *Coatings*, 2022, vol. 12, issue 4, art. no. 539, 24 p. DOI: 10.3390/coatings12040539.
20. Wang M.C., Chen H.T., Shih W.J. et al. Crystalline size, microstructure and biocompatibility of hydroxyapatite nanopowders by hydrolysis of calcium hydrogen phosphate dehydrate (DCPD), *Ceramics International*, 2015, vol. 41, issue 2, part B, pp. 2999-3008. DOI: 10.1016/j.ceramint.2014.10.135.
21. Drevet R., Fauré J., Benhayoune H. Structural and morphological study of electrodeposited calcium phosphate materials submitted to thermal treatment, *Materials Letters*, 2017, vol. 209, pp. 27-31. DOI: 10.1016/j.matlet.2017.07.101.
22. Krut'ko, V.K., Doroshenko A.E., Musskaya O.N. i dr. Formirovanie apatitov na ehlektroosazhdennykh kal'tsiifosfatakh v sistemakh $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2/\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ i $\text{CaCO}_3/\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ [Apatites formation on electrodeposited calcium phosphates in the $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2/\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ and $\text{CaCO}_3/\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ systems], *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov* [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials], 2021, issue 13, pp. 860-869. DOI: 10.26456/pcascnn/2021.13.860. (In Russian).
23. Kokubo T., Takadama H. Simulated body fluid (SBF) as a standard tool to test the bioactivity of implants, *Handbook of Biomineralization: Biological Aspects and Structure Formation*, ed. by E. Epple, E. Bäuerlein, Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007, chapter 7, pp. 97-109. DOI: 10.1002/9783527619443.ch51.
24. Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF-2 (Set 1-47). (Release, 2016). Available at: [www.url: https://www.icdd.com/pdf-2](http://www.icdd.com/pdf-2) (accessed 15.06.2021).
25. Volkova O.V., Eleckij Yu.K. *Osnovy gistologii s gistologicheskoy tekhnikoj* [Fundamentals of histology with histological technique], Moscow, *Medicina Publ.* [Medicine Publ.], 1982, 304 p. (In Russian).
26. Krut'ko, V.K., Doroshenko A.E., Musskaya O.N., Kulak A.I. Poluchenie oktakal'tsijfosfata v vodnoj srede pri vzaimodejstvii kal'tsita s monokal'tsijfosfatom monogidratom [Obtaining octacalcium phosphate in an aqueous medium by the interaction of calcite with monocalcium phosphate monohydrate], *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov* [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials], 2022, issue 14, pp. 782-790. DOI: 10.26456/pcascnn/2022.14.782. (In Russian).

**PHASE COMPOSITION AND BIOCOMPATIBILITY OF CALCIUM PHOSPHATE
COATINGS ON TITANIUM ENRICHED WITH HYDROXYAPATITE**

A.E. Doroshenko¹, V.K. Krut'ko¹, O.N. Musskaya¹, A.I. Dovnar², O.B. Ostrovskaya²,
E.M. Doroshenko², A.I. Kulak¹

¹*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk,
Republic of Belarus*

²*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.708

Abstract: Calcium phosphate coatings containing brushite, calcite, and apatite were obtained by electrochemical deposition on titanium plates at room temperature, pH 5, constant current density 30 mA/cm², from CaCO₃/Ca(H₂PO₄)₂ suspension electrolyte. A layer of amorphous apatite was deposited by the biomimetic method, by keeping the coatings in a concentrated modeling solution of Simulated Body Fluid. As a result of heat treatment at 800°C, apatite crystallized into hydroxyapatite, calcite decomposed to calcium oxide, and titanium was covered with a layer of titanium (IV) oxide. Preclinical studies on rats in vivo for 3 months showed increased osseointegration of plates with calcium phosphate coatings compared to uncoated titanium. Titanium implants with calcium phosphate coatings enriched with hydroxyapatite are promising for use in neurosurgery, dentistry, orthopedics due to the absence of inflammatory reactions from the body and increased osseointegration.

Keywords: *calcium phosphate coatings, brushite, calcite, SBF model solution, apatite, hydroxyapatite.*

Дорошенко Анна Евгеньевна – младший научный сотрудник лаборатории фотохимии и электрохимии ГНУ «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Крутько Валентина Константиновна – к.х.н., доцент, заведующий лабораторией фотохимии и электрохимии ГНУ «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Мусская Ольга Николаевна – к.х.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории фотохимии и электрохимии ГНУ «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Довнар Андрей Игоревич – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Островская Оксана Борисовна – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Дорошенко Евгений Михайлович – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Кулак Анатолий Иосифович – академик НАН Беларуси, д.х.н., профессор, директор ГНУ «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Anna E. Doroshenko – Junior Researcher, Photochemistry and Electrochemistry Laboratory of the Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus

Valentina K. Krut'ko – Ph. D., Assistant Professor, Head of the Laboratory of Photochemistry and Electrochemistry of the Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus

Olga N. Musskaya – Ph. D., Assistant Professor, Leading Researcher of Photochemistry and Electrochemistry Laboratory of the Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus

Dovnar I. Andrey – Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, Grodno State Medical University

Oksana B. Ostrowskaya – Ph. D., Associate Professor, Senior Researcher, Research Laboratory of Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Yevgeni M. Doroshenko – Ph. D., Associate Professor, Leading Researcher, Research Laboratory of Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Anatoly I. Kulak – Academician, National Academy of Sciences of Belarus, Dr. Sc., Professor, Director of The Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus

Поступила в редакцию/received: 04.09.2023; после рецензирования/reviced: 29.09.2023; принята/accepted: 05.10.2023.