

DOI: 10.34031/2071-7318-2020-5-3-106-113

Трубицын М.А., *Хоанг Вьет Хунг, Фурда Л.В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

*E-mail: hung.hoangviet191290@gmail.com

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ БИОМИМЕТИЧЕСКОГО ГИДРОКСИАПАТИТА, ДОПИРОВАННОГО СИЛИКАТ- И КАРБОНАТ-АНИОНАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЦИТРАТ-ИОНОВ

Аннотация. В настоящей работе методом химического осаждения из водных растворов синтезированы образцы биомиметического гидроксиапатита (БГАП), допированного силикат- и карбонат-анионами в присутствии цитрат-ионов. По результатам рентгенофазового анализ (РФА) все полученные материалы являются однофазными. Методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) установлено, что порошки БГАП представляют собой совокупность агломерированных частиц близкой морфологии. Методом динамического светорассеивания подтверждено, что синтезированные БГАП состоят из агломератов размером 1–4 мкм. Для всех образцов с увеличением количества вводимых цитрат-ионов наблюдается уменьшение среднего размера кристаллитов и степени кристалличности. Установлено, что с увеличением концентрации цитрат-ионов содержание фракций агломератов размером 1–2 мкм возрастает с 70,16 до 75,43 %. Изучена растворимость образцов гидроксиапатита в физиологическом растворе ($\omega(\text{NaCl})=0,9\%$) при температурах 22 °С и 37 °С. Выявлено, что для всех синтезированных БГАП количество ионов Ca^{2+} , переходящих в жидкую фазу, возрастает. Максимальный выход ионов Ca^{2+} в физиологический раствор был зафиксирован у БГАП с наибольшим содержанием цитрат-ионов. Полученные результаты позволяют рассматривать синтезированные нами БГАП в качестве перспективного медицинского биоматериала для регенерации костных тканей.

Ключевые слова: биоматериал, гидроксиапатит, цитрат-ионы, биомиметический, биоактивность.

Введение. Биоматериалы на основе гидроксиапатита (ГАП) находят широкое применение в ортопедии и стоматологии, поскольку являются химическими аналогами биоапатита в костной ткани человека [1, 2].

Известно, что скорость резорбции имплантационного материала в зоне костного дефекта, наряду с биосовместимостью, считается ключевым показателем. Извлечение кальция и фосфатов из синтетического ГАП в зоне дефекта должно быть синхронизировано с их биологическим поглощением остеобластами в процессе реставрации костного матрикса, то есть резорбция биоматериала должна быть регулируемой. Большинство ранее разработанных синтетических ГАП отличаются низкой скоростью резорбции *in vivo*, что является их существенным недостатком [3]. До сих пор большинство научных работ было направлено на улучшение конструктивных и биологических характеристик подобных имплантатов путем получения двухфазных керамических композитов на основе гидроксиапатита и трикальциевого фосфата [4]. Вместе с тем, разработка биомиметического ГАП путем химического модифицирования позволяет регулировать биоактивность и биосовместимость таких биоматериалов и, на наш взгляд, является более перспективным подходом для решения данной проблемы [5–8].

Было обнаружено, что важную роль в формировании костной ткани играет кремний, особенно в процессе кальцификации молодых костей [9]. Как установлено в работах [10, 11], внедрение силикат-анионов в структуру ГАП усиливает и стимулирует активность остеобластов *in vitro* и способствует более высокой скорости растворения *in vivo*.

Также сообщалось, что биологический апатит природных костных тканей, дентина и эмали содержит в своей составе значительное количество карбонат-групп (до 8 % масс.) [12, 13]. Присутствие этих ионов в структуре приводит к снижению кристалличности и повышает растворимость как *in vitro*, так и *in vivo* [14–16].

Из литературы известно, что цитрат-ионы являются важным компонентом кости (1–2 % масс.) и входят в состав коллаген-апатитового комплекса [17, 18]. Предполагается, что возможный механизм действия цитрат-ионов заключается в их фиксации на гранях растущих кристаллов ГАП в межклеточной жидкости и, как следствие, препятствуют увеличению их размера [19].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы являлось получение наноразмерного биомиметического гидроксиапатита, допированного силикат- и карбонат-анионами (БГАП) в присутствии цитрат-ионов и исследование свойств синтезированных образцов.

Методология. В данной работе образцы БГАП, отвечающие формуле, $\text{Ca}_{10-z}(\text{PO}_4)_{6-x-y}(\text{CO}_3)_x(\text{SiO}_4)_y(\text{OH})_{2+x-y-2z} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ были синтезированы методом осаждения из водных растворов. Степень замещения фосфат-ионов карбонат- и силикат-анионами составляла $x=y=1$, а степень дефицитности кальция в данной системе $z=1$. Это соответствовало мольному соотношению $\text{Ca}/(\text{P}+\text{C}+\text{Si})=1,50$. В качестве прекурсора цитрат-ионов использовали 0,5М раствор лимонной кислоты. Также для сравнения был синтезирован БГАП в отсутствие цитрат-ионов. Полученным образцам с различной концентрацией цитрат-ионов присвоены индексы: БГАП0, БГАП1, БГАП5 и БГАП10 соответственно.

В качестве реагентов для приготовления систем использовали $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (х.ч.); $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (х.ч.а.); лимонную кислоту $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (х.ч.); $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (ч.); тетраэтоксисилан $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_4\text{Si}$ (ТЭОС) (ос.ч.); NH_4OH (х.ч.а.) и дистиллированную воду.

Синтез образцов БГАП проводили по авторской методике при комнатной температуре ($t=25 \pm 2$ °С). К свежеприготовленному раствору нитрата кальция при интенсивном перемешивании добавляли 1, 5 и 10 мл раствора лимонной кислоты заданной концентрации, далее добавляли рассчитанное количество ТЭОС и карбонат аммония в форме растворов. Затем в реакционную смесь дозировали раствор гидрофосфата аммония. В процессе синтеза рН водной суспензии поддерживали на уровне $10 \pm 0,5$, используя раствор NH_4OH . Для завершения процесса кристаллизации фазы БГАП, реакционную смесь выдерживали в течение 24 часов. Полученный осадок отделяли от маточного раствора фильтрованием, промывали дистиллированной водой до $\text{pH} = 7$, сушили при температуре 120 °С и далее измельчали в фарфоровой ступке до порошкообразного состояния.

Рентгенофазовый анализ (РФА) полученных образцов БГАП осуществляли на дифрактометре Rigaku Ultima IV с детектором D/teX Ultra с применением CuK_α излучения ($\lambda=1,54178\text{Å}$). Параметры работы генератора: ускоряющее напряжение 40 кВ, ток трубки 40 мА. Съёмку проводили в интервале углов $20^\circ \leq 2\theta \leq 55^\circ$, шаг 0,02, скорость регистрации спектров 3°/мин. Идентификацию фазового состава образцов осуществляли с помощью программы PDXL Qualitative Analysis при использовании баз данных ICDD (PDF 2008). Размер первичных кристаллитов определяли по формуле Селякова-Шеррера [20]:

$$D = \frac{n\lambda}{\beta \cos \theta}, \quad (1)$$

где D – размер кристаллита; n – коэффициент, зависящий от формы частицы и близкий к 1; λ – длина волны излучения; β – полуширина дифракционной линии; θ – дифракционный угол.

Степень кристалличности X_s синтезированных образцов рассчитывали по данным рентгеновской дифрактограммы с использованием формулы [21]:

$$X_s = \frac{\sum A_c}{\sum A} \times 100\%, \quad (2)$$

где $\sum A_c$ – интегрированная площадь под всеми пиками кристаллов и $\sum A$ – общая интегрированная площадь под всеми пиками дифракции рентгеновских лучей при $2\theta = 20 \div 55^\circ$.

Объём элементарных ячеек $V_{\text{гекс}}$ рассчитывали по формуле [20]:

$$V_{\text{гекс}} = \frac{\sqrt{3}a^2c}{2}. \quad (3)$$

Морфологические исследования материалов проводили с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на приборе Quanta 200 3D при ускоряющем напряжении электронной пушки 5 кВ с использованием CCD камеры и применением преобразования Хуга. Увеличение изображения составляло до 20000 раз. Химический состав образцов БГАП определяли энергодисперсионным рентгеновским анализом (ЭДРА) на СЭМ с анализатором EDAX.

Размер частиц БГАП определяли на лазерном анализаторе Microtrac S3500 (США) методом динамического светорассеивания.

Растворимость образцов БГАП в физиологическом растворе ($\omega(\text{NaCl})=0,9\%$) оценивали по выходу в раствор катионов кальция Ca^{2+} , концентрацию которых в растворе определяли методом комплексонометрического титрования [22]. Данное исследование проводили при фиксированных температурах 22 °С и 37 °С. Образцы выдерживались в термостате различное время экспозиции, а максимальная продолжительность составляла 7 суток для достижения насыщения относительно твердой фазы.

Основная часть. Результаты РФА представлены на рисунке 1 и в таблице 1. Согласно полученным данным, кристаллической фазой продуктов синтеза во всех случаях является гидроксипатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, относящийся к пространственной группе $\text{P6}_3/\text{m}$ гексагональной сингонии (PDF карта № 01-072-1243). Следует отметить, что других фаз не зафиксировано (рис 1).

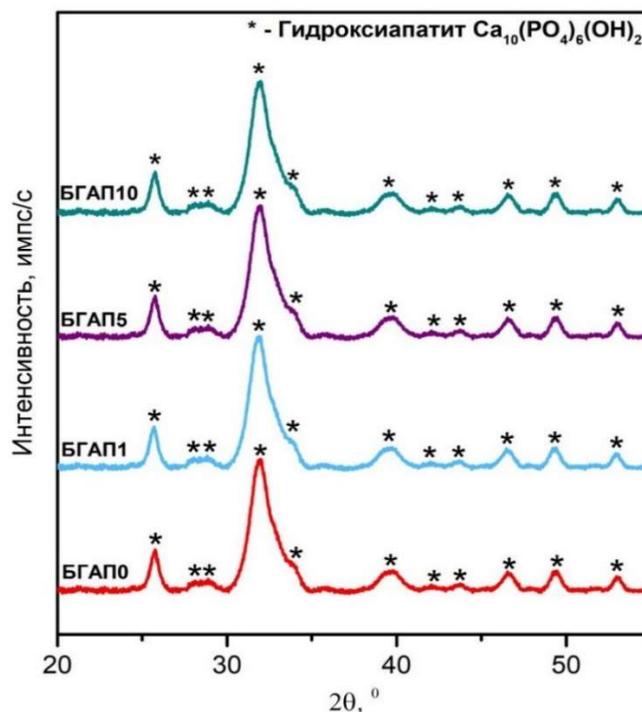


Рис. 1. Порошковые рентгеновские дифрактограммы образцов БГАП

Также, как следует из рис. 1, наблюдается определенное уменьшение интенсивности основных дифракционных пиков, что можно объяснить частичной аморфизацией гидроксиапатита вследствие внедрения в его структуру цитрат-ионов.

Из данных таблицы 1 видно, что размеры кристаллитов полученных образцов БГАП варьируются от 2,80 до 10,99 нм, что указывает на образование наноразмерного продукта. Для всех образцов с увеличением количества цитрат-

ионов, вводимых при синтезе, наблюдается уменьшение среднего размера кристаллитов и степени кристалличности. Это, на наш взгляд, подтверждает влияние цитрат-ионов на размер частиц ГАП. Значения параметров элементарной ячейки для изучаемых образцов практически не изменяются.

Результаты исследований дисперсного состава порошкообразных агломератов методом динамического светорассеивания представлены на рис. 2 и таблице 2.

Таблица 1

Характеристики полученных образцов по данным РФА

Образец	Фаза	Параметры элементарной ячейки, Å		Объем элементарной ячейки, Å ³	Средний размер кристаллитов, нм	Степень кристалличности, %
		<i>a</i>	<i>c</i>			
БГАП0	1	9,426	6,908	531,54	10,99	94,58
БГАП1	1	9,345	6,917	523,12	9,30	92,07
БГАП5	1	9,557	6,866	543,09	5,14	90,67
БГАП10	1	9,428	6,854	527,61	2,80	89,05

Как следует из рис. 2 и табл. 2, все синтезированные образцы БГАП являются полидисперсным продуктом и состоят из агломератов размером 1–4 мкм. С увеличением концентрации цитрат-ионов содержание фракций агломератов размером 1–2 мкм возрастает с 70,16 до 75,43 %, а содержание фракций 2–4 мкм уменьшается с 24,28 до 20,20 %. В то же время, содержание фракций 4–9 мкм и >10 мкм практически не изменяется.

Дополнительные исследования порошков БГАП были проведены методом сканирующей

электронной микроскопии. Результаты этих исследований представлены на рис. 3.

Анализ СЭМ – микрофотографий БГАП подтвердил, что все порошкообразные образцы представляют собой совокупность агломерированных частиц, которые имеют схожую морфологию и размеры, сопоставимые с данными, полученными методом динамического светорассеивания. Также подтверждается факт уменьшения размера агломерированных частиц с увеличением концентрации цитрат-ионов.

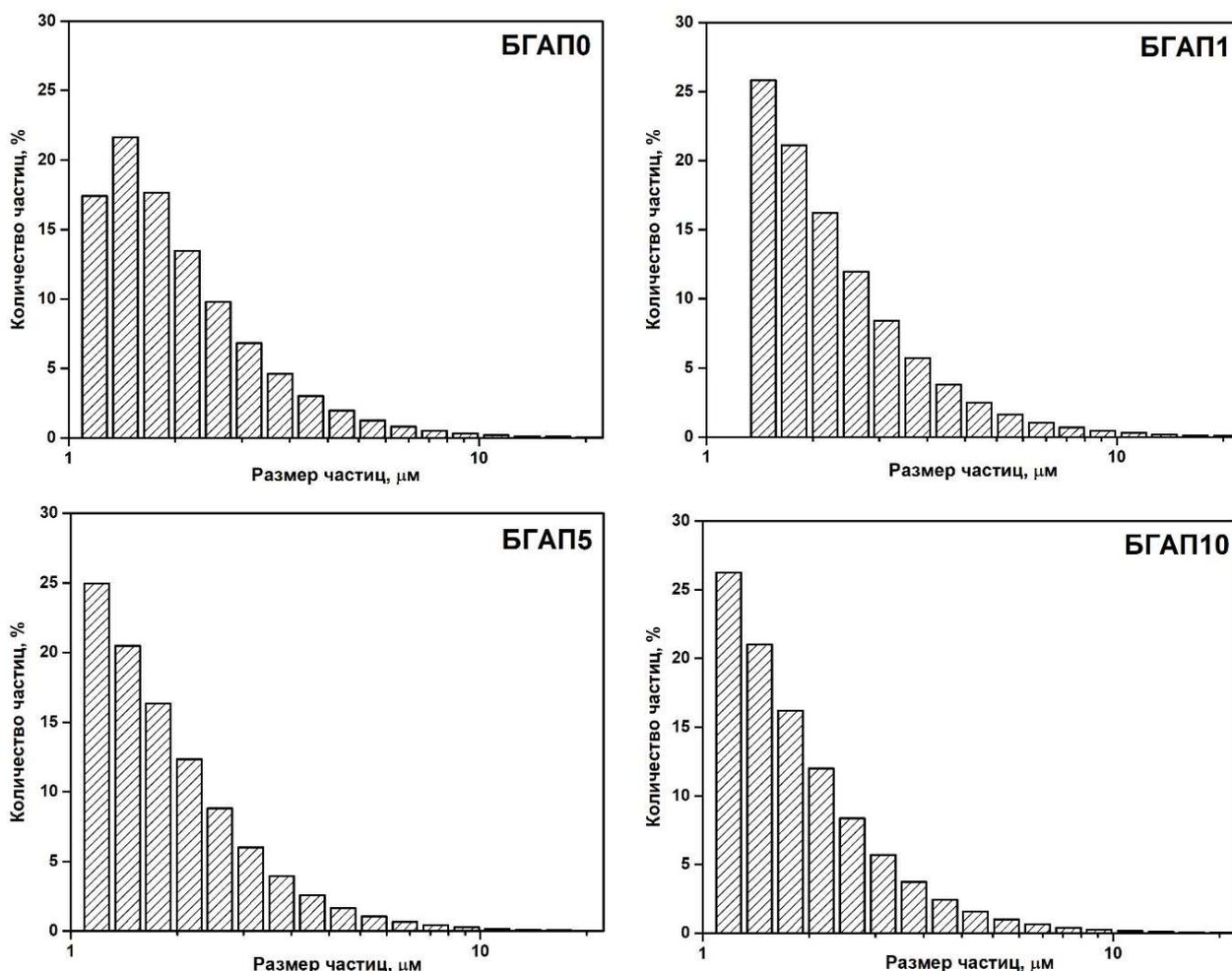


Рис. 2. Гистограммы дисперсного распределения частиц БГАП

Таблица 2

Гранулометрический состав агломерированных образцов БГАП

Образец	Размер агломератов, мкм			
	1-2	2-4	4-9	> 10
	Содержание фракций, %			
БГАП0	70,16	24,28	4,93	0,63
БГАП1	63,11	29,84	6,24	0,81
БГАП5	74,15	21,32	4,05	0,48
БГАП10	75,43	20,20	3,89	0,48

Как было отмечено ранее, важной характеристикой кальций-фосфатных материалов медицинского назначения является их биоактивность. В настоящей работе этот показатель для полученных образцов БГАП оценивали по способности к биорезорбции, т.е. интенсивности растворения в межтканевых жидкостях организма. Результаты исследования степени резорбции синтезированных образцов в физиологическом растворе ($\omega(\text{NaCl})=0,9\%$) при температурах 22 °C и 37 °C представлены в таблице 3.

Из данных таблицы 3 видно, что для всех синтезированных образцов БГАП количество ионов Ca^{2+} , переходящих в жидкую фазу при вы-

держивании материалов в физиологическом растворе, с повышением температуры с 22 до 37 °C возрастает. Аналогичная зависимость наблюдается и в случае увеличения концентрации цитрат-ионов, добавляемых при синтезе БГАП. Такое поведение можно объяснить двумя факторами действия цитрат-ионов. С одной стороны, увеличение концентрации цитрат-ионов приводит к уменьшению размеров частиц, а с другой стороны - к увеличению степени его аморфизации. На наш взгляд, более существенным является вклад аморфизации. Максимальный выход ионов Ca^{2+} в физиологический раствор ($\omega(\text{NaCl}) = 0,9\%$) был зафиксирован у образцов БГАП с наибольшим содержанием цитрат-ионов.

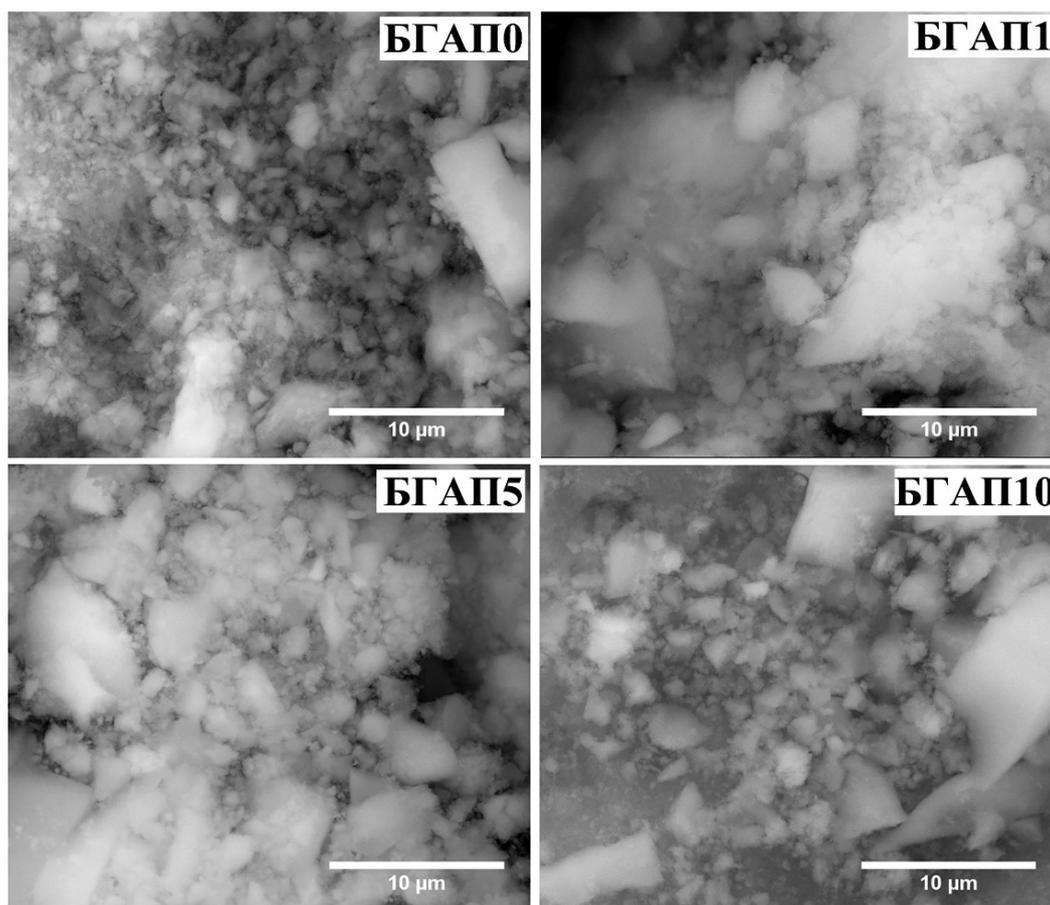


Рис. 3. СЭМ – микрофотографии порошков БГАП

Таблица 3

Степень резорбции полученных образцов БГАП в физиологическом растворе при pH = 7, ω(NaCl) = 0,9 %

Образцы	Концентрация ионов Ca ²⁺ в физиологическом растворе, ммоль/л	
	22°C	37°C
БГАП0	1,3	1,55
БГАП1	1,7	2,35
БГАП5	2,4	2,85
БГАП10	4,05	4,6

Выводы. Методом осаждения из водных растворов получена серия однофазных образцов наноструктурного биомиметического гидроксиапатита, допированного силикат- и карбонат анионами в присутствии цитрат-ионов различной концентрации. Все порошкообразные БГАП представляют собой совокупность агломерированных частиц, которые имеют схожую морфологию и размеры. Установлено, что присутствие цитрат-ионов оказывает существенное влияние на размер частиц и биологическую активность синтезированных образцов.

Благодарности: работа выполнена с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования "Технологии и Материалы НИУ "БелГУ".

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ambrosio A. M., Sahota J. S., Khan Y., Laurencin C. T. A novel amorphous calcium phosphate polymer ceramic for bone repair: I. Synthesis and characterization // Journal of Biomedical Materials Research. 2001. № 3 (58). Pp. 295–301. doi: 10.1002/1097-4636(2001)58:3<295::aid-jbm1020>3.0.co;2-8.
2. Saeri M. R., Afshar A., Ghorbani M., Ehsani N., Sorrell C. C. The wet precipitation process of hydroxyapatite // Mater. Lett. 2003. № 24-25 (57). Pp. 4064-4069. doi: 10.1016/S0167-577X(03)00266-0.
3. Vallet-Regí M., Arcos D. Silicon substituted hydroxyapatites. A method to upgrade calcium phosphate-based implants // J Mater Chem. 2005. № 15 (15). Pp. 1509–1516. doi: 10.1039/B414143A.

4. Peña J. Hydroxyapatite, tricalcium phosphate and biphasic materials prepared by a liquid mix technique // *Journal of the European Ceramic Society*. 2003. № 10 (23). Pp. 1687–1696. doi: 10.1016/S0955-2219(02)00369-2.
5. Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review // *Ceram. Int.* 2015. № 8 (41). Pp. 9203–9231. doi: 10.1016/j.ceramint.2015.03.316.
6. Dorozhkin S.V. Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics and Biocomposites. Germany: Wiley-VCH Weinheim, 2016. 416 p. doi: 10.1002/9783527699315.
7. Kaygili O., Keser S., Kom M., Eroksuz Y., Dorozhkin S. V., Ates T., Ozercan I. H., Tatar C., Yakuphanoglu F. Strontium substituted hydroxyapatites: Synthesis and determination of their structural properties, in vitro and in vivo performance // *Mater. Sci. Eng. C*. 2015. Vol. 55. Pp. 538–546. doi: 10.1016/j.msec.2015.05.081.
8. Dorozhkin S.V. Calcium Orthophosphates in Nature, Biology and Medicine // *Materials*. 2009. № 2 (2). Pp. 399–498. doi: 10.3390/ma2020399.
9. Carlisle E.M. Silicon: a possible factor in bone calcification // *Science*. 1970. № 3916 (167). Pp. 279–280. doi: 10.1126/science.167.3916.279.
10. Porter A.E., Botelho C.M., Lopes M.A., Santos J.D., Best S.M., Bonfield W. Ultrastructural comparison of dissolution and apatite precipitation on hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite in vitro and in vivo // *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2004. № 4 (69). Pp. 670–679. doi: 10.1002/jbm.a.30035.
11. Botelho C.M., Brooks R.A., Best S.M., Lopes M.A., Santos J.D., Rushton N., Bonfield W. Human osteoblast response to silicon-substituted hydroxyapatite // *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2006. № 3(79). Pp. 723–730. doi: 10.1002/jbm.a.30806.
12. Driessens F.C.M. The mineral in bone, dentin and tooth enamel // *Bull. Sociétés Chim. Belg*. 2010. № 8 (89). Pp. 663–689. doi: 10.1002/bscb.19800890811.
13. Rey C., Renugopalakrishnan V., Collins B., Glimcher M. J. Fourier transform infrared spectroscopic study of the carbonate ions in bone mineral during aging // *Calcif. Tissue Int.* 1991. № 4 (49). Pp. 251–258. doi: 10.1007/BF02556214.
14. Shepherd J.H., Shepherd D.V., Best S.M. Substituted hydroxyapatites for bone repair // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2012. № 10 (23). Pp. 2335–2347. doi: 10.1007/s10856-012-4598-2.
15. Sprio S., Tampieri A., Landi E., Sandri M., Martorana S., Celotti G., Logroscino G. Physicochemical properties and solubility behaviour of multi-substituted hydroxyapatite powders containing silicon // *Mater. Sci. Eng. C*. 2008. № 1(28). Pp. 179–187. doi: 10.1016/j.msec.2006.11.009.
16. Murugan R., Ramakrishna S. Production of ultra-fine bioresorbable carbonated hydroxyapatite // *Acta Biomater.* 2006. № 2 (2). Pp. 201–206. doi: 10.1016/j.actbio.2005.09.005.
17. Hu Y.-Y., Rawal A., Schmidt-Rohr K. Strongly bound citrate stabilizes the apatite nanocrystals in bone // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010. № 52 (107). Pp. 22425–22429. doi: 10.1073/pnas.1009219107.
18. Hu Y.-Y., Liu X. P., Ma X., Rawal A., Prozorov T., Akinc M., Mallapragada S. K., Schmidt-Rohr K. Biomimetic Self-Assembling Copolymer–Hydroxyapatite Nanocomposites with the Nanocrystal Size Controlled by Citrate // *Chem. Mater.* 2011. № 9 (23). Pp. 2481–2490. doi: 10.1021/cm200355n.
19. de Leeuw N.H., Rabone J.A.L. Molecular dynamics simulations of the interaction of citric acid with the hydroxyapatite (0001) and (011 $\bar{0}$) surfaces in an aqueous environment // *CrystEngComm*. 2007. № 12 (9). Pp. 1178–1186. doi: 10.1039/B710974A.
20. Cullity B.D., Weymouth J.W. Elements of X-Ray Diffraction // *Am. J. Phys.* 1957. № 6 (25). Pp. 394–395. doi: 10.1119/1.1934486.
21. Singh G., Singh S., Prakash S. Surface characterization of plasma sprayed pure and reinforced hydroxyapatite coating on Ti6Al4V alloy // *Surf. Coat. Technol.* 2011. № 20 (205). Pp. 4814–4820. doi: 10.1016/j.surfcoat.2011.04.064.
22. Шварценбах Г., Флашка Г. Комплексонометрическое титрование. М.: Изд-во Химия, 1970. 359 с.

Информация об авторах

Трубицын Михаил Александрович, кандидат технических наук, профессор кафедры общей химии. E-mail: troubitsin@bsu.edu.ru. Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Хоанг Вьет Хунг, аспирант кафедры общей химии. E-mail: hung.hoangviet191290@gmail.com. Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Фурда Любовь Владимировна, кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии. E-mail: furda@bsu.edu.ru. Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85.

Поступила в январе 2020 г.

© Трубицын М.А., Хоанг Вьет Хунг, Фурда Л.В., 2020

Troubitsin M.A., *Hoang Viet Hung, Furda L.V.

Belgorod National Research University

*E-mail: hung.hoangviet191290@gmail.com

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF BIOMIMETIC HYDROXYAPATITES DOPED BY SILICATE AND CARBONATE ANIONS IN THE PRESENCE OF CITRATE IONS

Abstract. In the present work, biomimetic hydroxyapatite (BHAP) doped with silicate and carbonate anions in the presence of citrate ions are synthesized by chemical precipitation from aqueous solutions. According to the results of X-ray phase analysis (XRD), all the obtained materials are single-phase. Scanning electron microscopy (SEM) demonstrates that BHAP powders are a collection of agglomerated particles with similar morphology. Dynamic light scattering confirms that the synthesized BHAPs consist of agglomerates 1–4 μm in size. For all samples, with an increase in the number of introduced citrate ions, decreases in the average crystallite size and degree of crystallinity are observed. With an increase in the concentration of citrate ions, the content of agglomerate fractions of 1–2 μm in size increases from 70.16 to 75.43 %. The solubility of hydroxyapatite samples in physiological saline ($\omega(\text{NaCl}) = 0.9\%$) at temperatures of 22 °C and 37 °C is studied. It is revealed that for all synthesized BHAPs, the amount of released Ca^{2+} ions into the liquid phase increases. The maximum yield of Ca^{2+} ions in physiological saline is recorded in BHAP with the highest content of citrate ions. The obtained results allow to consider the synthesized BHAP as a promising medical biomaterial for the regeneration of bone tissue.

Keywords: biomaterial, hydroxyapatite, citrate ions, biomimetic, bioactivity.

REFERENCES

1. Ambrosio A.M., Sahota J.S., Khan Y., Laurencin C.T. A novel amorphous calcium phosphate polymer ceramic for bone repair: I. Synthesis and characterization. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2001. Vol. 3 (58). Pp. 295–301. doi: 10.1002/1097-4636(2001)58:3<295::aid-jbm1020>3.0.co;2-8.
2. Saeri M.R., Afshar A., Ghorbani M., Ehsani N., Sorrell C.C. The wet precipitation process of hydroxyapatite. *Mater. Lett.* 2003. Vol. 24-25 (57). Pp. 4064–4069. doi: 10.1016/S0167-577X (03)00266-0.
3. Vallet-Regi M., Arcos D. Silicon substituted hydroxyapatites. A method to upgrade calcium phosphate-based implants. *J Mater Chem.* 2005. Vol. 15 (15). Pp. 1509–1516. doi: 10.1039/B414143A.
4. Peña J. Hydroxyapatite, tricalcium phosphate and biphasic materials prepared by a liquid mix technique. *Journal of the European Ceramic Society.* 2003. Vol. 10 (23). Pp. 1687–1696. doi: 10.1016/S0955-2219(02)00369-2.
5. Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review. *Ceram. Int.* 2015. Vol. 8 (41). Pp. 9203–9231. doi: 10.1016/j.ceramint.2015.03.316.
6. Dorozhkin S.V. *Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics and Biocomposites*. Germany: Wiley-VCH Weinheim, 2016. 416 p. doi: 10.1002/9783527699315.
7. Kaygili O., Keser S., Kom M., Eroksuz Y., Dorozhkin S.V., Ates T., Ozercan I.H., Tatar C., Yakuphanoglu F. Strontium substituted hydroxyapatites: Synthesis and determination of their structural properties, in vitro and in vivo performance. *Mater. Sci. Eng. C.* 2015. Vol. 55. Pp. 538–546. doi: 10.1016/j.msec.2015.05.081.
8. Dorozhkin S.V. Calcium Orthophosphates in Nature, Biology and Medicine. *Materials*. 2009. Vol. 2 (2). Pp. 399–498. doi: 10.3390/ma2020399.
9. Carlisle E.M. Silicon: a possible factor in bone calcification. *Science*. 1970. Vol. 3916 (167). Pp. 279–280. doi: 10.1126/science.167.3916.279.
10. Porter A.E., Botelho C.M., Lopes M.A., Santos J.D., Best S.M., Bonfield W. Ultrastructural comparison of dissolution and apatite precipitation on hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite in vitro and in vivo. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2004. Vol. 4 (69). Pp. 670–679. doi: 10.1002/jbm.a.30035.
11. Botelho C.M., Brooks R.A., Best S.M., Lopes M.A., Santos J.D., Rushton N., Bonfield W. Human osteoblast response to silicon-substituted hydroxyapatite. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2006. Vol. 3 (79). Pp. 723–730. doi: 10.1002/jbm.a.30806.
12. Driessens F.C.M. The mineral in bone, dentin and tooth enamel. *Bull. Sociétés Chim. Belg.* 2010. Vol. 8 (89). Pp. 663–689. doi: 10.1002/bscb.19800890811.

13. Rey C., Renugopalakrishnan V., Collins B., Glimcher M. J. Fourier transform infrared spectroscopic study of the carbonate ions in bone mineral during aging. *Calcif. Tissue Int.* 1991. Vol. 4 (49). Pp. 251–258. doi: 10.1007/BF02556214.
14. Shepherd J. H., Shepherd D. V., Best S. M. Substituted hydroxyapatites for bone repair. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2012. Vol. 10 (23). Pp. 2335–2347. doi: 10.1007/s10856-012-4598-2.
15. Sprio S., Tampieri A., Landi E., Sandri M., Martorana S., Celotti G., Logroscino G. Physico-chemical properties and solubility behaviour of multi-substituted hydroxyapatite powders containing silicon. *Mater. Sci. Eng. C.* 2008. Vol. 1(28). Pp. 179–187. doi: 10.1016/j.msec.2006.11.009.
16. Murugan R., Ramakrishna S. Production of ultra-fine bioresorbable carbonated hydroxyapatite. *Acta Biomater.* 2006. Vol. 2 (2). Pp. 201–206. doi: 10.1016/j.actbio.2005.09.005.
17. Hu Y.Y., Rawal A., Schmidt-Rohr K. Strongly bound citrate stabilizes the apatite nanocrystals in bone. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010. Vol. 52 (107). Pp. 22425–22429. doi: 10.1073/pnas.1009219107.
18. Hu Y.Y., Liu X.P., Ma X., Rawal A., Prozorov T., Akinc M., Mallapragada S. K., Schmidt-Rohr K. Biomimetic Self-Assembling Copolymer–Hydroxyapatite Nanocomposites with the Nanocrystal Size Controlled by Citrate. *Chem. Mater.* 2011. Vol. 9 (23). Pp. 2481–2490. doi: 10.1021/cm200355n.
19. de Leeuw N.H., Rabone J.A.L. Molecular dynamics simulations of the interaction of citric acid with the hydroxyapatite (0001) and (011 $\bar{0}$) surfaces in an aqueous environment. *CrystEngComm.* 2007. Vol. 12 (9). Pp. 1178–1186. doi: 10.1039/B710974A.
20. Cullity B.D., Weymouth J.W. Elements of X-Ray Diffraction. *Am. J. Phys.* 1957. Vol. 6 (25). Pp. 394–395. doi: 10.1119/1.1934486.
21. Singh G., Singh S., Prakash S. Surface characterization of plasma sprayed pure and reinforced hydroxyapatite coating on Ti6Al4V alloy. *Surf. Coat. Technol.* 2011. Vol. 20 (205). Pp. 4814–4820. doi: 10.1016/j.surfcoat.2011.04.064.
22. Schwarzenbach G., Flaschka G. Complexometric titration [Комплексонометрическое титрование] Moscow: “Khimiya” Publishing House, 1970. 359 p. (rus)

Information about the authors

Troubitsin, Mikhail A. PhD, Professor. E-mail: troubitsin@bsu.edu.ru. Belgorod National Research University. Russia, 308015, Belgorod, st. Pobedy, 85.

Hoang Viet Hung, Postgraduate student. E-mail: hung.hoangviet191290@gmail.com. Belgorod National Research University. Russia, 308015, Belgorod, st. Pobedy, 85.

Furda, Liubov V. PhD, Assistant professor. E-mail: furda@bsu.edu.ru. Belgorod National Research University. Russia, 308015, Belgorod, st. Pobedy, 85.

Received in January 2020

Для цитирования:

Трубицын М.А., Хоанг Вьет Хунг, Фурда Л.В. Синтез и исследование свойств биомиметического гидроксипатита, допированного силикат- и карбонат-анионами в присутствии цитрат-ионов // Вестник БГТУ им. В.Г. Шухова. 2020. № 3. С. 106–113. DOI: 10.34031/2071-7318-2020-5-3-106-113

For citation:

Troubitsin M.A., Hoang Viet Hung, Furda L.V. Synthesis and investigation of biomimetic hydroxyapatites doped by silicate and carbonate anions in the presence of citrate ions. *Bulletin of BSTU named after V.G. Shukhov.* 2020. No. 3. Pp. 106–113. DOI: 10.34031/2071-7318-2020-5-3-106-113