

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Омский государственный университет
им. Ф.М. Достоевского»

На правах рукописи



Цыганова Анна Анатольевна

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ
КАЛЬЦИЯ И ПОЛИСАХАРИДОВ**

1.4.1. Неорганическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Научный руководитель:
доктор геолого-минералогических наук,
профессор, Голованова Ольга Александровна

Омск - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	13
1.1. Представители семейства фосфатов кальция. Структура, свойства, способы получения	13
1.2. Изоморфные замещения в структуре фосфатов кальция.....	22
1.3. Биоматериалы и биомиметические материалы.....	24
1.3.1. Классификация биоматериалов	25
1.3.2. Требования к биоматериалам.....	29
1.3.3. Методы исследования биоматериалов.....	30
1.4. Биоматериалы и биокерамика на основе фосфатов кальция.....	32
1.5. Полимеры, применяемые в реконструктивной медицине	37
1.6. Композиционные материалы на основе биополимеров.....	48
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 1	49
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	51
2.1. Методики синтеза.....	51
2.1.1. Методика получения смеси фосфатов кальция	51
2.1.2. Методика получения композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и альгината натрия	52
2.1.3. Методика получения композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и хитозана	52
2.1.4. Методика получения композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и гиалуроновой кислоты	52
2.1.5. Методика получения композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и полиэлектролитного комплекса альгинат натрия-хитозан	53
2.1.6. Методика получения композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и смешанного гидрогеля альгинат натрия-гиалуроновая кислота.....	53
2.1.7. Методика получения плотной керамики на основе смеси фосфатов кальция	53
2.2. Определение химического состава надосадочной жидкости.....	54
2.2.1. Методика определения ионов кальция с помощью ионселективного электрода.....	54
2.2.2. Определение кальция и магния при их совместном присутствии в растворе с отделением фосфатов.....	54
2.2.3. Методика определения фосфат-ионов по молибденовой сини.....	55
2.3. Определение фазового состава образцов.....	56
2.3.1. Методика рентгенофазового анализа.....	56

2.3.2. Методика ИК-спектроскопии	56
2.3.3. Методика измерения площади удельной поверхности синтетических фосфатов кальция.....	57
2.3.4. Методика изучения морфологии частиц твердой фазы методом оптической микроскопии.....	57
2.3.4.1. Методика изучения морфологии с помощью бинокулярного микроскопа серии XSP-104.....	57
2.3.4.2. Методика изучения морфологии с помощью сканирующего электронного микроскопа TESCAN.....	59
2.3.4.3. Методика изучения морфологии с помощью растрового электронного микроскопа JEOL JSM-6610LV с энергодисперсионным анализатором IncaX- Act 350	59
2.4. Методика термогравиметрического анализа.....	60
2.5. Методика изучения растворимости фосфатов кальция	60
2.6. Методика исследования деградации образцов в среде трис-буферного физиологического раствора и модельного SBF раствора	60
2.7. Методика определения динамической вязкости.....	61
2.8. Методика определения пористости.....	62
2.9. Методика определения плотности керамических материалов.....	62
2.10. Методика определения прочности на изгиб.....	63
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ	64
3.1. Теоретический расчет возможности и условий образований фосфатов кальция.....	64
3.1.1. Основные положения термодинамической модели образования минеральных фаз и расчет условий их осаждения	64
3.1.2. Результаты теоретического расчета возможности и условий образований фосфатов кальция	65
3.2. Физико-химические свойства смеси фосфатов кальция, полученной осаждением из растворов	68
3.3. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция.....	74
3.3.1. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и альгината натрия	74
3.3.2. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и хитозана	81
3.3.3. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и гиалуроновой кислоты	86

3.3.4. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и полиэлектролитного комплекса альгинат натрия-хитозан.....	91
3.3.5. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и смешанного гидрогеля альгинат натрия-гиалуроновая кислота	97
3.4. Метод получения плотной керамики на основе смеси фосфатов кальция.....	102
3.5. Исследование деградации образцов в среде трис-буферного физиологического раствора и модельного SBF раствора.	107
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 3	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116
Приложение 1	140
Приложение 2	142
Приложение 3.....	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Индустрия биоматериалов активно развивается, каждый год появляются новые виды остеопластических материалов: натуральные материалы (скелет кораллов, коллаген, желатин, хитозан) и синтетические полимеры (полиэфир, полилактиды, полигликолиды и их сополимеры), кальций-фосфатная керамика и биостекла. Область применения их обширна и включает в себя не только ортопедию и травматологию, но и использование в качестве биологически активного слоя имплантатов, таких как нержавеющая сталь, хром-кобальтовые сплавы, титан и т. д.

Широкое применение в этой сфере получили фосфаты кальция (ФК), однако они не отвечают ряду требований, предъявляемых к остеопластическим материалам, таких как возможность стерилизации без изменения качеств, упругость и необходимая прочность.

Исторически первым для заполнения дефектов костной ткани был предложен синтетический гидроксиапатит (ГА; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), мало растворимый в физиологических условиях и, вследствие этого, наименее используемый в настоящее время в медицине. Особое внимание сегодня привлекают материалы на основе октакальциевого фосфата (ОКФ) – прекурсора биологического апатита, который участвует в ранней стадии минерализации, то есть является центром кристаллизации в кости и зубной эмали с последующим формированием осажденного ГА и далее переходом в ГА с высокой степенью кристалличности. Однако получить чистый ОКФ трудно ввиду того, что он является метастабильной фазой, поэтому его часто используют в смеси с другими фосфатами кальция.

С другой стороны, высокий потенциал применения в медицине имеют биополимеры. В частности, материалы на основе полисахаридов, которые благодаря своей низкой токсичности, биосовместимости и противовоспалительным свойствам являются прекрасным сырьем для создания материалов медицинского назначения.

Наиболее перспективными из них являются альгинат натрия, хитозан и гиалуроновая кислота. Альгинат натрия – ионогенный полисахарид, получаемый путем щелочной экстракции бурых водорослей. Благодаря таким свойствам, как водорастворимость, высокая загущающая способность, нетоксичность, этот полимер нашел широкое применение в медицине, пищевой, косметической, текстильной, бумажной и других отраслях промышленности. Особый интерес к альгинату натрия вызывает его способность формировать гидрогели в водных растворах при добавлении бивалентных металлов, что позволяет разрабатывать новые материалы различного назначения. Хитозан – дезацетилированное производное хитина – второй по распространенности природный полимер после целлюлозы. Хитозан обладает иммунологическими и противоопухолевыми свойствами, высокой биосовместимостью, а также антитромботическими и кровоостанавливающими свойствами. Гиалуроновая кислота (ГК) является природным полисахаридом и представляет собой гликозаминогликан, который имеет уникальные вязкоэластические и гигроскопические свойства. ГК обладает такими свойствами, как хорошая биосовместимость, выраженная биологическая активность, отсутствие антигенности и других побочных эффектов. Присутствие вязкого слоя экзогенной ГК на тканях, которые больше всего подвергаются травматическим воздействиям, оказывает защитное действие, способствующее успешному осуществлению операции. В последние годы особый интерес исследователей уделяется новому классу биополимеров – полиэлектролитным комплексам (ПЭК), разноименно заряженных полисахаридов. Часто ПЭК биополимеров обладают физико-химическими и биологическими свойствами, отличными от свойств исходных полимеров, к тому же полиэлектролитные комплексы на основе биополимеров участвуют практически во всех биохимических процессах в живом организме.

Именно поэтому актуальным и перспективным является изучение их свойств и установление возможности применения подобных комплексов в

медицинских целях, в том числе данный подход относится и к созданию композиционных материалов на основе фосфатов кальция и биополимеров, которые способны сочетать в себе универсальные качества костной ткани.

Цель работы – разработка новых методик синтеза композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция, органических биополимеров и их полиэлектролитных комплексов и установление их физико-химических свойств.

Для достижения цели исследования необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Выполнить теоретический расчет возможности и условий образования смеси фосфатов кальция и по результатам расчета осуществить синтез смеси ФК.

2. Осуществить синтез материалов: керамики на основе смеси фосфатов кальция и композитов, наполнителем в которых является смесь фосфатов кальция, а матрицей – альгинат натрия, хитозан, гиалуроновая кислота, ПЭК альгинат натрия – хитозан, смешанный гидрогель альгинат натрия – гиалуроновая кислота.

3. Изучить влияние условий синтеза (соотношение наполнитель/матрица и температура сушки) на физико-химические характеристики синтезированных материалов и провести их сравнительный анализ.

4. Оценить возможность и пути практического использования полученных материалов.

Научная новизна результатов диссертационной работы:

1. На основе теоретического расчета возможности и условий образования минеральных фаз предложен способ синтеза композиционных материалов на основе смеси ФК и полисахаридов (альгинат натрия, хитозан, гиалуроновая кислота и их комплексы), свойства которых возможно корректировать за счет варьирования соотношения наполнитель/матрица и температуры сушки.

2. При изучении механизмов взаимодействия наполнителя (смесь ФК) и матрицы в полученных композитах установлено, что для материалов, матрицей в которых выступает гиалуроновая кислота, характерно взаимодействие карбоксильных групп с ионами кальция, для хитозана – процесс фосфорилирования, а для альгината натрия и его комплексов – образование комплексных соединений и полная сшивка ионами кальция.

3. Установлено влияние условий синтеза на физико-химические свойства композитов, выявлена общая закономерность: при увеличении температуры сушки удельная поверхность уменьшается, что связано с уплотнением композиционных материалов, но для образцов на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан наблюдается обратная зависимость.

4. Доказано, что резорбируемость полученных композитов выше, чем у соответствующего образца (смеси ФК) без биополимера, при этом для большинства композитов скорость резорбции уменьшается с ростом температуры сушки и с увеличением содержания наполнителя, но для композитов на основе ПЭК наблюдаются обратная зависимость. Установлена возможность формирования кальций-фосфатного слоя на поверхности композитов в растворе SBF, что свидетельствует об их биоактивности.

5. Показано использование смеси ФК для создания плотной керамики. Полученные образцы представлены фазами трикальциевого фосфата (ТКФ) и пирофосфата кальция (ПФК), при повышении температуры от 900°C до 1100°C увеличивается плотность и прочность полученной керамики, снижается резорбируемость в различных средах. Таким образом, расширяется спектр применения синтезированных материалов.

Теоретическая и практическая значимость. В результате исследований была показана возможность направленного регулирования физико-химических свойств (состав, морфология, резорбция, удельная поверхность и т.д.) композиционных материалов путем варьирования соотношения наполнитель/матрица, температуры сушки и подбором матрицы. Показана универсальность применения смеси фосфатов кальция

как в качестве наполнителя в композиционных материалах, так и в качестве основы для получения плотной керамики. В рамках диссертационной работы установлена возможность применения полученных материалов в медицинских целях (Патент № 2725882(444) «Композиционный материал, содержащий альгинат натрия и смеси фосфатов кальция, способ получения композиционного материала», Патент №2765546(452) «Композиционный материал для заполнения костных дефектов, содержащий альгинат-хитозановый полиэлектролитный комплекс»).

Методология и методы исследования. Методологической основой для разработки синтеза и изучения физико-химических свойств композиционных материалов послужили научные работы отечественных и зарубежных исследователей. Для установления состава и зависимости свойств композитов от условий синтеза использованы современные методы исследования: прямая потенциометрия, титриметрический анализ, спектрофотометрический анализ, вискозиметрия, термогравиметрический анализ (ТГ), рентгенофазовый анализ (РФА), инфракрасная (ИК) спектроскопия, низкотемпературная адсорбция азота (метод Брунауэра-Эмметта-Теллера, БЭТ), оптическая микроскопия, сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), растровая электронная микроскопия (РЭМ), растворение в различных средах, исследования биоактивности *in vitro* в имитируемой жидкости организма SBF и трис-буферном растворе.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Методики синтеза композиционных материалов, наполнителем в которых выступает 3-компонентная смесь фосфатов кальция, а матрицей - полисахариды (альгинат натрия, хитозан, гиалуроновая кислота и их комплексы).
2. Физико-химические свойства композиционных материалов (смесь фосфатов кальция/биополимер), зависимость их свойств от природы матрицы, соотношения наполнитель/матрица и температуры сушки.

3. Механизмы взаимодействия наполнителя (смесь ФК) и полисахаридов в синтезированных композитах.

4. Способ получения и свойства плотного керамического материала на основе 3-компонентной смеси фосфатов кальция.

Соответствие диссертационного исследования паспорту научной специальности 1.4.1. Неорганическая химия. Диссертационное исследование по поставленным целям, решенным задачам и полученным результатам соответствует п. 2 «Дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами»; п. 5 «Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы».

Достоверность и надежность полученных результатов обеспечена применением отработанных эффективных методик расчетов и экспериментов, использованием современной аппаратуры и комплекса взаимодополняющих методов исследования, воспроизводимостью результатов экспериментов, а также согласованностью с имеющимися литературными данными в тех случаях, где сопоставление возможно.

Апробация работы. Результаты работы представлены на следующих научных конференциях: X Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Крестовские чтения) (Иваново, 2015); Школа-конференция молодых ученых «Неорганические соединения и функциональные материалы» ICFM-2015 (Новосибирск, 2015); V Всероссийская научная молодежная школа-конференция «Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии» (Омск, 2016, 2023); Региональная студенческая научно-практическая конференция «Молодежь третьего тысячелетия» (Омск, 2016); IX Международная научная конференция «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы будущего» (Иваново, 2016, 2023); Школа-конференция молодых учёных «Неорганические соединения и функциональные материалы» ICFM-2017 (Новосибирск, 2017); Вторая

Всероссийская научная конференция «Омские научные чтения» (Омск, 2018, 2020); X Международная научная конференция «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения» (Суздаль, 2018); VII Региональная конференция магистрантов, аспирантов и молодых ученых по физике, математике и химии «ФМХ ОмГУ 2019» (Омск, 2019); Десятая Международная научная конференция «Химическая термодинамика и кинетика» (Великий Новгород, 2020); 2-ая научно-практическая конференция ученых России и Хорватии в Дубровнике (Москва-Дубровник, 2020); VIII Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия: достижения и перспективы» (Ростов-на-Дону, 2023); VII Международной научно-практической конференции «Теоретическая и экспериментальная химия» (Караганда, 2023); XVI Международный Китайско-Российский Симпозиум «Новые материалы и технологии» (Хайкоу, 2023).

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 22 работы, в том числе 7 статей в журналах из перечня рецензируемых научных журналов по специальности (ВАК, Scopus, Web of Science), 2 патента и 13 тезисов докладов.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ в рамках научного проекта (№15-29-04839, 16-33-00684, 23-23-00668) и государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 075-03-2023).

Личный вклад автора состоит в критическом обзоре отечественной и зарубежной литературы по теме работы, участии в постановке задач исследования и планировании экспериментов. Основная часть результатов, приведенных в диссертации, получена непосредственно автором или при его личном участии. Физико-химические исследования частично проведены на базе ЦНХТ ИК СО РАН, г. Омск. Соискателем самостоятельно выполнена обработка, анализ, интерпретация, обобщение полученных данных и дальнейшая подготовка материалов к публикации.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы (223 наименования). Общий объем диссертации составляет 147 страниц, включая 70 рисунков, 16 таблиц и 3 приложения.

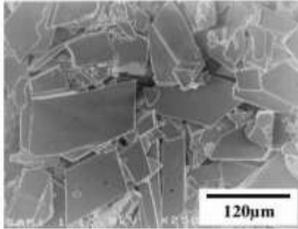
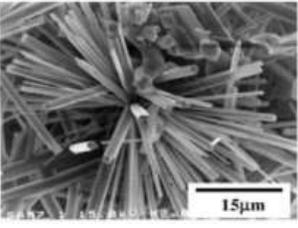
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

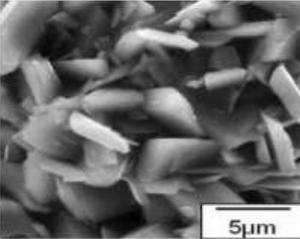
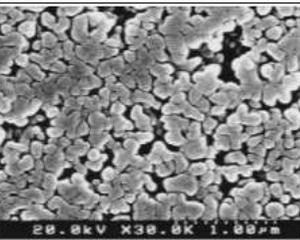
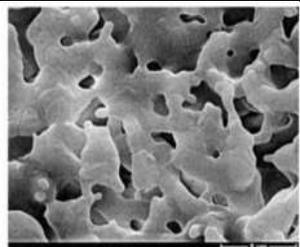
1.1. Представители семейства фосфатов кальция. Структура, свойства, способы получения

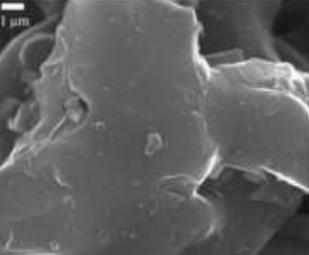
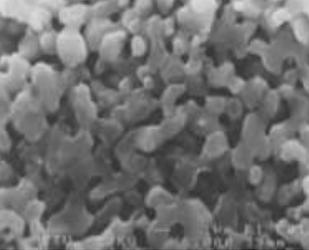
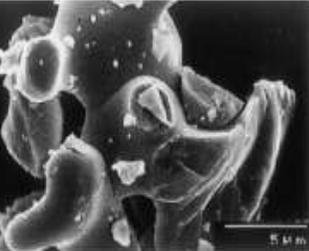
Фосфаты кальция являются объектом исследования во многих областях науки, таких как химия, биология, геология и медицина. Согласно литературным данным, первые попытки установить их химический состав были предприняты Берцелиусом в середине 19 века [1]. Примерно 70 лет спустя была выдвинута гипотеза о существовании различных кристаллических фаз фосфатов кальция [2-4].

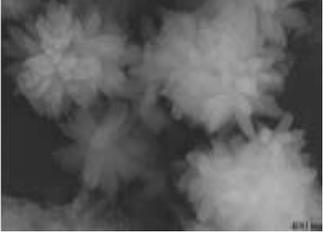
В организмах млекопитающих практически все твердые ткани, за исключением отдельных частей внутреннего уха, состоят из фосфатов кальция. Кроме фосфатов кальция, которые в основном представлены биологическим апатитом [1, 5, 6], составляющих 50-60 масс.% кости, в состав входят коллагены 30-40 масс.% и вода – около 10 масс.%. В трехкомпонентной системе $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{H}_3\text{PO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ [5, 6] существуют 11 неионзамещенных фосфатов кальция с ионным соотношением Ca/P от 0,5 до 2,0. Основные параметры, характеризующие фосфаты кальция – Ca/P соотношение, кислотность – щелочность и растворимость в воде. Все эти параметры связаны с pH водных растворов. Чем ниже Ca/P соотношение в фосфате кальция, тем более кислым и растворимым он является [1, 6]. Краткая характеристика всех существующих фосфатов кальция приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Свойства фосфатов кальция [3, 6]

Фосфат кальция	Ca/P соотношение	Интервал стабильности pH (25 °C)	Произведение растворимости при 25°C	Морфология и форма частиц
Монокальциевый фосфат $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0,50	< 1 а	1,14	
Монокальциевый фосфат моногидрат $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,50	0 – 2	1,14	
Дикальциевый фосфат дигидрат $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,00	2 – 6	6,59	

<p>Дикальциевый фосфат CaHPO_4</p>	1,00	A	6,90	
<p>Октакальциевый фосфат $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$</p>	1,33	5,5 – 7	96,6	
<p>Аморфный фосфат кальция $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot z\text{H}_2\text{O}$</p>	1,20 – 2,20	> 5	25,7 – 32,7	
<p>Гидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$</p>	1,67	9,5 – 12	58,4	

<p>Нестехиометрический осажденный гидроксиапатит (кальций дефицитный) $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$</p>	1,5 – 1,67	6,5 – 9,5	~ 85,1	 <p>25kV X10.000 1µm 000092</p>
<p>α-Трикальциевый фосфат $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$</p>	1,50	Б	25,5	 <p>1 µm</p>
<p>β-Трикальциевый фосфат $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$</p>	1,50	б	28,9	
<p>Тетракальциевый фосфат $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$</p>	2,00	Б	38 – 44	 <p>5 µm</p>

Оксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$	1,67	Б	~ 69	-
Фторапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	1,67	Б	120.0	

Рассмотрим представителей фосфатов более подробно.

Монокальциевый фосфат моногидрат (МКФМ, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) осаждается из очень кислых растворов, которые обычно используются в промышленности по производству фосфорсодержащих удобрений («тройной суперфосфат»). МКФМ является наиболее кислым и растворимым фосфатом кальция, он не встречается в биологических тканях и 5 минеральных новообразованиях, не обладает свойством биосовместимости с костью и по этим причинам в самостоятельном виде не используется в качестве биоматериала для заполнения костных дефектов, однако в смеси с другими менее растворимыми фосфатами кальция используется как компонент самозатвердевающих цементов. Согласно европейской классификации пищевых добавок, МКФМ – добавка E341. Однако главным потребителем МКФМ является сельское хозяйство, где он используется как удобрение [1, 3, 6].

Дикальциевый фосфат дигидрат (ДКФД, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; минерал брушит) может легко кристаллизоваться из водных растворов. ДКФД имеет моноклинную структуру типа брушита с пространственной группой Ia и параметрами элементарной ячейки $a = 5,812 \text{ \AA}$, $b = 15,180 \text{ \AA}$, $c = 6,239 \text{ \AA}$ и $\beta = 116,420 \text{ \AA}$, $Z = 4$. Молекулы воды связаны с ионами кальция и расположены между плоскостями, образованными ионами HPO_4^{2-} и Ca^{2+} . Он превращается в ДКФ при температурах выше 80°C . ДКФД является биологически важным, поскольку он встречается в патологических кальцификатах, таких как зубные и мочевые камни. Также предполагается, что брушит является промежуточным звеном в процессах биоминерализации, таких как костеобразование и при разрушении эмали в кислотах (эрозия зубной эмали). В медицине ДКФД используется в качестве компонента кальций-фосфатных цементов и зубных паст [1, 3, 6].

Дикальциевый фосфат (ДКФ, CaHPO_4 ; минерал монетит), безводная форма ДКФД. Данный представитель фосфатов кальция кристаллизуется в триклинной сингонии, пространственная группа P1, с параметрами элементарной ячейки $a = 6,910 \text{ \AA}$, $b = 6,627 \text{ \AA}$, $c = 6,998 \text{ \AA}$, $\alpha = 88,330 \text{ \AA}$, $\gamma = 103,820 \text{ \AA}$ и $\beta = 96,340 \text{ \AA}$, $Z = 4$. В отличие от брушита, монетит не присутствует ни в нормальных,

ни в патологических кальцинированных тканях живого организма. Он также используется в составе цементов на основе фосфатов кальция. Его применяют как агент для полировки, источник кальция и фосфора в пищевых добавках, в таблетках и как компонент зубных паст [3].

Октакальциевый фосфат (ОКФ, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) является метастабильной фазой, часто обнаруживается в водных растворах во время осаждения устойчивых фосфатов кальция как промежуточное соединение [4]. Кристаллическая структура ОКФ относится к триклинной сингонии с пространственной группой $P1$ [7]. Параметры элементарной ячейки ОКФ: $a = 19,692 \text{ \AA}$, $b = 6,835 \text{ \AA}$, $c = 6,835 \text{ \AA}$, $\alpha = 108,650 \text{ \AA}$, $\gamma = 92,540 \text{ \AA}$, $\beta = 90,150 \text{ \AA}$. Структура ОКФ в некоторой степени подобна структуре ГА, ввиду того, что ОКФ содержит апатитовые структурные группировки с внедренными в них молекулами воды [3, 8]. ОКФ обнаруживается в тканях живого организма, таких как зубные и мочевые камни человека. Наибольшее распространение ОКФ нашел в медицине в качестве материала для заполнения костных дефектов.

Кальций дефицитный гидроксиапатит, «осажденный» апатит (ОГА, $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$). Данный фосфат кальция получают при одновременном сливании растворов, содержащих ионы кальция и фосфат-ионы, в кипящую воду и дальнейшем кипячении в течение нескольких часов. За это время, первоначально осажденный аморфный фосфат кальция (АКФ) переструктурируется и преобразуется в ОГА. Поэтому есть много общих черт в структуре, свойствах и применении осажденного в щелочных растворах ($\text{pH} > 8$) АКФ и ОГА.

Аморфный фосфат кальция (АКФ, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $n=3.0-4.5$). Часто встречается как переходная фаза, возникающая в процессе формирования фосфатов кальция в водных системах. Химический состав АКФ сильно зависит от pH-раствора и концентраций смешиваемых растворов. Биологический АКФ (часто содержащий Na, Mg, карбонат, и пирофосфат) найден в патологических минералообразованиях мягких тканей (например, кальцификатов сердечных клапанов пациентов, имеющих протезы) [1, 3]. В медицине чистый АКФ

используется в составе цементов на основе фосфата кальция и как наполнитель при лечении зубов. Небиомедицинские области применения АКФ включают его использование как компонента для протрав. В пищевой промышленности АКФ используется для устранения мутности сиропов. Иногда это вещество может использоваться как инертный наполнитель в гранулированных лекарствах.

Монокальциевый фосфат (МКФ, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) кристаллизуется при тех же условиях, что и МКФМ, но при температуре более 100°C . Как МКФМ, МКФ не встречается в твердых тканях человека и не является биосовместимым из-за его кислотности. В настоящее время МКФ не применяется в медицине.

β -Трикальцийфосфат (β -ТКФ, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) не может быть осажден из водных растворов, он образуется при распаде под действием температуры кальций дефицитного апатита (800°C). При температуре выше 1120°C β -трикальцийфосфат трансформируется в высокотемпературный α -трикальцийфосфат.

Чистый β -ТКФ никогда не встречается в биологических минералообразованиях. Только Mg-замещенная форма, называемая «витлокит» (β -трикальция магния фосфат, $\beta(\text{Ca}, \text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$), найдена в зубных и мочевых камнях, зубном кариесе, слюнных камнях, а также в некоторых отложениях мягких тканей. В биомедицинской практике β -ТКФ используется в костных цементах на основе фосфата кальция. Чистый β -ТКФ часто применяют в качестве мягкого полирующего агента в зубных пастах. Также применяется как диетическая или минеральная добавка к пище (E341). Помимо этого, β -ТКФ находит применение в сельском хозяйстве в качестве удобрения для устранения кислотности почв.

α -Трикальцийфосфат (α -ТКФ, $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) не присутствует в биологических минеральных отложениях, но в медицине иногда используется в составе цементов на основе фосфатов кальция. Кремний стабилизированный α -ТКФ является коммерческим материалом, который используется для производства биорезорбируемых пористых керамических имплантатов. α -ТКФ технического сорта может применяться как удобрение.

Гидроксиапатит (ГА , $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) может быть получен в водных растворах, смешением точно стехиометрических количеств кальций- и фосфат-содержащих растворов с $\text{pH} > 9$. ГА кристаллизуется в гексагональной сингонии с пространственной группой $\text{P6}_3/\text{m}$ и параметрами элементарной ячейки $a = b = 9,432 \text{ \AA}$, $c = 6,881 \text{ \AA}$. ГА представляет собой слоистый кристалл, содержащий более ста атомов в элементарной ячейке [9-11].

Стехиометрический ГА может быть также описан в моноклинной сингонии (пространственная группа $\text{P2}_1/\text{b}$ с параметрами решетки $a = 9,4214(8) \text{ \AA}$, $b = 2a$, $c = 6,8814(7) \text{ \AA}$, $\gamma = 120^\circ$), причем такое описание не связано с ограничениями, обусловленными зеркальной симметрией [12]. Снижение симметрии до моноклинной является результатом упорядочения расположения OH^- в кальциевых каналах, а также взаимного упорядочения этих каналов таким образом, что происходит двукратное увеличение параметра b -элементарной ячейки. ГА моноклинной сингонии может быть получен только гидротермальным синтезом или термообработкой ГА в атмосфере водяного пара [3, 6, 13].

Чистый ГА никогда не встречается в биологических системах. Однако из-за общих черт химического состава кости и зубного минерала ГА широко используется как покрытие в ортопедии (например, протезы бедренных суставов) и зубных имплантатов. Разработан цемент на основе фосфата кальция с ГА. Кроме того, ГА добавляется к некоторым маркам зубной пасты как мягкий агент полировки вместо карбоната кальция [14].

Тетракальцийфосфат (ТТКФ, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$; минерал хилгенстокит), самый основной фосфат кальция. ТТКФ не может быть осажден из водных растворов. Это соединение может быть получено только с помощью твердофазной реакции при температуре выше 1300°C , например, нагреванием гомогенизированной эквимольной смеси ДКФ и CaCO_3 в сухом воздухе. Тетракальцийфосфат кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой P2_1 и параметрами кристаллической ячейки $a = 7,023 \text{ \AA}$, $b = 11,986 \text{ \AA}$, $c = 90,900 \text{ \AA}$, $\beta = 9,473 \text{ \AA}$ [15]. Ионы Ca^{2+} и PO_4^{3-} расположены в четырех слоях ортогональных осей a - b . Каждый слой включает каналы $\text{Ca} - \text{PO}_4$ и $\text{Ca} - \text{Ca}$. Пары смежных слоев – слои,

близкие по структуре к апатиту. ТТКФ легко гидролизуеться в присутствии ДКФД или ДКФ и воды с образованием ГА [16-18], следовательно, никогда не присутствует в биологических твердых тканях и минеральных новообразованиях. В медицине широко используется для подготовки различных самозатвердевающих цементов на основе фосфатов кальция.

1.2. Изоморфные замещения в структуре фосфатов кальция

Минеральные фазы природных костных тканей не являются чистыми соединениями и содержат в своем составе большое количество различных элементов, таких как CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , SiO_4^{2-} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+ , Zn^{2+} , Mn^{2+} , F^- или Cl^- . Количественное и качественное содержание этих «примесей» варьируется в зависимости от возраста и состояния ткани. Однако следует сделать вывод, что все они играют важную роль в метаболизме минерализованных тканей [8, 9]. Поэтому исследования в области изоморфных замещений в синтетических кальций-фосфатных материалах в основном рассматривали ионы, встречающиеся в биологических апатитах [19-22].

Для фосфатов кальция характерно частичное замещение ионов в кристаллической решетке. В частности, высокая стабильность и гибкость структуры апатита обуславливает большое разнообразие возможных катионных и анионных замещений.

При анионном замещении в структуре ФК возможны несколько компенсирующих механизмов, которые реализуются в зависимости от замещающего аниона. Одновалентные анионы (F^- , Cl^-) замещают OH^- -группы в анионном канале без дисбаланса зарядов. При замене группы $(\text{PO}_4)^{3-}$ двухвалентными анионами (HPO_4^{2-} , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , SeO_3^{2-} , SeO_4^{2-}) происходит образование вакансий по OH^- -группе и катиону Ca^{2+} . В случае четырехзарядного аниона (SiO_4^{4-}) отрицательный заряд компенсируется образованием вакансии по OH^- -иону [23].

Биологически наиболее значимым анионным замещением является замена ОН-иона на F^- или Cl^- , а также замена $(PO_4)^{3-}$ или OH^- на $(CO_3)^{2-}$. Способность фторид-иона образовывать водородную связь способствует замене ОН-иона в структуре ФК, так как это обеспечивает соединению дополнительную стабильность. Присутствие даже небольшого количества фторид-ионов в кристаллической решетке приводит к образованию очень длинных рядов изо-ориентированных ОН-групп. В результате чего за счет своей упорядоченной структуры частично F-замещенный ГА имеет более низкую растворимость, чем незамещенный ГА [24]. Для карбонат-ионов возможны два типа замещения: А тип – замещение ОН-ионов, В тип – замещение фосфат-ионов (более характерно для биологических апатитов). Различить тип замещения можно по константам решетки и различным положениям инфракрасных полос поглощения карбонат-ионов (таблица 2) [25]. Карбонат-ионы ингибируют рост кристаллов ОКФ и ГА, и его включение приводит к образованию плохо кристаллических структур с повышенной растворимостью [23, 26].

Таблица 2 – Положения инфракрасных полос поглощения карбонат-ионов в гидроксиапатите А- и В-типа

Структурный фрагмент и тип колебания	Полоса, cm^{-1}	
	А-тип	В-тип
Деформационное колебание О-С-О в $(CO_3)^{2-}$	879	872
Ассиметричное валентное колебание С- О в $(CO_3)^{2-}$	1452, 1498, 1547	1416, 1472

Исследование катионных замещений в структуре ФК показало, что в зависимости от радиуса иона замещения могут происходить как во всем

диапазоне состава (Sr^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+}), так и в ограниченных количествах для небольших ионов (Zn^{2+} и Mg^{2+}) [27]. Исследователями было установлено, что ионы Mg^{2+} ингибируют рост кристаллов ФК, причем, в ряду ГА, ОКФ, ДКФД ингибирующее действие ионов магния уменьшается: это связано с наличием в кристаллической решетке соединений воды, которая уменьшает адсорбцию посторонних ионов [23, 28].

В литературных источниках [29-32] сообщается, что некоторые ионы способны частично замещать ионы Ca^{2+} в структурах α -ТКФ и β -ТКФ. В частности, такие ионы, как ионы Mg^{2+} , Mn^{2+} и Zn^{2+} , которые имеют меньший ионный радиус, по сравнению с ионом Ca^{2+} , способны стабилизировать кристаллическую решетку β -ТКФ, а более крупные ионы, такие как Sr^{2+} , легче размещаются в структуре α -ТКФ.

Присутствие посторонних ионов может повлиять и на гидролиз ФК. Ингибирование обеспечивает кинетическую стабильность переходных фаз ФК, тогда как стимулирование гидролиза исключает обнаружение промежуточных фаз [24, 33]. Даже нестабильный АФК может сохраняться в течение некоторого времени в присутствии ионов Mg^{2+} , которые способны стабилизировать кислые фазы ФК [34]. От присутствия посторонних ионов зависит не только относительная скорость кристаллизации и гидролиза, но и состав и структура образующегося в итоге ФК. Так, продуктом гидролиза может быть замещенный ФК, например, K^{+} - и $(\text{CO}_3)^{2-}$ – замещенный ГА, образующийся при гидролизе ОКФ или ДКФД, и Sr^{2+} – замещенный ГА, полученный при гидролизе α -ТКФ [35, 36].

1.3. Биоматериалы и биомиметические материалы

Биосовместимые материалы (биоматериалы и биомиметические материалы) – это материалы, которые не вызывают негативного отклика живого организма при нахождении с ним в контакте. Такие материалы широко применяются в практических целях: в качестве костных цементов, при замене суставов,

восстановлении кожных покровов, в системах точечной доставки лекарственных средств, в зубных имплантатах, контактных линзах и т.д. [37-40]. Биомиметическими материалами называют материалы синтетического происхождения, которые по микроструктуре идентичны натуральным. Примером таких материалов могут служить покрытия из гидроксиапатита на различных металлических имплантатах, используемых в качестве замены кости, – такое покрытие облегчает крепление имплантата к живой кости. Исследователи всего мира постоянно находятся в поиске методик создания новых материалов, которые будут по своим свойствам близки к натуральным. На данный момент активно используются материалы как биологического, так и синтетического происхождения.

1.3.1. Классификация биоматериалов

Существующие биоматериалы принято классифицировать по нескольким признакам: природа происхождения; материал, из которого они изготовлены; характер взаимодействия с тканями организма.

По происхождению все материалы можно разделить на две группы: биологические и синтетические материалы [40-43].

Биологические материалы, в свою очередь, делятся на аутогенные, аллогенные, ксеногенные. Аутотрансплантаты получают из собственных тканей пациента, что исключает возможность возникновения осложнений при пересадке, как иммунологического, так и инфекционного характера. Однако у данного «золотого стандарта» есть свои ограничения, а именно – подобные трансплантаты используются только в виде небольших фрагментов, их получение связано с дополнительной травмой пациента, а также нагрузкой в виде увеличения времени хирургического вмешательства и, соответственно, времени нахождения пациента под общим наркозом [43-45]. Для замещения больших дефектов возможно использование аллотрансплантатов, тканей, полученных от других пациентов или умерших доноров. Преимуществами таких материалов являются наличие

большого количества материала и возможность снизить время операции. Недостатками являются возможность заражения пациента различными заболеваниями, медленная остеоинтеграция, высокая стоимость, а также проблемы этического и юридического характера [43, 46]. В качестве альтернативы используется костная ткань животных. Для снижения иммуногенности и риска инфицирования реципиента подобные материалы подвергают интенсивной обработке, что уменьшает их остеоиндуктивные свойства и механическую прочность, вследствие чего они могут играть только роль каркаса, на котором формируется новая кость [41].

Синтетические материалы (рисунок 1) более разнообразны, они могут быть классифицированы как по составу (керамические, металлические, полимерные и т.д.), так и по характеру взаимодействия с тканями (отклику организма на внедрение): биотолерантные, биоинертные, биоактивные.

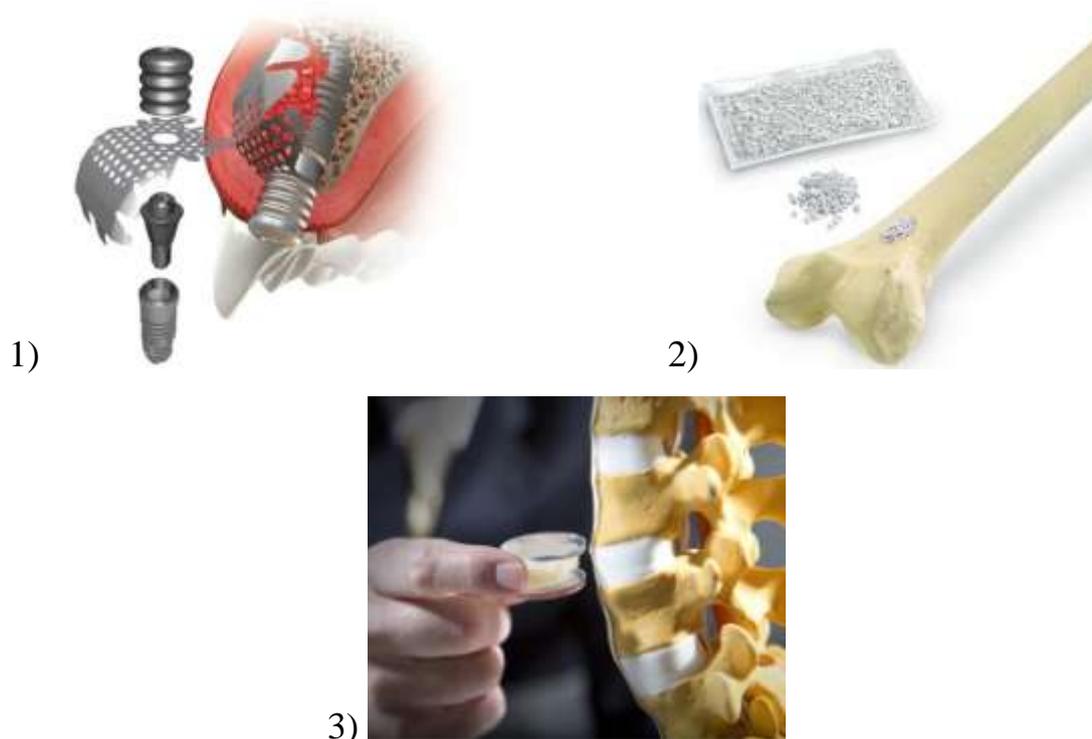


Рисунок 1 – Синтетические материалы для костной регенерации: 1 – металлические; 2 – керамические; 3 – полимерные.

Строгие требования к механической прочности имплантатов подтолкнули исследователей к применению металлических конструкций, которые можно использовать для замены больших пораженных участков. Что, в свою очередь,

привело к появлению специальных медицинских сплавов, которые разрабатывались специально для использования в травматологии. Одним из первых таких сплавов является «ванадиевая сталь», которая использовалась для изготовления винтов и пластин, вживляемых в костные переломы (пластины Шермана). Большинство металлов, применяемых для изготовления сплавов для внедрения в живые ткани (железо, хром, кобальт, титан и т.д.), могут переноситься организмом только в небольших количествах. Многие из них необходимы для нормального функционирования организма, например, железо участвует в образовании гемоглобина, кобальт необходим для синтеза витамина В-12, но их избыток в организме приводит к ряду тяжелых заболеваний [47]. Помимо этого, металлы не обладают способностью образовывать химические связи с живой костью, а также могут корродировать в естественных условиях [48]. Коррозия материала имплантата приводит к его частичному разрушению, что снижает способность имплантата выдерживать значительные нагрузки, и оказывает вредное воздействие продуктов коррозии на окружающие ткани и органы [49].

Одним из наиболее распространенных материалов из перечисленных выше является керамика, так как она сочетает в себе такие свойства, как биосовместимость, высокая механическая прочность, износо- и коррозионная стойкость. В целом, современная биокерамика включает в себя различные поликристаллические материалы, стекла, стеклокерамику, а также биоактивные композиты с керамическим наполнением [4]. Все они могут быть изготовлены как в пористой, так и в плотной форме, а также в виде порошков, гранул и/или покрытий, однако все эти материалы характеризуются низкой механической прочностью и пластичностью [50-52].

Благодаря эластичности и легкости популярными являются также имплантаты из полимерных материалов. Основными преимуществами полимерных биоматериалов, по сравнению с металлическими или керамическими, являются технологичность (можно получить материал любой формы: пленка, лист, волокна и т.д.), возможность стерилизации, приемлемая

стоимость и доступность, а также возможность получить материал с желаемыми механическими и физическими свойствами. Однако такие материалы имеют и отрицательные черты, так, например, материал может терять эластичность и прочность при длительном контакте с физиологическими жидкостями. При их применении часто наблюдаются аллергические реакции организма, а продукты разрушения и взаимодействия с тканями организма иногда могут проявлять канцерогенные, иммунологические и бактериологические эффекты [53].

В последнее время внимание исследователей все больше привлекают композиционные материалы в общепринятом смысле слова. Композиционными материалами (композитами) называют многокомпонентные материалы, состоящие из матрицы (пластичная основа) и наполнителя (компонент, обладающий высокой прочностью, жесткостью и т.д.). Благодаря их совместному нахождению получают новый материал, который качественно и количественно превосходит свойства каждого компонента, входящего в состав композита. Изменяя соотношение наполнитель/матрица, получают огромный выбор материалов с необходимым набором свойств [54, 55].

По характеру воздействия имплантата на ткани биоматериалы подразделяются на биоталерантные (например, металлические сплавы), биоинертные (например, керамика из оксида алюминия и циркония) – это материалы, вызывающие реакцию организма по формированию рубцовой ткани, которая изолирует искусственный материал от живых тканей, и биоактивные (материалы на основе фосфатов кальция) – материалы, которые медленно растворяются в теле человека, при этом они способствуют формированию слоя биологического апатита, прежде чем будет возможно непосредственное взаимодействие с живой тканью на атомном уровне, результатом которого является образование прямой химической связи с костным материалом [4, 56, 57].

По типу тканевого ответа на имплантат различают материалы биodeградируемые (полимеры) – материал имплантата под действием среды организма постепенно растворяется; биорезистивные (ГА) – материал является устойчивым к воздействию среды организма; и биорезорбируемые (ТКФ,

фосфатные биостекла) – данные материалы взаимодействуют со средой организма и являются источником кальция и фосфора для формирования новых твердых тканей [4].

1.3.2. Требования к биоматериалам

Требования к материалам, используемым в качестве имплантатов, основаны на соответствии свойств имплантируемого материала и замещаемого участка костной ткани, а именно:

- хорошая переносимость тканями, материал не должен вызывать отторжение или аллергическую реакцию;
- механические характеристики, пористость, размер и распределение пор, структура материала должны обеспечивать прорастание кости;
- биодegradация, соотносимая со скоростью образования новой ткани;
- возможность стерилизации, доступность и низкая цена.

Биоматериал, используемый для заполнения костных дефектов, должен обладать такими свойствами, как остеокондукция и остеоиндукция. Остеокондукция – свойство материала создавать матрицу (каркас), необходимую для прорастания сосудов и клеток из костного ложа, привлечения и миграции остеобластов на его поверхность. Остеоиндукция – это способность имплантируемого материала трансформировать клетки организма в месте дефекта в костную ткань, а не в хрящевую или фиброзную.

На скорость регенерации поврежденного участка сильно влияют структурные и морфологические характеристики имплантата. К таким характеристикам относятся: микро- и макропористость материала, форма и размер пор, удельная площадь поверхности. Идеальный имплантат должен быть максимально приближен по вышеуказанным характеристикам к кости человека. С учетом большого разнообразия форм костной ткани требуются биоматериалы с различными характеристиками [58].

1.3.3. Методы исследования биоматериалов

Все методы исследования биоматериалов в зависимости от определяемого свойства можно разделить на следующие группы:

1. Методы исследования физико-химических и физико-механических свойств.
2. Методы исследования биосовместимости материалов.
3. Токсикологические испытания.
4. Методы определения гемосовместимости.
5. Определение возможности стерилизации материала.

Остановим свое внимание на современных методах исследования физико-химических и физико-механических свойств биоматериалов. Основные методы исследования и характеристики материалов представлены в таблице 3. Важно отметить, что в зависимости от области применения того или иного материала подбирается набор методов, которые способны его охарактеризовать в достаточной степени, так, например, полимеры медицинского назначения достаточно точно идентифицировать и определить степень чистоты, а изделия, которые в организме не будут подвергаться значительным механическим нагрузкам, не обязательно проверять на прочность.

Таблица 3 – Методы исследования физико-химических и физико-механических свойств биоматериалов

Характеристика биоматериала	Методы исследования
Идентификация полимера	Инфракрасная (ИК) спектроскопия, ядерный магнитный резонанс (ЯМР), элементный химический анализ
Макромолекулярная структура полимера: молекулярная масса, степень «сшивки», степень набухания,	Вискозиметрия, турбидиметрия, осмометрия, гель-проникающая хроматография, дилатометрия (определения степени набухания),

	светорассеяние
Структура материала	Рентгеноструктурный анализ, электронная микроскопия, ИК-спектроскопия, ЯМР, дифференциально сканирующая калориметрия (ДСК)
Тепловые свойства	ДСК, термогравиметрический анализ, термомеханический анализ
Электрические свойства	Электрофизические методы
Пористость, сорбционные характеристики	Методы низкотемпературной адсорбции газов, весовые методы
Механические свойства: прочность на разрыв, модуль упругости, ползучесть, релаксация напряжения и т.д.	Методы статистических и усталостных физико-механических испытаний, методы ускоренного старения
Характеристики поверхности: энергетические свойства, электрические свойства, химический состав поверхностного слоя, текстура поверхности	Измерение контактного угла, измерение дзета-потенциала и потенциала покоя, электронная спектроскопия для химического анализа (ЭСХА), оже-электронная спектроскопия (ОЭС), романовская спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия и т.д.
Объемные характеристики: химический состав, кристалличность, степень молекулярной упорядоченности	Масс-спектроскопия, ИК-спектроскопия, ИК-Фурье спектроскопия и т.д.

1.4. Биоматериалы и биокерамика на основе фосфатов кальция

Биоматериалы на основе фосфатов кальция широко используются в регенеративной медицине, как в ортопедии, так и стоматологии, благодаря своей биосовместимости, остеointegrации и остеокондукции.

Биоактивность фосфатов кальция заключается в их частичном растворении и высвобождении ионов кальция и фосфат-ионов *in vivo* [59-61]. Однако скорость растворения фосфатов кальция, в первую очередь, связана с их химическим составом (Ca/P соотношением). Согласно таблице 1, материалы на основе ГА будут обладать довольно низкой растворимостью. Следует отметить, что материалы, состоящие только из ГА, часто остаются в дефекте в течение нескольких лет после имплантации [59]. Хотя ГА по своему составу и является наиболее близким к костной ткани, но все-таки имеет ряд ограничений, поэтому применение в медицине нашли достаточно большое число фосфатов кальция, таких как октакальциевый фосфат, пирофосфат, брушит, трехкальциевый фосфат и др., причем области их применения достаточно разнообразны [62, 63].

Керамика

Биокерамика на основе фосфатов кальция в основном используется для получения имплантатов, не подвергающихся значительным механическим нагрузкам, что связано с ее низкой механической прочностью (рисунок 2). Но и такая керамика находит применение в регенеративной хирургии, например, при реконструкции частей среднего уха или в качестве покрытий для зубных имплантатов и металлических протезов [64].

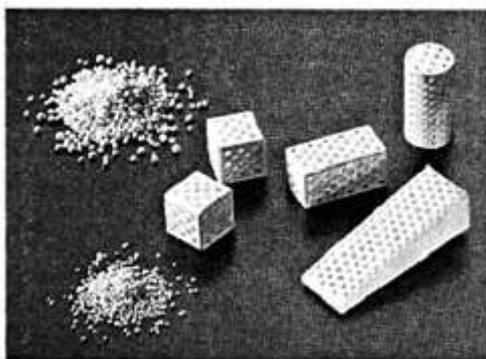


Рисунок 2 – Биокерамические изделия из фосфатов кальция.

Керамику на основе фосфатов кальция по физическим свойствам, а именно пористости, можно разделить на два основных вида: плотная и пористая.

Плотная керамика может быть получена прессованием или шликерным литьем с последующим спеканием без приложения давления, горячим одноосным или изостатическим прессованием [65, 61]. Такая керамика обладает низкими значениями трещиностойкости и модуля Вейбулла [66].

Пористая структура керамики позволяет расширить ее полезные функции при имплантации. Активные центры на поверхности пористой керамики способствуют формированию слоя биологического апатита, а также такая пористая структура обеспечивает прочную механическую фиксацию биоматериала с костью. Применяется несколько способов создания пористых материалов: в материал вводятся специальные летучие или растворимые соединения – порообразующие вещества (например, нафталин, NaHCO_3 , сахароза, желатин, NaCl и т.д.), используются специальные техники формования, а также регулировка температуры и времени спекания [66].

Стадия спекания является очень важной для получения биокерамик с требуемой пористостью. Во время спекания фосфатов кальция протекают следующие взаимосвязанные процессы:

- влага, карбонаты и все летучие реагенты (аммиак, нитраты, органические добавки и т.д.) удаляются в виде газообразных продуктов;
- увеличение размеров кристаллов и уменьшение удельной поверхности;
- происходит химическое разложение всех кислых фосфатов и их трансформация в другие фосфаты (например, $2\text{HPO}_4^{2-} \rightarrow \text{P}_2\text{O}_7^{4-} + \text{H}_2\text{O}$) [66].

На сегодняшний день существует большое количество различных видов кальциево-фосфатных биокерамик [67]. Чаще всего такая биокерамика включает в свой состав ГА, α -ТКФ, β -ТКФ или их смесевые варианты (двухфазный фосфат кальция) [4, 66, 68]. Однако ввиду высокой стабильности ГА (низкой растворимости, не сопоставимой со скоростью остеорегенерации) биокерамика на

основе α -ТКФ, β -ТКФ и двухфазного фосфата кальция является более подходящей для медицинских целей [4, 66, 68, 69].

Стеклокерамические материалы

Так же, как и многие кальций-фосфатные материалы, стеклокерамика обладает высокой биологической активностью, биосовместимостью и биорезорбируемостью. Наиболее часто используемый состав “45S5” содержит (% масс.): 24,5% - Na_2O , 24,5 - CaO , 45,0% - SiO_2 , 6% - P_2O_5 , благодаря варьированию состава (рисунок 3), вводу добавок и порообразующих веществ свойства получаемого материала можно варьировать [70-72].



Рисунок 3 – Биоактивность стекол и стеклокерамики системы $\text{Na}_2\text{O} - \text{CaO} - \text{SiO}_2 - \text{P}_2\text{O}_5$: области А и В – стекло биологически активное, связывается с костью, некоторые составы связываются с мягкими тканями; область С – стекло не биоактивное, почти инертное; область D – стекло биоактивное, резорбция наблюдается в течении 10 дней; область E – в этой области стекло не формируется [70].

Распространенным примером получения стеклокерамики является кристаллизация ГА или/и силиката кальция из стекломатрицы в ходе соответствующего отжига [73]. Такая стеклокерамика обладает высокой прочностью (100-200 МПа) и твердостью.

Существенным недостатком биостекол и стеклокерамики является то, что их механические свойства уступают свойствам костной ткани (низкая прочность на разрыв, низкая ударопрочность, хрупкость и др.). По этой причине более перспективным направлением является использование биостекол как покрытий на

более прочных материалах, например, металлических или биоинертных керамических.

Покрытия

В реконструктивной хирургии при замене крупных поврежденных участков кости чаще всего используют металлические имплантаты, которые обладают достаточной прочностью и способны выдерживать значительные нагрузки. Но металлические имплантаты не способны образовывать химические связи с живыми тканями, к тому же могут корродировать и вызывать образование фиброзной ткани [74]. Для повышения биосовместимости таких имплантатов на их поверхность тонким слоем наносятся биоактивные покрытия из фосфатов кальция (ОКФ, ГА). Они повышают приживаемость имплантата (обеспечивают надежное крепление к кости) и препятствуют отравлению организма ионами металлов [75-79].

Для нанесения кальций-фосфатного покрытия на металлическую основу используют следующие методы: ионно-лучевое осаждение; плазменное напыление [80]; совместное испарение и конденсация оксидов кальция и фосфора [81]; высокочастотное магнитное напыление [82]; электрохимическое осаждение [83]; микродуговое окисление [84]; золь-гель метод [85] и др. Такое разнообразие методов позволяет получить оптимальную толщину покрытия, сочетающую в себе биоактивность (чем больше толщина слоя покрытия, тем более выражены способность к остеоиндукции и остеокондукции) и механическую прочность (чем толще слой покрытия, тем более хрупким он становится) [86, 87]. Однако даже подобные усовершенствования не устраняют все недостатки металлических имплантатов, а именно различие механических свойств металла и костной ткани.

Цементы

Цементы – это порошковые материалы, способные при взаимодействии с водой образовывать пластинчатую массу, которая после затвердевания становится камнеобразной [88]. Кальций-фосфатные цементы благодаря своей биоактивности, остеокондуктивности, инъекционной способности и формуемости часто используются для восстановления костных дефектов. С

момента их открытия в 1980-х годах каждый год появляются новые исследования, направленные на улучшение их свойств и расширение области применения (3D-печать, доставка лекарственных препаратов и стволовых клеток) [89]. Различают два основных механизма образования кальций-фосфатных цементов: кислотно-основные взаимодействия с формированием нейтрального продукта и реакции гидролиза метастабильного соединения в водной среде. Фосфатные цементы подразделяются на два типа в зависимости от образующихся продуктов: апатитовые (устойчивые в среде организма) [90, 91], брушитовые (хорошо растворимые и гидролизующиеся в среде организма до апатита) [91-94]. Наиболее популярными среди них являются апатитовые цементы: им посвящено подавляющее число работ.

По сравнению с кальций-фосфатной керамикой, которая наиболее часто применяется в ортопедической хирургии, цементы имеют несколько основных преимуществ. Во-первых, они являются нанокристаллическими и, следовательно, имеют очень высокую удельную поверхность. Во-вторых, кальций-фосфатные цементы позволяют получать гранулы и блоки из низкотемпературных фосфатов кальция, таких как дикальцийфосфат дигидрат, октакальциевый фосфат или осажденный апатит [95]. В-третьих, начальная текучая форма цементов способствует легкому введению материала в дефект, а также позволяет формировать цемент так, чтобы идеально соответствовать дефекту. Кроме того, с помощью кальций-фосфатных цементов возможно осуществить фиксацию объемных имплантатов к месту дефекта. Однако наряду с преимуществами, они имеют значительный недостаток, а именно слабую механическую прочность [96, 97].

Гранулы

Одной из распространенных форм использования биоматериалов на основе фосфатов кальция являются гранулы. Многие коммерческие материалы, используемые для восстановления костных дефектов, представлены именно в виде гранул, например, Synthograft (США), состоящий из бета-ТКФ, Osteoset (США) – гранулы сульфата кальция, Биальгин (Россия) – гранулы, состоящие из

аморфного, нанодисперсного, резорбируемого гидроксиапатита в альгинатной матрице [43].

Методы получения гранулятов разнообразны, гранулы на основе фосфатов кальция получают дроблением и размолотом спрессованного или обожженного ГА с последующей обкаткой и рассевом; часто используют суспензионную технологию; а в последние годы все чаще прибегают к технологии получения пористых гранул на основе связующих полимеров – коллагена и крахмала. Содержание связующего варьируется в зависимости от необходимого размера гранул или пор [66, 98]. Плюсом таких материалов является относительная простота и скорость их получения, недостатком – высокая биорезорбируемость, не сопоставимая со скоростью образования новой костной ткани, а, следовательно, подобные формы можно использовать только на небольших поврежденных участках.

Помимо приведенных выше форм материалов особый интерес в последние годы вызывают композиционные материалы на основе полимеров и фосфатов кальция, данный тип биоматериалов будет рассмотрен в параграфе 1.6.

1.5. Полимеры, применяемые в реконструктивной медицине

Полимерные материалы давно вошли в нашу повседневную жизнь, в том числе и в качестве медицинских изделий. Спектр применения полимеров в медицине очень широк, некоторые примеры представлены в таблице 4 [99-101].

Таблица 4 – Область применения некоторых полимеров в медицине

Класс полимера	Название полимера	Применение в медицине
Кремнийорганические соединения	Силиконы	Слепочные материалы, изделия для протезирования мягких тканей, детали аппаратов искусственных органов, искусственные хрусталики и контактные линзы, ортопедические изделия
Полиакрилаты	Полигидрооксиэтилме-	Мягкие контактные линзы,

	такрилат	изделия для протезирования мягких тканей
	Полиметилметакрилат (оргстекло)	Компонент костных цементов, винты для фиксации протезов, интраокулярные линзы
	Цианакрилатовый клей	Бесшовное соединение тканей при операциях
Полиамиды	Полидодеканамид (полиамид 12)	Протезно-ортопедические изделия
	Поликапроамид (капрон)	Хирургические нити, протезно-ортопедические изделия
Полиолефины	Полипропилен	Хирургические нити, детали аппаратов искусственных органов, протезы сосудов, изделия общего применения – шприцы, контейнеры, пробирки и т.д.
	Полиэтилен (высокого давления)	Детали аппаратов искусственных органов, изделия общего применения – пробирки, пипетки, бахилы, детали лабораторного оборудования т.д.
	Фторированные полиолефины	Хирургические нити, протезы сосудов и клапанов сердца, фетр и трикотажная ткань для реконструктивных операций на сердце
Полиуретаны	Клей – КЛЗ	Бесшовное соединение мягких тканей при операциях
	Сегментированный полиуретан	Камеры искусственного сердца, внутрисосудистые баллоны, протезно-ортопедические изделия, изделия общего применения – катетеры, трубки, повязки и т.д.
Полиэфир	Полиглактин	Хирургические нити, перевязочный материал, протезно-ортопедические

		изделия
	Полигликолид	Хирургические нити, перевязочный материал, протезно-ортопедические изделия
	Поликарбонат	Корпуса, детали искусственных желудочков и кардиостимуляторов
	Полиэтилентерефталат (лавсан)	Хирургические нити, протезы сосудов, ленты для пластики связок и сухожилий

Однако Министерством здравоохранения в нашей стране разрешено использование только некоторых полимерных материалов для внутритканевого применения: отдельные марки полиэтилена, полиметилметакрилата, полиамида, полиэтилентерефталата, политетрафторэтилена.

Полиэтилен

Полиэтилен – это полимер, полученный в ходе полимеризации этилена ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$). Он обладает хорошими диэлектрическими свойствами, эластичностью, прочностью, химической инертностью и т.д. Основной переменной, определяющей свойства полимера, а, следовательно, и область его применения, является молекулярная масса (длина цепи). Существует множество марок полиэтилена с молекулярной массой от 20 тыс. до 6,5 млн. Было установлено, что полиэтилен с молекулярной массой более 1 миллиона обладает наилучшими физико-механическими (износостойкость, ударопрочность, стойкость к воздействию низких температур) и физико-химическими (химическая стойкость к агрессивным средам) характеристиками и является подходящим материалом для эндопротезирования суставов. Однако кроме молекулярной массы на механические свойства продукта сильное влияние оказывают условия формования и сшивания, метод стерилизации, а также структура полимера [102]. Изделия из полиэтилена получают следующими способами: литьем под давлением, экструзией, прессованием. А наиболее приемлемыми методами

стерилизации являются стерилизация оксидом этилена, газовой плазмой или гамма-излучение в бескислородной среде [101].

Полиметилметакрилат

Хоть ПММА и образуется в результате полимеризации метилметакрилата (ММА) – аллергена и канцерогена, получаемый полимер обладает биосовместимостью. Благодаря этому и другим своим свойствам: естественному внешнему виду, долговечности, низкой абсорбции и нерастворимости в жидкостях полости рта, отсутствию вкуса и запаха и удовлетворительным термическим свойствам, ПММА популярен в стоматологии в качестве материала для изготовления зубных протезов и пломб [103, 104]. Помимо этого, ПММА применяется в качестве костных цементов и имплантатов (главным образом для фиксации ортопедических протезов) [105], интраокулярных линз и как средство доставки лекарственных средств.

Структура мономера метилметакрилата позволяет проводить полимеризацию при комнатной температуре с получением твердого ПММА. Реакция полимеризации инициируется и активируется путем образования свободного радикала либо химическим путем, либо с помощью энергии (например, тепла, света, микроволн). На стадии роста цепи допускается ввод различных добавок в полимер. При достижении необходимой молекулярной массы ПММА осуществляют обрыв цепи, например, добавлением химических ингибиторов (гидрохинона или метилового эфира) к мономеру. Аналогичным образом, любые примеси, присутствующие в мономере, могут ингибировать полимеризацию, вступая в реакцию со свободными радикалами [106].

Но и этот материал имеет недостатки: возникновение химически и термически индуцированного некроза из-за высвобождения непрореагировавшего мономера, усадка после схватывания и воспаление.

Полиамид

Полиамиды – это высокомолекулярные соединения, содержащие в своей основной цепи группы -CONH- (амидные группы). Свойства полиамидов изменяются в широком диапазоне в зависимости от мономеров, участвующих в

полимеризации. Они могут быть аморфными, полукристаллическими, кристаллическими, стеклообразными и т.д. Среди этого большого семейства полимеров наибольшее применение в медицине имеет полиамид-6 (нейлон, поликапролактан) [107, 108].

Полиамид-6 синтезируется путем полимеризации капролактама с открытием кольца. Этот полимер характеризуется высокой прочностью, эластичностью, гипоаллергенностью и химической устойчивостью к действию спиртов, жиров, масел и т.д. Полиамид-6 применяют в качестве шовного материала [109], протезов в стоматологии [97], сосудистых протезов, лент для пластики связок и сухожилий [110].

Изделия из полиамида получают следующими способами: литьем под давлением, экструзией, прессованием. Однако полиамиды гигроскопичны, что со временем снижает их прочность и жесткость, и восприимчивы к ферментативному протеолизу – по этим причинам полиамиды не применяются для изготовления эндопротезов.

Полиэтилентерефталат (лавсан)

Лавсан – полиэфир, полученный поликонденсацией этиленгликоля и терефталевой (или ее диметиловым эфиром) кислоты. Лавсан благодаря своим свойствам, таким как биосовместимость, высокая однородность, механическая прочность и устойчивость к химическим веществам и/или истиранию нашел широкое применение в медицине в качестве шовного материала, сосудистых имплантатов, а также лент для пластики и реконструкции связок. Хотя лавсан успешно используется в реконструктивной хирургии в течение ряда десятилетий, он имеет несколько ограничений. Например, известно, что он растягивается и подвергается постоянной деформации при длительных нагрузках, что недопустимо для реконструированных кровеносных сосудов или связок, где форма устройства имеет решающее значение для его правильной функции [110, 111]. Также важной проблемой является способность лавсана к бактериальной адгезии, которую можно устранить модификацией поверхности изделия (например, нанесением антибактериальной пленки) [112, 113].

Политетрафторэтилен (фторопласт-4)

Фторопласты – соединения, полученные полимеризацией тетрафторэтилена. Полимеры этого ряда обладают высокой устойчивостью к воздействию агрессивных сред. Фторопласт-4 используется в ряде реконструктивных процедур из-за его биосовместимости, инертности и механических свойств. В частности, для замены мелких артерий и сосудов, изготовления искусственных клапанов сердца и перикарда, в качестве синтетических протезов связок, грыжевых заплат и т.д. [114, 115]. Изделия из этого полимера получают механической обработкой, при этом полимер устойчив к воздействию температур (как высоких, так и низких), что позволяет проводить его стерилизацию при температуре 190-200°C.

В последние годы большой интерес среди исследователей вызывают многофункциональные и высокоэффективные биополимеры, обладающие уникальными свойствами, такими как широкодоступность, возобновляемость и экологичность (например: хитозан, альгинат натрия, фибрин, гиалуроновая кислота).

Хитозан

Хитозан представляет собой линейный полисахарид, состоящий из остатков N-ацетилглюкозамина и меньшего количества N-глюкозамина (рисунок 4). Коммерчески хитозан получают путем деацелирования хитина – второго по распространенности биополимера после целлюлозы, являющегося структурным элементом в экзоскелете ракообразных [116, 117].

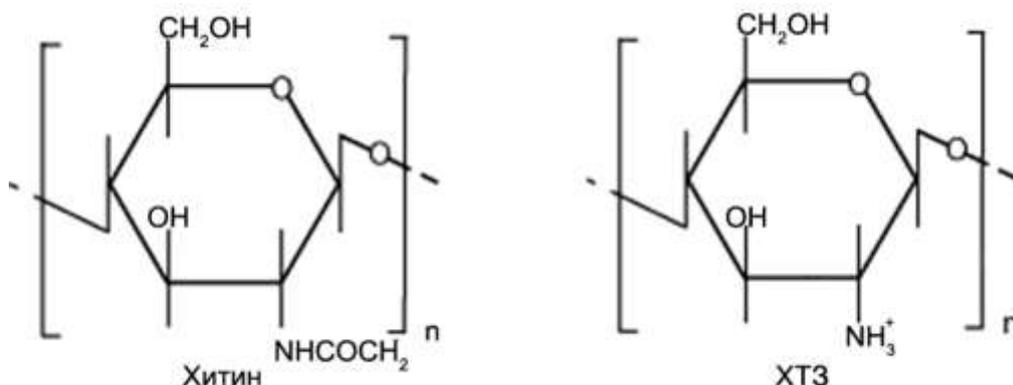


Рисунок 4 – Структура мономеров хитина (N-ацетилглюкозамин) и ХТЗ (глюкозамин) [118].

Свойства ХТЗ сильно зависят от природы материала, используемого для его получения, и условий процесса обработки, так как от этих двух составляющих зависит степень деацелирования конечного продукта и его молекулярная масса. Степень деацелирования определяется количеством свободных аминогрупп в полимерной цепи, что и придает ХТЗ положительный заряд. Амино- и гидроксильная группы обеспечивают функциональность полимера, а, следовательно, его высокую реакционную способность [119].

ХТЗ обладает рядом полезных свойств, обусловленных его функциональными группами и химическим составом, таких как биосовместимость, биорезорбируемость, антибактериальная активность, реактивность (в том числе доступность функциональных фрагментов для химической модификации) и высокая абсорбционная способность [120-125]. Благодаря этим свойствам ХТЗ нашел широкое применение в медицине и фармацевтике. Например, как матрица в композиционных материалах ортопедического и пародонтального назначения [126], при обработке ран и регенерации тканей [127], как стимулятор иммунной системы при борьбе с вирусной и/или бактериальной инфекцией [116], а также как система доставки лекарственных средств [125].

Продуктами биodeградации ХТЗ являются олигосахариды или моносахариды, естественные метаболиты гликозаминогликанов или гликозаминопротеинов [128]. ХТЗ может выполнять специфические клеточные функции – индуцировать цитокины, улучшать остеогенез, ангиогенную активность, состояние тканей суставных хрящей [128, 129], кожных регенератов.

Альгинат натрия

Альгинаты – природные анионные полисахариды; линейные биополимеры, состоящие из связанных 1,4-гликозидными связями остатков β -D-маннуроносовой кислоты (M) и α -L-гулууроносовой кислоты (G) (рисунок 5) [123, 130, 131].

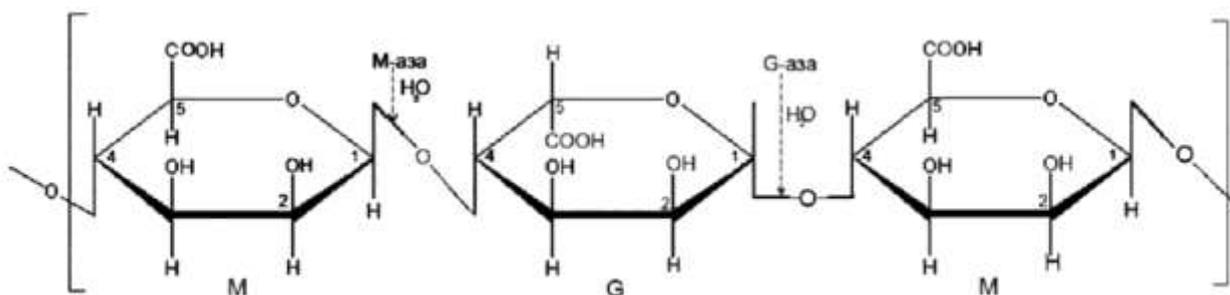


Рисунок 5 – Демонстрация полимерной структуры АЛГ при гидролизе $\beta(1\ 4)$ гликозидных связей между М-G-мономерами - β -D-маннуроназой (М-азой) и α -L-(1 4) гликозидных связей между G-M-мономерами α -L-гулуруназой (G-азой) [120].

Коммерческие альгинаты получают в основном из водорослей (*Macrocystis pyrifera*, *Laminaria hyperborea*, *Ascophyllum nodosum*), причем в зависимости от вида водорослей свойства АЛГ варьируются. Например, АЛГ, изготовленный из *L. hyperborea* имеет высокое содержание α -D-гиалуроновой кислоты; АЛГ из *A. nodosum* и *L. japonica* характеризуется низким содержанием G-блоков и невысокой прочностью геля и т.д. [120, 124]. А недавно был предложен альтернативный способ производства путем микробной ферментации, для получения АЛГ с заданными физико-химическими свойствами [132].

Важным свойством АЛГ является его способность образовывать гели [120]. Гелеобразование АЛГ сильно зависит от температуры и может быть индуцировано в присутствии двухвалентных ионов, которые сшивают полимерные цепи [133, 134] или путем снижения значения рН ниже рКа мономеров АЛГ с использованием лактонов [135]. Следует отметить, что переход раствор/гель для АЛГ возможен в физиологических условиях [134].

Помимо уникальной способности осуществлять переход золь/гель в мягких условиях, АЛГ обладает биосовместимостью, гидрофильностью, мукоадгезивными свойствами и неимуногенностью [131]. Поэтому область применения АЛГ обширна: его используют как загуститель и стабилизатор в пищевой и фармацевтической промышленности; как материал для получения слепков в стоматологии [121, 130]; в качестве матрикса для целевой доставки

лекарств и клеток к поврежденным участкам [136, 137]; как барьерную мембрану в пародонтологии, имплантологии и челюстно-лицевой хирургии [138, 139]; а также в качестве препаратов от изжоги, антибактериальных, противовирусных и противогрибковых средств [139, 140].

Фибрин

Фибрин представляет собой нерастворимый фибриллярный белок, образующийся путем полимеризации растворимого белка плазмы фибриногена. После стимуляции каскада коагуляции тромбин активирует фибриноген, который связывается с соседними молекулами фибрина, что приводит к образованию нерастворимого фибринового матрикса (рисунок б). Эта фибриновая сеть является основным белковым компонентом в сгустках и впоследствии обеспечивает каркас для инфильтрации клеток во время восстановления тканей [141, 142].

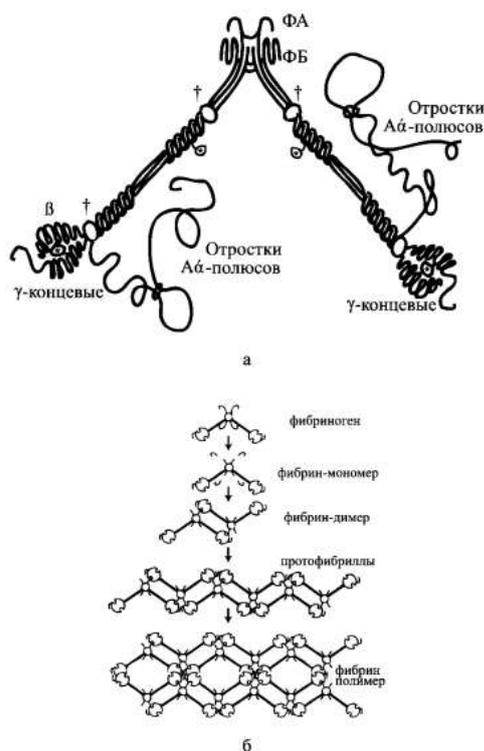


Рисунок б – а – Схема фибриногеновой молекулы [141]; б – Схема полимеризации фибрина [142].

Фибрин считается перспективным материалом медицинского назначения, это связано с его доступностью, аутологичной природой и наличием факторов

роста. К тому же фибрин естественным образом разлагается в организме без образования каких-либо токсичных веществ или воспалений. В настоящее время фибрин имеет множество клинических применений, этот материал выпускается в двух формах: адгезивный фибрин-силант и непористый фибрин-гидрогель. Первый применяется в качестве медицинского герметика и «тканевого клея» [143, 144], для склеивания тканей и контроля кровотечения [145-151]. Непористый фибрин-гидрогель используется для стимуляции клеточного роста поврежденных хрящей [152, 153] и костей [143, 154].

Гиалуроновая кислота

Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой природный линейный полисахарид, состоящий из повторяющихся дисахаридных звеньев D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, связанных β -1-3 и β -1-4 гликозидными связями [155-157] (рисунок 7).

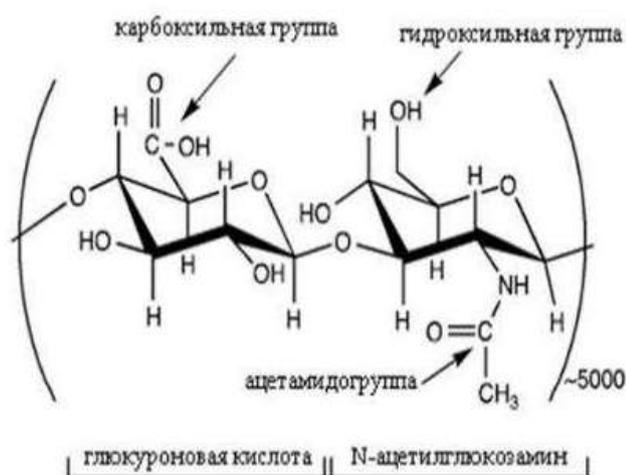


Рисунок 7 – Структура элементарного звена гиалуроновой кислоты [155].

ГК является основным компонентом внеклеточного матрикса соединительных тканей человека, она присутствует в синовиальной жидкости, стекловидном теле глаза, гиалиновом хряще, пульпозном ядре, участвует в дифференцировке клеток, эмбриологическом развитии, заживлении ран и др. [158-160].

На данный момент применяется два основных метода получения гиалуроновой кислоты: физико-химический метод, который заключается в экстрагировании гиалуроната из тканей животного сырья млекопитающих, других

позвоночных животных и птиц; и микробный метод получения ГК на основе бактерий-продуцентов (бактерии родов *Streptococcus* и *Pasteurella*) [161].

Благодаря своей гидрофильности, высокой молекулярной массе, биосовместимости, способности образовывать гели, а также легкости химической функционализации ГК применяется во многих медицинских сферах [162-164]. Клинически ГК используется при замене и увеличении мягких тканей [165, 166] как средство доставки лекарственных средств [167, 168], в качестве диагностического маркера для многих заболеваний, включая рак, ревматоидный артрит и патологии печени, а также в качестве раннего маркера предстоящего отторжения после трансплантации органов [167, 169]. ГК также используется для лечения артрита [170, 171], в качестве каркаса для тканевой инженерии [172-174], добавки к кальций-фосфатным цементам [175, 176].

Полиэлектролитные комплексы на основе биополимеров

Полиэлектролиты представляют собой макромолекулы, которые содержат функциональные группы, способные к электролитической диссоциации. В растворе противоположно заряженные полиэлектролиты смешиваются с образованием полиэлектролитных комплексов (ПЭК) [177]. Основной движущей силой образования ПЭК является электростатическое взаимодействие между противоположно заряженными полиэлектролитами. Однако в образовании ПЭК играют важную роль и другие межмолекулярные взаимодействия, такие как водородные связи, гидрофобные и Ван-дер-ваальсовы силы. Поскольку образование ПЭК основано исключительно на нековалентном взаимодействии и, в первую очередь, обусловлено кулоновским взаимодействием, существует ряд факторов, которые могут повлиять на процесс его образования и стабильность: молекулярная масса полиэлектролитов, стехиометрические соотношения и концентрация полиэлектролитов, ионная сила, рН и температура раствора. Так, например, изменяя рН среды во время образования ПЭК, можно контролировать степень ионизации слабых полиэлектролитов. Уменьшение поверхностного заряда может вызвать агрегацию молекул и, возможно, привести к увеличению размера частиц. При высокой ионной силе происходит экранирование

противоположных зарядов макромолекул низкомолекулярными ионами, и полиэлектролиты становятся более гибкими и свернутыми [178]. Как правило, при получении ПЭК не используются химические агенты для сшивки (за исключением химически сшитых ПЭК) и, следовательно, они нетоксичны, биосовместимы и хорошо переносятся тканями организма [179]. Они обладают многочисленными уникальными характеристиками, которые делают их привлекательными для использования в медицинских целях. На данный момент внимание исследователей сосредоточено на использовании ПЭК биополимеров для контролируемой доставки лекарственных средств, причем хитозан и альгинат натрия являются наиболее часто используемыми полиэлектролитами [180-185].

1.6. Композиционные материалы на основе биополимеров

В предыдущих параграфах были рассмотрены способы применения материалов различной природы в медицинских целях. Однако ни один из них не обладает всеми необходимыми физико-механическими и физико-химическими свойствами и не способен конкурировать с аутотрансплантатами. Именно поэтому в данный момент внимание исследователей сосредоточено на так называемых композиционных материалах – это многокомпонентные материалы, состоящие из матрицы (пластичная основа) и наполнителя (обычно компонент, обладающий высокими механическими свойствами). Благодаря их совместному нахождению получают новый материал, который качественно и количественно превосходит свойства каждого компонента, входящего в состав композита. Изменяя соотношение наполнитель/матрица, получают огромный выбор материалов с необходимым набором свойств, таких как химическая структура, кинетика разложения, биоактивность, высокие механические свойства и т.д.

Биокомпозиты используются во многих отраслях медицины. В первую очередь, в качестве материалов для реконструкции костных тканей. Биополимеры обладают гибкостью, что позволяет изготавливать имплантаты любой формы, они способны к биодеградации, а продукты их разложения безвредны и легко

выводятся из организма, ввиду этого нет необходимости повторного травмирования пациента, так как такие имплантаты не нужно извлекать [186, 187]. В качестве наполнителя в композитах для костных имплантатов чаще всего используются фосфаты кальция, углеродные волокна и монтмориллонит (глинистый материал) [188, 189]. Так, например, в ряде работ были получены опытные образцы гранул фосфатов кальция в матрице хитозана, пригодные для быстрой доставки ионов кальция и создания биокерамики [190-192].

Следующим примером применения биокompозитов служат раневые покрытия на основе биополимеров, в некоторых случаях для повышения антибактериальных свойств в композиты добавляют частицы серебра, а для ограничения их адгезии и взаимодействия с поверхностями – различные наноструктуры [193-196].

Помимо этого, биополимеры применяют для модификации поверхности металлических имплантатов с целью повышения их биосовместимости и коррозионной стойкости [197-199] и точечной доставки лекарственных средств [200, 201].

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 1

Материалам для костной регенерации посвящено достаточное число исследований: в последние годы оформилась четкая тенденция к композиционным материалам и многофазным системам. Основными требованиями, которые предъявляются к биоактивным материалам, являются относительно высокая скорость растворения (сопоставимая со скоростью образования новой ткани) и активное участие поверхности в биохимических реакциях, протекающих на границе имплантат/кость. Поэтому актуальными являются поиски материала, свойства которого, в том числе растворимость в биологических средах, легко варьировать. Однако разработка способа получения высокорезорбируемых материалов, отвечающих основным требованиям к имплантатам, – сложная исследовательская задача. В данной работе предлагается

остановить свое внимание на композиционных материалах ФК/биополимер и ответить на ряд научных вопросов:

1. Какими свойствами обладает трехкомпонентная система фосфатов кальция, полученная из раствора? Отличаются ли свойства керамики, полученной из 3-компонентной смеси от привычной всем керамики на основе ГА?
2. Каков механизм взаимодействия наполнителя и матрицы в композите ФК/биополимер?
3. Какими путями возможно варьировать свойства композита?

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Методики синтеза

2.1.1. Методика получения смеси фосфатов кальция

Синтез проводили путем осаждения из водного раствора при температуре 313 К [202]. Осадок получали путем сливания растворов хлорида кальция ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) и двухзамещенного фосфата натрия ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), с предварительно корректируемым значением $\text{pH}=6,5 \pm 0,05$. Процесс осаждения ОКФ проводили в присутствии ионов магния. Сливание растворов проводили при охлаждении для обеспечения наиболее выгодных термодинамических условий.

При проведении синтеза к 500 мл раствора, содержащего Na_2HPO_4 , быстро приливали 500 мл раствора CaCl_2 с соответствующими концентрациями (0,0375 моль/л и 0,050 моль/л) и $\text{pH}=6,5$ (pH системы корректировали до значения $\pm 0,05$ при помощи растворов NaOH (20%) и/или HCl (1:1)). Добавку ионов магния в виде $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($C=12,5$ мМ) вводили в раствор хлорида кальция. Предварительно растворы нагревали на водяной бане до температуры 40°C . Сливание проводили при температуре $0-(-5)^\circ\text{C}$.

После отстаивания гетерогенной системы в течение 48 ч. раствор фильтровали под вакуумом с помощью водоструйного насоса, колбы Бунзена и воронки Бюхнера (через два фильтра синяя лента). Отбирали часть надосадочной жидкости для проведения химических анализов. Осадок на фильтре промывали водой ($V = 50$ мл) по окончании фильтрования и высушивали в сушильном шкафу при температуре $\sim 80^\circ\text{C}$ до постоянной массы для полного удаления несвязанной воды, а затем при комнатной температуре (в эксикаторе).

2.1.2. Методика получения композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и альгината натрия

В качестве биополимера использовали альгинат натрия (Е-401). Готовили 2% водный раствор полимера. В полученный гель вводили порошок материал (образец, полученный при рН=6,5, $\tau=48$ ч, $C(Mg^{2+})=12$ мМ) в количестве 10, 20, 50 масс.% и подвергали интенсивному перемешиванию. Вспенивание осуществляли, используя механическую мешалку. Пену помещали в тигель и высушивали при $T=22-25, 200$ и $400^{\circ}C$ [203], (Приложение 1).

2.1.3. Методика получения композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и хитозана

Для получения геля хитозана использовали низкомолекулярный хитозан, из которого готовили 2% раствор хитозана в 0,5% уксусной кислоте. После гель выдерживали в течение 24 часов и фильтровали через стеклянный фильтр со средним размером пор (рН полученного геля составил порядка 7,0 ед. рН). В полученный гель вводили порошок материал в количестве 10, 30, 50 масс.% и подвергали интенсивному перемешиванию. Перемешивание осуществляли, используя механическую мешалку. Пену помещали в тигель и высушивали при $T=22-25, 200$ и $400^{\circ}C$ [190].

2.1.4. Методика получения композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и гиалуроновой кислоты

Для получения геля ГК использовали высокомолекулярный гиалуронат натрия. Готовили 2% водный раствор ГК. В полученный гель вводили порошок материал в количестве 10, 30, 50 масс.% и подвергали интенсивному перемешиванию. Перемешивание осуществляли, используя механическую мешалку. Пену помещали в тигель и высушивали при $T=22-25, 200$ и $400^{\circ}C$ [204].

2.1.5. Методика получения композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и полиэлектrolитного комплекса альгинат натрия-хитозан

Готовили смесь 1:1 – 2% водного раствора альгината натрия и 2% раствора хитозана в 0,5% уксусной кислоте. В полученную смесь вводили порошковый материал в количестве 10, 30, 50 масс.% и подвергали интенсивному перемешиванию. Вспенивание осуществляли, используя механическую мешалку. Пену помещали в тигель и высушивали при температуре 22-25°C и 200°C [205], (Приложение 1).

2.1.6. Методика получения композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и смешанного гидрогеля альгинат натрия-гиалуроновая кислота

Готовили смесь 1:1 – 2% водного раствора альгината натрия и 2% водного раствора гиалуроната натрия. В полученную смесь вводили порошковый материал в количестве 10, 30, 50 масс.% и подвергали интенсивному перемешиванию. Вспенивание осуществляли, используя магнитную мешалку. Пену помещали в тигли и высушивали при температуре 22-25°C и 200°C.

2.1.7. Методика получения плотной керамики на основе смеси фосфатов кальция

Смесь фосфатов кальция дезагрегировали в ацетоне в планетарной мельнице в течение 5 минут (порошок/ацетон/шары=1/1/3) и затем перетирали через сито 400 мкм. В порошок вводили пластификатор (парафин, для избавления от трещин), растворенный в CCl₄ в соотношении 10% по массе порошка, полученную пасту перемешивали и сушили в течение часа. Затем пасту просеивали (размер сита 400 мкм), прессовали и спекали при T=900, 1000, 1100°C

в течение 3 часов при скорости нагрева 5°C/мин (образцы охлаждали вместе с печью) [206].

2.2. Определение химического состава надосадочной жидкости

2.2.1. Методика определения ионов кальция с помощью ионселективного электрода

Концентрацию ионов кальция определяли методом прямой потенциометрии с использованием кальций-селективного электрода. Значение концентрации ионов кальция определяли по градуировочному графику $C(\text{Ca}^{2+}) = f(\varphi)$ (где φ – потенциал в анализируемом растворе). Между измерениями электроды промывали дистиллированной водой и высушивали фильтровальной бумагой.

2.2.2. Определение кальция и магния при их совместном присутствии в растворе с отделением фосфатов

Для отделения фосфатов к анализируемому раствору объемом 50 мл в мерной колбе на 100 мл добавляли 10 мл 0,25 М раствора нитрата висмута. Доводили рН до значения 5-6 ед. рН 2 М раствором гидроксида калия. Затем доводили объем в колбе до метки дистиллированной водой, перемешивали и через 10 минут фильтровали через фильтр «синяя лента».

Для определения суммы кальция и магния полученный фильтрат нагревали до 60-70°C, добавляли 5 мл аммиачного буферного раствора и 0,1 г индикатора эриохрома черного Т. Титровали 0,01 М раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) до изменения окраски из винно-красной в синюю.

Концентрацию ионов кальция определяли титрованием с индикатором мурексидом. К подготовленной пробе (фильтрату) прибавляли 2 мл 20%-го раствора гидроксида натрия и 0,1 г индикатора. Затем титровали 0,01 М раствором ЭДТА до появления фиолетовой окраски.

Концентрации кальция и магния в растворе рассчитывали по формулам (1) и (2):

$$C_{Ca^{2+}} = \frac{C_{ЭДТА} \cdot V_2}{V_{p-pa}} \quad (1)$$

$$C_{Mg^{2+}} = \frac{C_{ЭДТА} \cdot (V_1 - V_2)}{V_{p-pa}} \quad (2)$$

$C_{ЭДТА}$ -концентрация раствора ЭДТА, моль/л; V_1 - объем ЭДТА, затраченный на титрование суммы кальция и магния, мл; V_2 - объем ЭДТА, затраченный на титрование кальция, мл; V_{p-pa} - объем пробы, взятой для анализа, мл.

2.2.3. Методика определения фосфат-ионов по молибденовой сини [ГОСТ 18309–72]

Определение фосфат-ионов осуществляли фотометрическим методом, который основан на реакции взаимодействия фосфат-ионов с молибдатом аммония в кислой среде. Образующаяся в результате реакции фосфорномолибденовая гетерополиоксидная кислота (ФМК) под действием гидразин-сульфата (восстановителя) переходит в соединение, обладающее интенсивной синей окраской. Оптическая плотность полученного окрашенного раствора пропорциональна концентрации фосфат-ионов в исходном растворе.

Определение оптической плотности растворов осуществляли на концентрационном фотоэлектрическом колориметре КФК-2 (красный светофильтр, длина волны 690 нм, кюветы толщиной 2 см). В соответствии с предполагаемым значением концентрации фосфат-ионов строили градуировочный график по 6 точкам и рассчитывали уравнение регрессии.

Содержание фосфат-ионов в растворе определяли по формуле:

$$C_{PO_4^{3-}(исх)} = C_{PO_4^{3-}(гр.гр.)} \cdot \frac{50}{V_{ал}}, \text{ моль/л} \quad (3)$$

$C_{PO_4^{3-}(сп.зр.)}$ - концентрация фосфат-ионов в пробе, найденная по градуировочной зависимости, моль/л; $V_{ал}$ - объем аликвоты пробы, взятой для анализа, мл.

Погрешность определений находится в пределах 2 – 4 отн. %.

2.3. Определение фазового состава образцов

2.3.1. Методика рентгенофазового анализа

Фазовый состав полученных образцов исследован с помощью РФА (дифрактометр D8 Advance, фирмы "Bruker"). Съемка рентгеновской дифрактограммы была выполнена на порошковом рентгеновском дифрактометре D8 Advance, фирмы "Bruker" в $Cu-K_{\alpha}$ излучении (длина волны 0,15406 нм) с использованием позиционно-чувствительного детектора Lynxeye. Область сканирования – 5-80 градусов. Идентификация пиков на дифрактограммах проводилась с помощью картотеки JCPDS и программных пакетов DifWin4.0 и Crystallographica Search-Match. Содержание присутствующих фаз в образцах определяли по методу корундовых чисел (метод Чанга, программа Crystallographica Search-Match).

2.3.2. Методика ИК-спектроскопии

ИК-спектры получали на спектрофотометре ФСМ 2202, Инфраспек, Россия (рисунок 8). В ходе исследования образец в виде порошка смешивался с KBr, наносился на германиевую кювету и прессовался. Регистрацию спектров проводили с разрешением 4 см^{-1} , общее число сканирований – 50. Запись спектра исследуемых образцов проводили в области от 400 до 4000 см^{-1} . Обработку данных осуществляли с использованием программы OriginPro 8.0. Предел обнаружения составляет 5%.

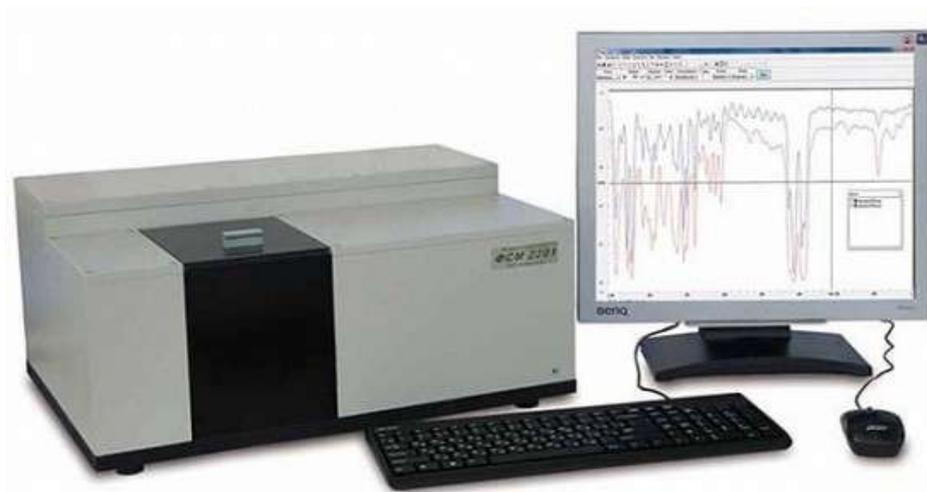


Рисунок 8 – ИК-Фурье спектрометр ФСМ 2202.

2.3.3. Методика измерения площади удельной поверхности синтетических фосфатов кальция

Измерение удельной поверхности образцов по методу Брунауэра, Эммета и Теллера (БЭТ, $S_{\text{БЭТ-N}_2}$) проводили на адсорбционном приборе Gemini 2380 по адсорбции стандартного газа азота при 77,4 К по одной точке изотермы адсорбции азота в токе гелия (при относительном давлении паров азота $P/P_0=0,075$) в течении 3 ч. Диапазон измерения удельной поверхности данным методом от 0,5 до 999 м²/г. Предел допускаемой относительной погрешности измерений удельной поверхности в режиме многократного измерения не более 5%.

2.3.4. Методика изучения морфологии частиц твердой фазы методом оптической микроскопии

2.3.4.1. Методика изучения морфологии с помощью бинокулярного микроскопа серии XSP-104

Осадки, полученные в ходе синтезов, исследовали методом оптической микроскопии с помощью микроскопа бинокулярного серии XSP-104 (рисунок 9).

Съемку проводили в режиме, оптимальном для получения четких контрастных снимков.

Для изучения структуры образца устанавливали микроскоп так, чтобы его зеркало находилось напротив источника света. На предметный столик помещали исследуемое вещество, нанесенное тонким слоем на предметное стекло так, чтобы изучаемый объект находился под объективом. Вращая револьвер микроскопа, выбирали объектив с нужным увеличением, устанавливали его над отверстием в центре предметного столика и фиксировали. Для оптимального и равномерного освещения поля зрения при помощи зеркала с вогнутой стороной направляли свет от окна в объектив. Глядя в окуляр и вращая винт грубой наводки, плавно опускали объектив при помощи макровинта до положения, при котором хорошо было видно изображение объекта. Вращением микрометрического винта добивались более точной наводки на фокус.

Для фотографирования образцов использовали цифровой фотоаппарат.



Рисунок 9 – Микроскоп бинокулярный серии XSP-104.

2.3.4.2. Методика изучения морфологии с помощью сканирующего электронного микроскопа TESCAN

Морфологию порошков исследовали с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) MIRA 3 LMH (рисунок 10). Данный прибор позволяет получить изображения объемных электронно-плотных образцов с высоким разрешением путем сканирования образцов тонко сфокусированным пучком электронов.



Рисунок 10 – Сканирующий электронный микроскоп TESCAN MIRA3.

2.3.4.3. Методика изучения морфологии с помощью растрового электронного микроскопа JEOL JSM-6610LV с энергодисперсионным анализатором IncaX-Act 350

Исследование морфологии проводили с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ) JEOL JSM-6610LV в низковакуумном режиме, ускоряющее напряжение электронного пучка составляло 20 кэВ. Элементный анализ проводили на энергодисперсионном спектрометре IncaX-Act 350.

2.4. Методика термогравиметрического анализа

В керамические тигли помещали исследуемый образец массой $0,2000 \pm 0,0005$ г. После чего образцы помещали в муфельную печь, нагретую до 200°C , 400°C , 600°C и 800°C , и выдерживали при этой температуре в течении 2 часов. По истечении времени тиглям давали остыть до комнатной температуры, а после взвешивали на аналитических весах.

2.5. Методика изучения растворимости фосфатов кальция

Для изучения скорости деградации образцов проводили их растворение в различных средах (приближенных по pH к физиологическим средам) при постоянном перемешивании, контроле pH системы, и концентрации ионов кальция, переходящих в жидкую фазу.

Изучение растворимости образцов проводили в 0,1 М растворе соляной кислоты, NaCl 0,9%, а также ацетатном буферном растворе.

На аналитических весах отбирали навеску образца массой 0,1000 г и помещали в соответствующий раствор. Через определенные промежутки времени ($\tau = 0-40$ мин) отмечали величину кислотности среды и значение показателя концентрации ионов кальция в системе (согласно методики 2.2.1). По окончании измерений нерастворившийся осадок отфильтровывали через складчатый фильтр и сушили в сушильном шкафу при температуре $\sim 80^\circ\text{C}$ до полного удаления химически несвязанной воды. Высушенный осадок взвешивали на аналитических весах [207].

2.6. Методика исследования деградации образцов в среде трис-буферного физиологического раствора и модельного SBF раствора

Изучение биоактивности материалов, т.е. способности формировать на поверхности кальций-фосфатный слой в модельных растворах биологических

жидкостей, проводили по методике [208]. Изготовленные прессованием таблетки массой 0,2 г помещали в SBF раствор, по минеральному составу идентичный плазме крови человека (таблица 5), и трис-буферный физиологический раствор. Таблетки выдерживали в растворах при 37°C в течение 28 суток с периодическим обновлением раствора. Скорость формирования кальций-фосфатного слоя на поверхности таблеток оценивали по уменьшению концентрации ионов кальция в растворе с помощью прямой потенциометрии (методика 2.2.1) и титриметрического определения ионов кальция (методика 2.2.2).

Таблица 5 – Концентрация ионов в SBF растворе

Ион	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	HPO ₄ ²⁻	SO ₄ ²⁻
Концентрация, моль/л	142,0	5,0	1,5	2,5	148,8	4,2	1,0	0,5

2.7. Методика определения динамической вязкости

Измерения динамической вязкости при помощи ротационного вискозиметра серии SMART (Fungilab, Испания) (рисунок 11) проводили для серии гелей, приготовленных согласно методикам 2.1.2.-2.1.6., а также после введения в гели 0,5 и 1,0% порошкового материала фосфатов кальция. В соответствии с инструкцией для каждого образца подбирали оптимальный шпindel (L1, L2, L3, L4) прибора и скорость его вращения (рекомендуется, чтобы момент кручения был не ниже 50%). Выбранный шпindel закрепляли в приборе и погружали в гель, при этом измеряемый образец не должен содержать воздушных пузырьков и должен быть выдержан при постоянной температуре. Устанавливали команду на начало измерений и выжидали некоторое время для стабилизации показаний. Длительность этого процесса зависит от скорости вращения шпинделя.

Точность измерений составляет 1% и воспроизводимость 0,2%.



Рисунок 11 – Ротационный вискозиметр серии SMART.

2.8. Методика определения пористости

Образец массой m_0 помещали в мерный цилиндр, содержащий известный объем этанола и выдерживали в течение 30 минут. Затем образец извлекали, взвешивали и измеряли оставшийся объем спирта.

$$\Pi = \frac{m_k - m_0}{\rho_{\text{эт}}(V_2 - V_3)} * 100\%, \quad (4)$$

где V_1 – объем этанола, добавленный в цилиндр;

V_2 – объем этанола в цилиндре с образцом;

V_3 – объем этанола в цилиндре, оставшийся после извлечения образца;

m_0 – масса образца, взятого на анализ;

m_k – масса образца после выдерживания в этаноле.

2.9. Методика определения плотности керамических материалов

Для расчета геометрической и относительной плотности образцов после прессования и обжига измеряли их массу и линейные размеры.

Плотность рассчитывают по формулам:

$$\rho = \frac{m}{\pi \cdot r^2 \cdot h}, \quad (5)$$

где m – масса образца в граммах, r и h – радиус и высота образца в сантиметрах.

$$\rho_{\text{отн}} = \frac{\rho}{\rho_{\text{теор}}}, \quad (6)$$

$\rho_{\text{теор}} = 3,1 \text{ г/см}^3$ – средняя теоретическая плотность фосфатов кальция.

2.10. Методика определения прочности на изгиб

Измерения проводили на установке Instron методом трехточечного изгиба с жесткой системой нагружения при скоростях деформирования от 0,02 до 20 мм/мин. Образец, свободно лежащий на двух опорах, подвергали трехточечному изгибу до разрушения. Прочность рассчитывали по формуле:

$$R_{\text{изг}} = \frac{3Pl}{2bh^2}, \quad (7)$$

где P — нагрузка, установленная при испытании образца, Н; l — расстояние между осями опор (мм); b — ширина образца (мм); h — высота образца посередине (мм).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

3.1. Теоретический расчет возможности и условий образований фосфатов кальция

3.1.1. Основные положения термодинамической модели образования минеральных фаз и расчет условий их осаждения

Для построения модели был взят раствор с начальными концентрациями осадкообразующих ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} 50,0 мМ и 37,5 мМ соответственно, концентрацией добавки ионов Mg^{2+} 12,5 мМ и $\text{pH}=6,0-7,0$ [202, 209]. Сила электростатического взаимодействия ионов в растворе учитывалась с помощью ионной силы.

Основными положениями термодинамической модели являются [210, 211]:

1. Теоретической характеристикой возможности образования минеральных фаз, которые могут образовываться в исследуемых модельных растворах, являются справочные значения произведений растворимости pPP (таблица 6).

Таблица 6 – Термодинамические произведения растворимости при 298 К [212]

№	Малорастворимое соединение	ПР	pPP
1	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,0724	1,14
2	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0,0724	1,14
3	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$2,5118 \times 10^{-7}$	6,60
4	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	$1,1220 \times 10^{-48}$	47,95
5	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$3,1622 \times 10^{-26}$	25,50
6	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$3,1622 \times 10^{-30}$	29,50
7	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	$6,3096 \times 10^{-118}$	117,20
8	$\text{Ca}(\text{OH})_2$	$5,4954 \times 10^{-6}$	5,26
9	$\text{Mg}(\text{OH})_2$	$6,0 \times 10^{-10}$	9,22
10	$\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$	$1,0 \times 10^{-13}$	13,00

2. Ионная сила раствора в исследуемом интервале рН постоянная, и равна значению, рассчитанному по формуле:

$$I = \frac{1}{2} \sum_i C_i \times |Z_i|^2, \quad (8)$$

где c_i – концентрация i -х ионов в растворе, моль/л; z_i – заряд i -х ионов в растворе.

3. Значения коэффициентов активности осадкообразующих ионов определены с помощью уравнения Дебая-Хюккеля

$$\lg \gamma = \frac{-0.5 z^2 \sqrt{I}}{1 + \sqrt{I}}, \quad (9)$$

где z_i – заряд i -х ионов в растворе; I – ионная сила раствора.

4. Условные произведения растворимости малорастворимых веществ pK_s' рассчитаны с учетом гидролиза осадкообразующих ионов.

5. Участие катионов в реакциях гидролиза с образованием гидроксокомплексов пренебрежимо мало вследствие их малой устойчивости (Ca^{2+}) и комплексообразующей способности (Na^+ , K^+). Поэтому их молярные доли равны единице.

6. Возможность образования малорастворимого соединения оценивалась по величине значений индексов пересыщения (IS).

7. Физико-химические процессы являются равновесными и протекают в моделируемых растворах при постоянной температуре.

3.1.2. Результаты теоретического расчета возможности и условий образований фосфатов кальция

Сравнение IS и K_s' позволило установить, что в исследуемой области рН термодинамически вероятно образование следующих соединений: $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, $Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$, β - $Ca_3(PO_4)_2$, α - $Ca_3(PO_4)_2$, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Согласно результатам расчетов, наибольшую степень пересыщения имеет ГА (таблица 7, 8).

Таблица 7 – Значение IS малорастворимых соединений в зависимости от pH

Соединение	pH		
	6,0	6,5	7,0
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	-1,3752	-1,4101	-1,4991
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	-1,3752	-1,4101	-1,4991
$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,4948	0,7186	0,9019
$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1,7142	1,8890	1,3332
$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	0,8863	1,2863	1,6863
$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,6863	2,0863	2,4863
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	3,6638	4,0388	4,4138
$\text{Ca}(\text{OH})_2$	-1,6232	-1,4565	-1,2898
$\text{Mg}(\text{OH})_2$	-0,5038	-0,3372	-0,1705
$\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$	-5,1095	-2,2235	-1,5568

Таблица 8 – Значение K_s' малорастворимых соединений в зависимости от pH

Соединение	pH		
	6,0	6,5	7,0
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	25,03	31,70	58,91
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	25,03	31,87	58,91
$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$1,92 \times 10^{-4}$	$6,85 \times 10^{-5}$	$2,95 \times 10^{-5}$
$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	$1,88 \times 10^{-27}$	$6,72 \times 10^{-30}$	$2,89 \times 10^{-32}$
$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$6,94 \times 10^{-8}$	$6,94 \times 10^{-10}$	$6,94 \times 10^{-12}$
$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$6,94 \times 10^{-12}$	$6,94 \times 10^{-14}$	$6,94 \times 10^{-16}$
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	$4,49 \times 10^{-62}$	$4,49 \times 10^{-68}$	$4,49 \times 10^{-74}$
$\text{Ca}(\text{OH})_2$	$3,70 \times 10^{-5}$	$3,70 \times 10^{-5}$	$3,70 \times 10^{-5}$
$\text{Mg}(\text{OH})_2$	$4,06 \times 10^{-9}$	$4,06 \times 10^{-9}$	$4,06 \times 10^{-9}$
$\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$	$2,19 \times 10^5$	$2,19 \times 10^3$	21,95

По убыванию значений IS полученные фосфаты кальция можно расположить в следующий ряд: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 > \text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O} > \beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 > \alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 > \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Зависимость индексов пересыщения от pH представлена на рисунке 12.

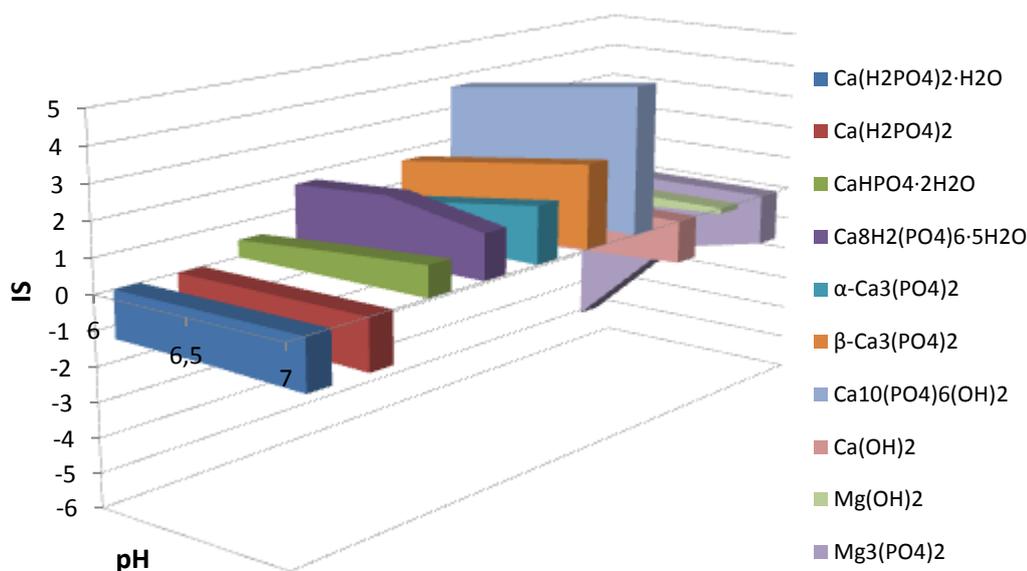
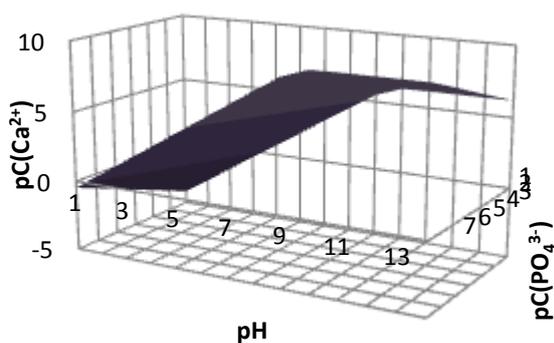


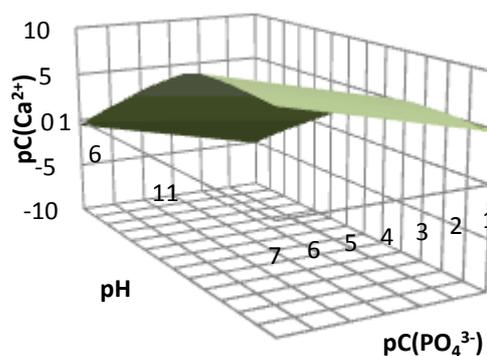
Рисунок 12 – Графическая зависимость IS малорастворимых соединений от pH.

На основании данных о термодинамических значениях произведений растворимости были определены функциональные зависимости $pC(\text{Ca}^{2+})=f(\text{pH}, pC(\text{PO}_4^{3-}))$ и построены трехмерные диаграммы (рисунок 13) («поля устойчивости») для соединений, образование которых вероятно в заданных условиях согласно произведенному расчету. Диапазон концентраций анионов был выбран исходя из литературных данных о концентрации фосфат-ионов в различных физиологических жидкостях. Область, находящаяся выше плоскости, описывает условия, при которых образование фазы термодинамически невозможно, что позволяет судить об устойчивости системы в тех или иных условиях.

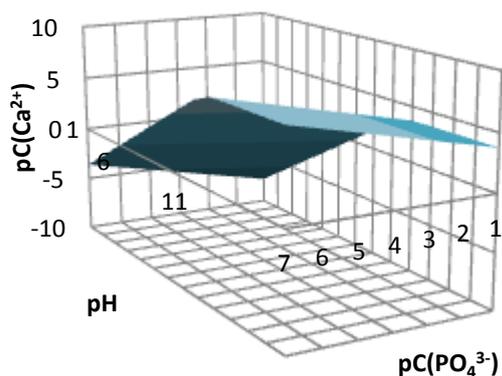
А)



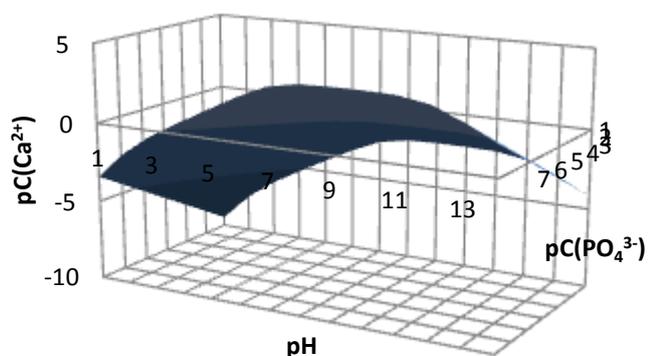
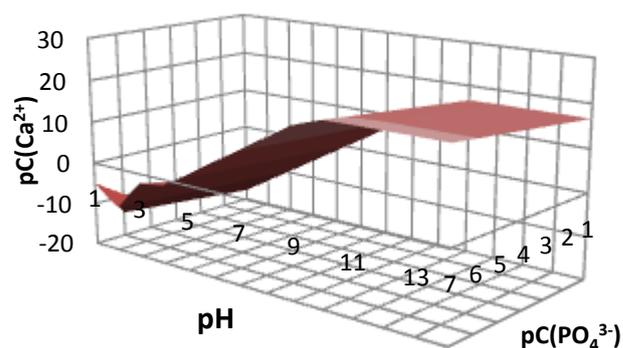
Б)



В)



Г)



Д)

Рисунок 13 – Поля устойчивости при образовании малорастворимых соединений из растворов: А – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, Б – $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, В – $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, Г – $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, Д – $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

3.2. Физико-химические свойства смеси фосфатов кальция, полученной осаждением из растворов

На основе теоретического расчета, приведенного в предыдущем параграфе, был поставлен эксперимент. Химическими и физико-химическими методами анализа определены конечные концентрации ионов кальция, магния и фосфат-ионов в растворе после кристаллизации (таблица 9). Полученное значение Са/Р коэффициента имеет промежуточное значение между ОКФ и ГА, что говорит о смешанной структуре полученного соединения.

Таблица 9 – Конечное содержание в растворе и осадке ионов кальция, магния, фосфат-ионов

Масса полученного осадка, г	$C_{Mg^{2+}}$, мМ	Конечное содержание в растворе, ммоль/л			Расчетное содержание в осадке, ммоль/л			Ca/P
		Ca^{2+}	HPO_4^{2-}	Mg^{2+}	Ca^{2+}	HPO_4^{2-}	Mg^{2+}	
0,7304±0,0125	12,50	17,7±0,2	15,5±0,1	5,30±0,30	32,3±0,5	22,0±0,2	7,20±0,70	1,47

Методом РФА установлено, что в результате синтеза образуется смесь фаз ОКФ, брушита и ГА, основным интенсивным линиям которых соответствуют углы 2Θ (рисунок 14): ОКФ – 11.4, 22.8; ГА – 25.9, 29.6, 31.8; брушита – 20.4, 47.3, 35.2, с размерами кристаллитов, определенными по методу Селякова-Шеррера, представленными в таблице 10.

ИК-спектр полученного образца содержит полосы, характерные для фосфатных групп (рисунок 15): валентные ассиметричные колебания 1024 и 1154 cm^{-1} , характерные для связей O–P–O, а также пики 530, 574 cm^{-1} , соответствующие колебаниям P=O в PO_4^{3-} . Что свидетельствует о том, что в данных условиях ОКФ и брушит следует считать метастабильными фазами по отношению к ГА. Следовательно, процессы кристаллизации данных фосфатов кальция будут характеризоваться меньшими значениями энергии Гиббса при более низком уровне пересыщения системы.

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность порошкового материала равна 23 m^2/g , что по сравнению с большинством керамических материалов на основе ФК, имеющих удельную поверхность не более 1 m^2/g , говорит о высоком потенциале практического применения, так как установлено, что высокое значение удельной поверхности материала для имплантации положительно влияет на кинетику образования кости и, следовательно, улучшает биоактивность материала.

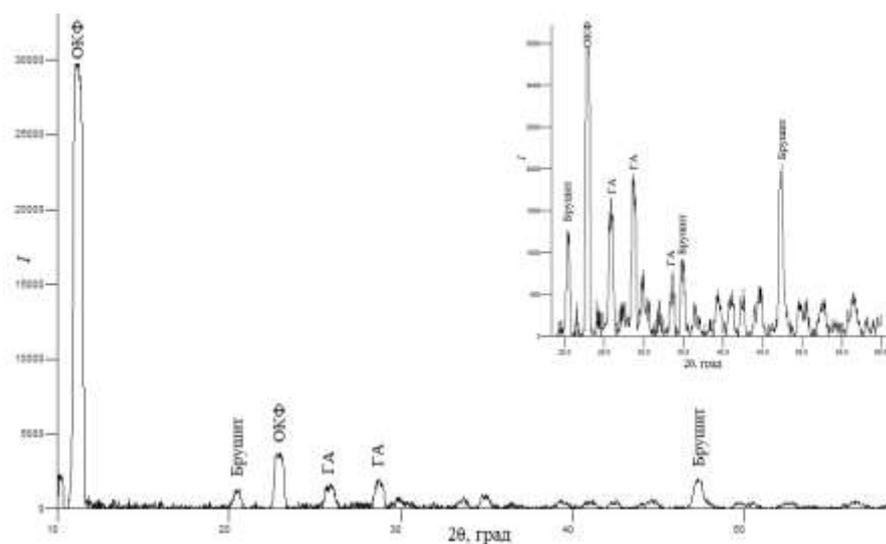


Рисунок 14 – Дифрактограмма смеси фосфатов кальция.

Таблица 10 – Размеры кристаллитов, полученных фаз

Фаза	ОКФ	Брушит	ГА
Размер кристаллитов, нм	2,96	2,45	2,15

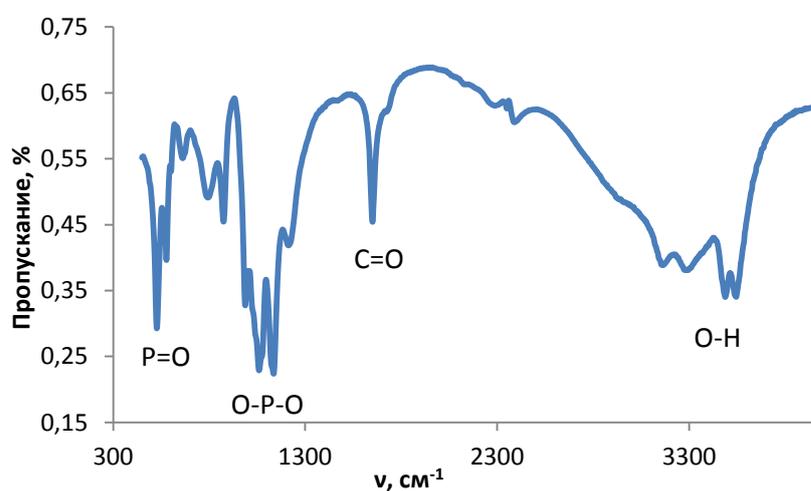


Рисунок 15 – ИК-спектр смеси фосфатов кальция.

Из результатов оптической микроскопии (рисунок 16) видно, что образующиеся кристаллы имеют морфологию «розеток», состоящих из пластинчатых кристаллов, характерных для ОКФ, кристаллов моноклинной структуры, характерной для брушита и кристаллов гексагональной сингонии, характерной для ГА (формула элементарной ячейки $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$).

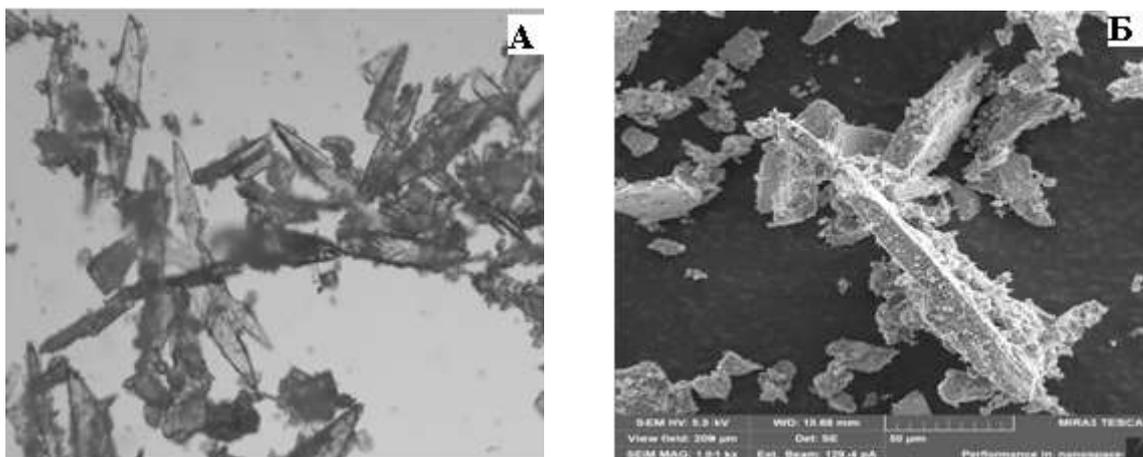


Рисунок 16 – Вид частиц смеси фосфатов кальция, а) ув. x120; б) снимок, выполненный на электронном микроскопе.

Термогравиметрический анализ

Для изучения изменений, происходящих с образцом в процессе термической обработки, и установления возможности применения данного материала в качестве основы для получения керамики был проведен его термогравиметрический анализ. При прокаливании образца установлено, что наибольшее уменьшение массы соответствует диапазону температур 200-400°C (таблица 11, рисунок 17), что связано с удалением адсорбционной и кристаллизационной воды и легколетучих примесей. В интервале температур 600-800°C происходит удаление карбонат-ионов из структуры, а также изменение самой структуры исследуемого образца. Он претерпевает следующие изменения:

- $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O} \rightarrow (\sim 150^\circ\text{C}) \frac{1}{2} \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 3\text{CaHPO}_4 \rightarrow (\sim 200^\circ\text{C}) \frac{1}{2} \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 3/2\gamma\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \rightarrow (\sim 600^\circ\text{C}) 2\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$
- $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaHPO}_4 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow (\sim 500^\circ\text{C}) \text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{O}$

Данные изменения были подтверждены результатами РФА (рисунок 18, 19). При температуре 600-800°C образуются фазы ГА и пирофосфата кальция, линиям ГА соответствуют пики по шкале 2Θ : 25.9; 29.6; 39.8; 49.2, линиям пирофосфата кальция соответствуют пики по шкале 2Θ : 10.9; 28.5.

Таблица 11 – Термогравиметрический анализ смеси фосфатов кальция

Температура прокаливания, °С	Время прокаливания, мин	Масса осадка до прокаливания, г	Масса осадка после прокаливания, г	Убыль массы осадка, г
200	120	0,2004	0,1681	0,0323
400		0,1997	0,1593	0,0404
600		0,2000	0,1564	0,0436
800		0,2001	0,1544	0,0457

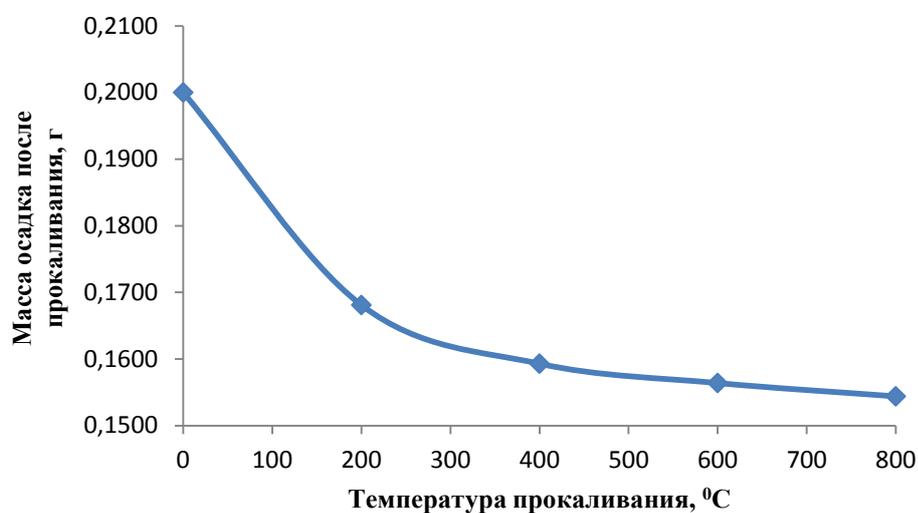


Рисунок 17 – Зависимость массы образца от температуры прокаливания.

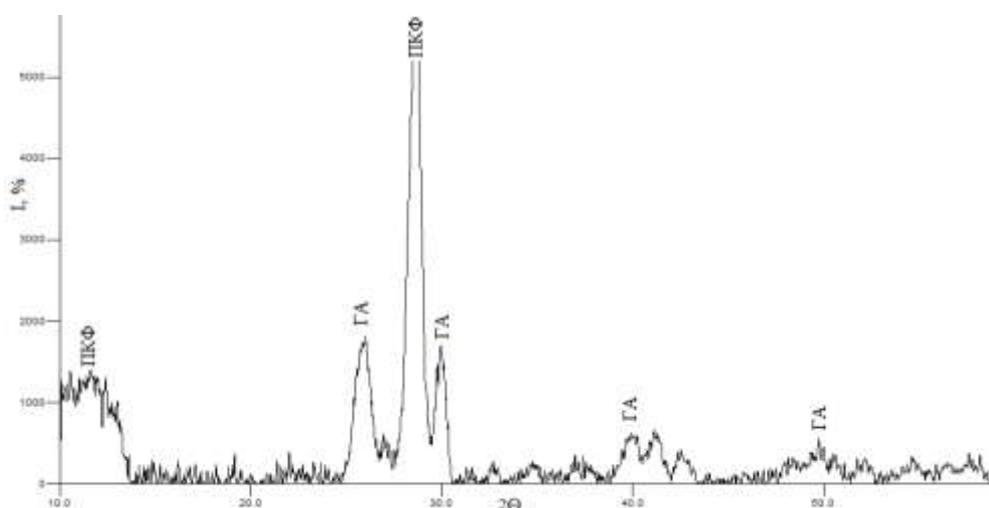


Рисунок 18 – Дифрактограмма образца, прокаленного при T=600°С.

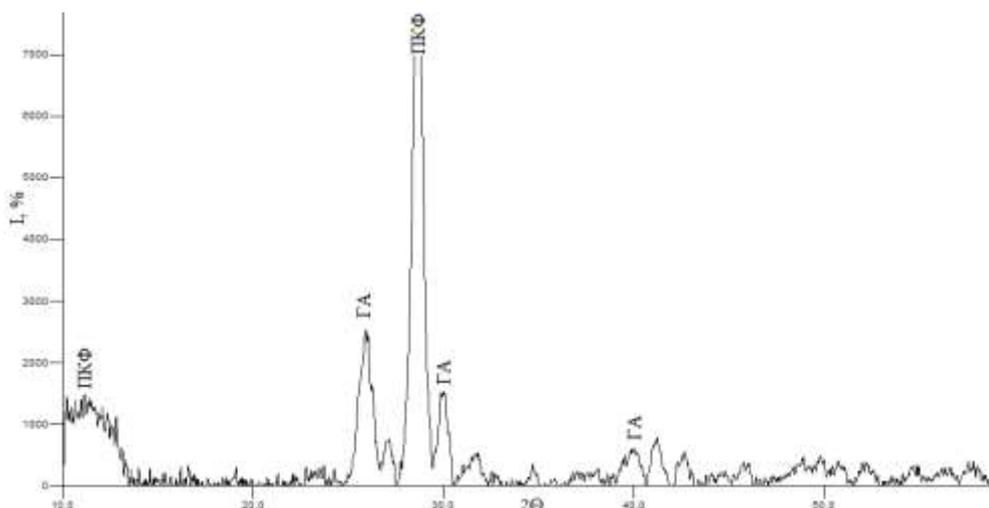


Рисунок 19 – Дифрактограмма образца, прокаленного при $T=800^{\circ}\text{C}$.

«Динамическое» растворение образцов в различных средах

Биоактивность – это комплексная характеристика материалов, учитывающая как биологические процессы роста и дифференциации клеток, так и скорость растворения материалов в среде, создаваемой определенными группами клеток. Для изучения биорезорбируемости образца было проведено его растворение в 0,1 М соляной кислоте, ацетатном буферном растворе и 0,9% растворе NaCl. Графическим методом установлено, что полученная зависимость соответствует кинетике реакции первого порядка, когда скорость изменения количества «активных центров растворения» ($C(t)$) в растворяемом материале пропорциональна их количеству в данный момент:

$$\frac{dC(t)}{dt} = -kC(t) \quad (10)$$

где коэффициент k не зависит от времени.

На «экспоненциальной» стадии растворения скорости изменения концентрации со временем уменьшается

$$\frac{dC(t)}{dt} = C_m b \exp(-bt) \quad (11)$$

Поэтому в качестве количественной меры можно рассматривать начальную скорость растворения (рисунок 20, Приложение 2), определенную, как тангенс угла наклона линейного участка прямой, построенной в координатах $pCa=f(\tau)$ (рисунок 21).

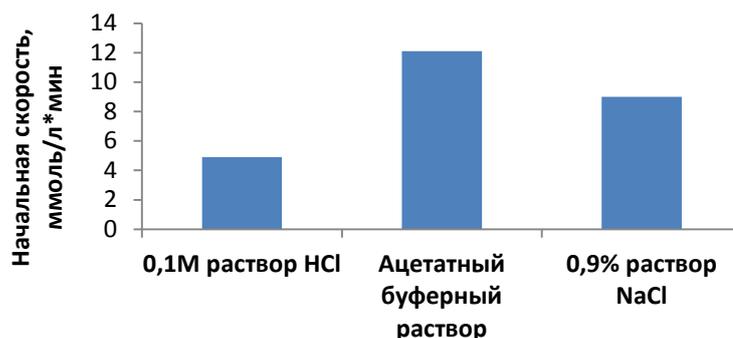


Рисунок 20 – Начальная скорость растворения смеси фосфатов кальция в различных средах.

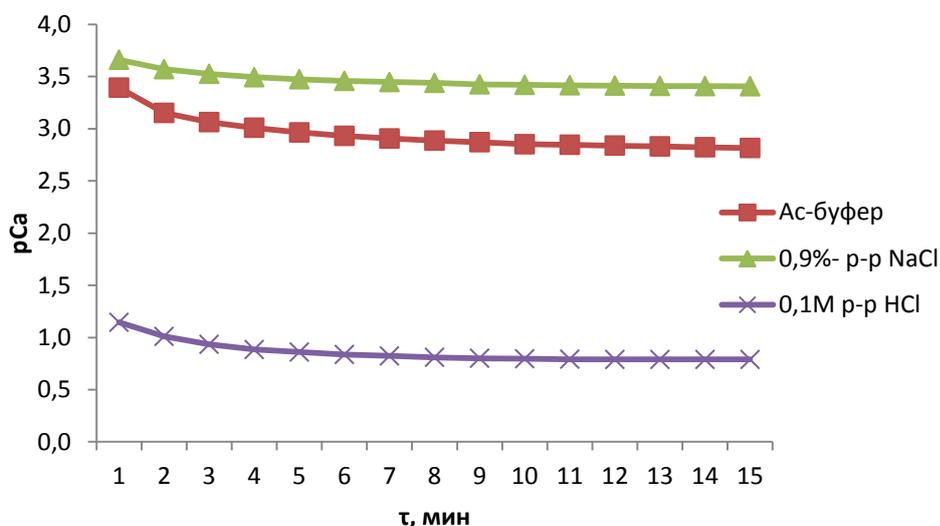


Рисунок 21 – Кинетические кривые растворения смеси фосфатов кальция в 0,1 М растворе соляной кислоты, ацетатном буферном растворе и 0,9% растворе хлорида натрия.

3.3. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция

3.3.1. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и альгината натрия

Альгинат натрия – полисахарид, который обладает широким спектром полезных для человека свойств и может выполнять функцию эластичного каркаса. Поэтому был осуществлен синтез композиционного материала матрицей, в

котором выступает альгинат натрия (методика 2.1.2). По результатам РФА получено, что внедрение порошкового материала в матрицу альгината натрия не изменяет его состав вне зависимости от соотношения наполнитель/матрица. Установлено, что в составе твердой фазы присутствует смесь фосфатов, представленная фазами ОКФ, брушита и ГА (рисунок 22), основным интенсивным линиям которых соответствуют углы 2Θ : 35.4; 53.8 для брушита; 14.2; 24.6 для ОКФ; 26.8; 29.4; 31.2; 40.1 для ГА.

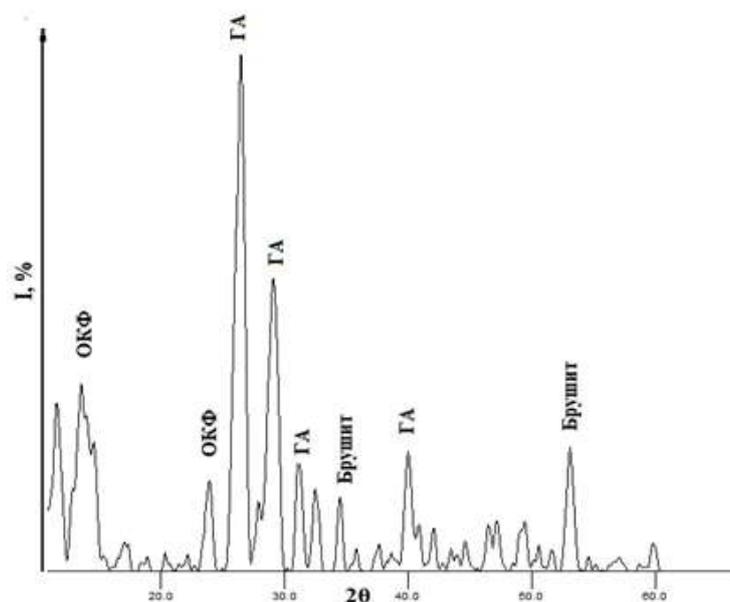


Рисунок 22 – Дифрактограмма композиционного материала на основе альгината натрия с соотношением наполнитель/матрица 20/80, $T_{\text{сушки}} = 200^{\circ}\text{C}$.

ИК-спектры образцов содержат весь набор характерных для фосфатов кальция и альгината натрия. Так на рисунке 23 отмечены полосы поглощения, характерные для валентных колебаний $>\text{C}=\text{O}$ группы – 1650 см^{-1} , так же колебаний $\text{C}-\text{H}$ группы – 2360 см^{-1} , широкий пик гидроксильной группы в области $3000\text{-}3500\text{ см}^{-1}$, валентные ассиметричные колебания 1061 и 1130 см^{-1} характерные для связей $\text{O}-\text{P}-\text{O}$, а так же пики 525 , 568 см^{-1} соответствующие колебаниям $\text{P}=\text{O}$ в PO_4^{3-} .

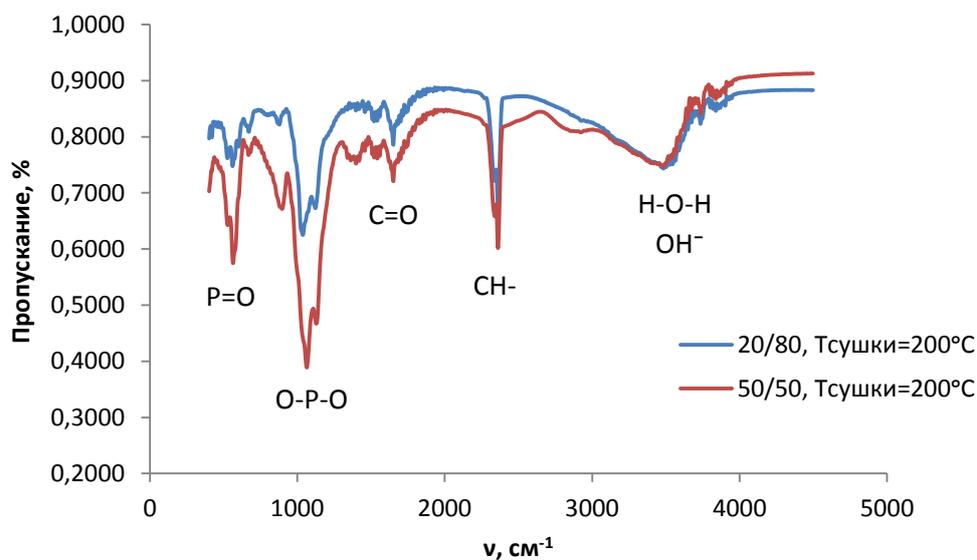


Рисунок 23 – ИК-спектры композиционных материалов на основе альгината натрия с соотношением наполнитель/матрица 20/80 и 50/50, $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

Из литературных данных известно, что альгиновые кислоты способны связывать двухвалентные катионы металлов, таких как Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} [213]. Кроме того, взаимодействие с такими катионами приводит к быстрому связыванию друг с другом разных макромолекул полимера с образованием ионотропных гелей [214]. Чаще всего в качестве сшивающего агента используют ионы кальция. Образование сшитого полимера приведено на рисунке 24.

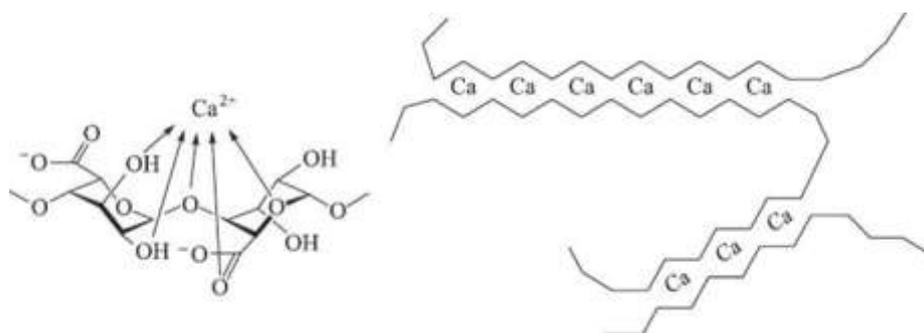


Рисунок 24 – Поперечное сшивание альгината натрия ионами кальция [214].

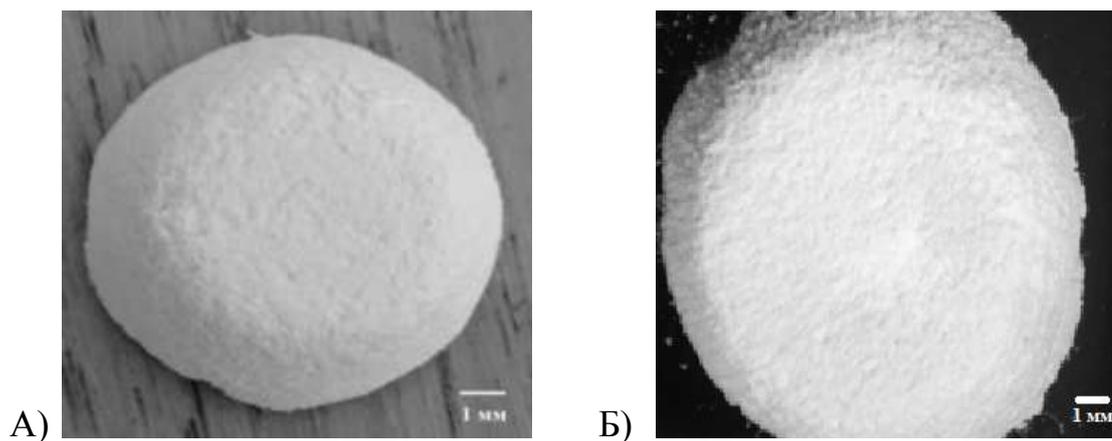
Для установления механизма взаимодействия альгината натрия с неорганическим наполнителем был проведен следующий эксперимент: к гелю альгината натрия добавляли в количестве 0,5 и 1,0 %-масс. смеси фосфатов кальция (наполнителя) и замеряли при этом динамическую вязкость геля; при добавлении 1% наполнителя к гелю альгината натрия полимерная композиция

сшивается в течение 3-4 минут; если уменьшить концентрацию наполнителя до 0,5 %-масс., то композиция плохо сшивается, гель остается текучим (таблица 12).

Таблица 12 – Динамическая вязкость альгината натрия в присутствии наполнителя

Динамическая вязкость матрицы, Па с	Динамическая вязкость матрицы в присутствии наполнителя, Па с	
	0,5%	1,0%
5,992±0,060	7,580±0,076	11,855±0,118

Ввиду того, что трехкомпонентная смесь фосфатов кальция является малорастворимой, при получении композита во время перемешивания частицы успевают равномерно распределиться во всем объеме полимера, что препятствует образованию сгустков, которые характерны для быстрорастворимых в воде сшивающих агентов, таких как CaCl_2 [215]. А тот факт, что система остается текучей на начальном этапе, позволяет с легкостью придать композиту необходимую форму, что важно для практического применения композита. В итоге поверхность полученных композитов выглядит как пористый матрикс, в котором равномерно распределена твердая фаза (рисунок 25).



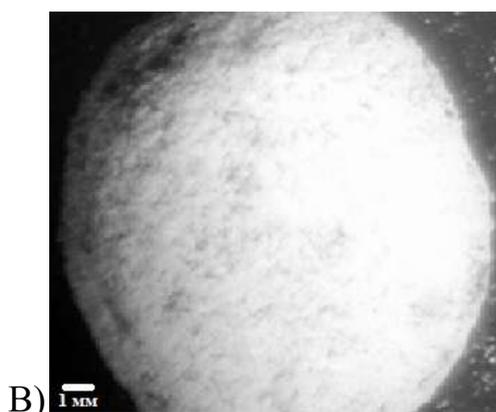


Рисунок 25 – Фотографии композиционного материала на основе альгината натрия с соотношением наполнитель/матрица 20/80 ув. x10 А) $T_{\text{сушки}}=25^{\circ}\text{C}$, Б) $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$, В) $T_{\text{сушки}}=400^{\circ}\text{C}$.

А при более детальном изучение сииинтезированного композита видно, что материал наполнителя полностью покрыт матрицей и частицы композита представлены в форме агломератов различной формы – длиной от 2,5 до 5 мкм и шириной порядка 1,25-2,5 мкм (рисунок 26).

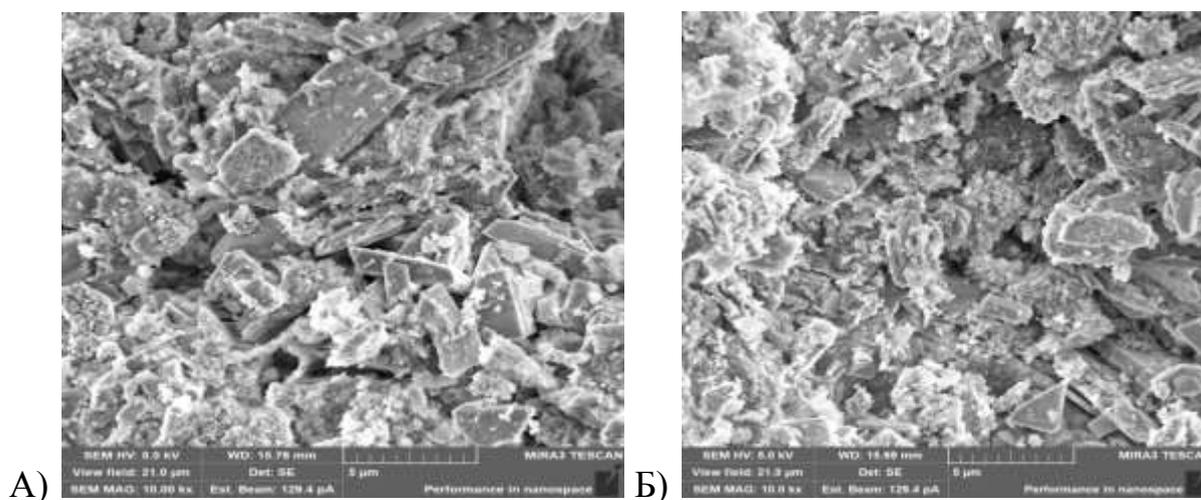


Рисунок 26 – Фотографии композиционного материала на основе альгината натрия с соотношением наполнитель/матрица А – 20/80, Б – 50/50, $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, характеризующегося соотношением наполнитель/матрица 20/80 и температурой сушки 25°C , возрастает по сравнению с порошковым материалом от $23 \text{ м}^2/\text{г}$ до $39 \text{ м}^2/\text{г}$, а увеличение температуры сушки образца до 200°C и 400°C уменьшает удельную поверхность до $37 \text{ м}^2/\text{г}$ и $33 \text{ м}^2/\text{г}$ соответственно, что связано с уплотнением композиционных материалов. Известно, что удельная поверхность

материала складывается из внешней поверхности частиц материала и внутренней поверхности открытых пор. Следовательно, материалы с высокоразвитой удельной поверхностью будут способствовать хорошему впитыванию и циркуляции межклеточной жидкости, крови, костного мозга, и обеспечивать благоприятную среду для прорастания новой ткани.

Для изучения биорезорбируемости образцов было проведено их растворение в 0,1 М растворе HCl, ацетатном буферном растворе и 0,9% растворе NaCl. Экспоненциальная зависимость соответствует кинетике реакции первого порядка, поэтому в качестве количественной меры растворения можно рассматривать начальную скорость растворения (рисунок 27-30, Приложение 2), определенную как тангенс угла наклона линейного участка прямой, построенной в координатах $pCa=f(\tau)$.

Из полученных данных следует, что резорбируемость полученных композитов выше, чем у соответствующего образца без биополимера, но при увеличении соотношения наполнитель/матрица и увеличении температуры сушки композита резорбируемость снижается.

Следовательно, можно предположить, что данные материалы перспективны для использования в качестве имплантатов губчатой кости, так как известно, что скорость ремоделирования губчатой кости значительно больше, чем компактной [216].

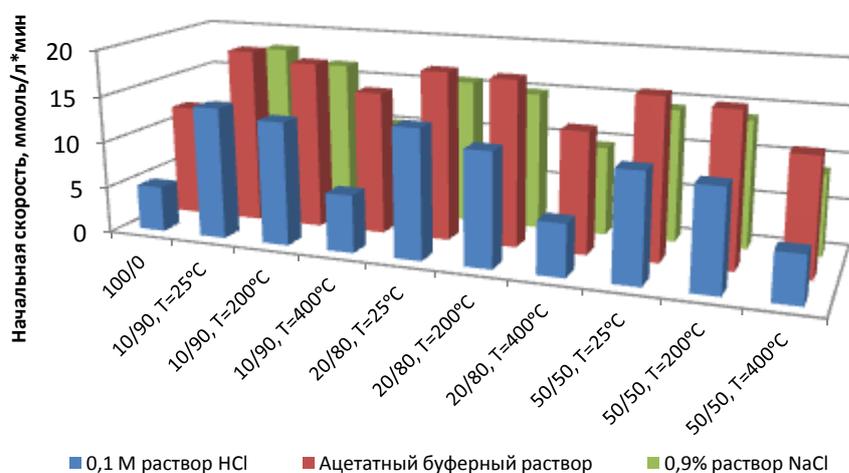


Рисунок 27 – Начальная скорость растворения композиционных материалов на основе альгината натрия в различных средах.

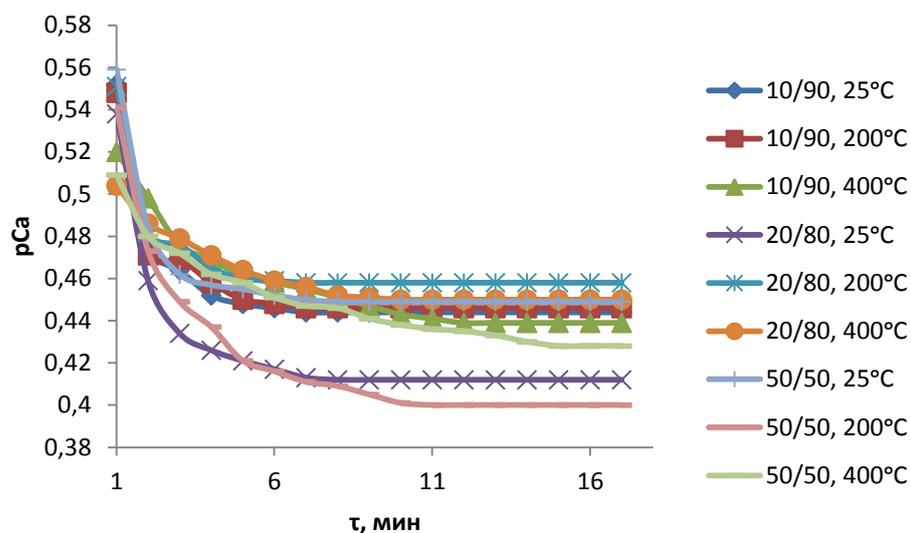


Рисунок 28 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе альгината натрия с различным соотношением наполнитель/матрица в 0,1 М растворе соляной кислоты.

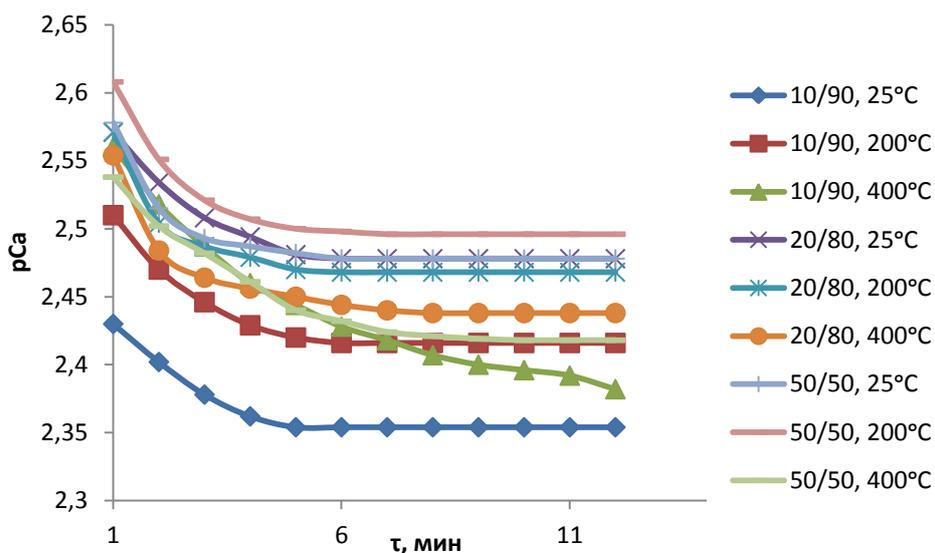


Рисунок 29 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе альгината натрия с различным соотношением наполнитель/матрица в ацетатном буфере.

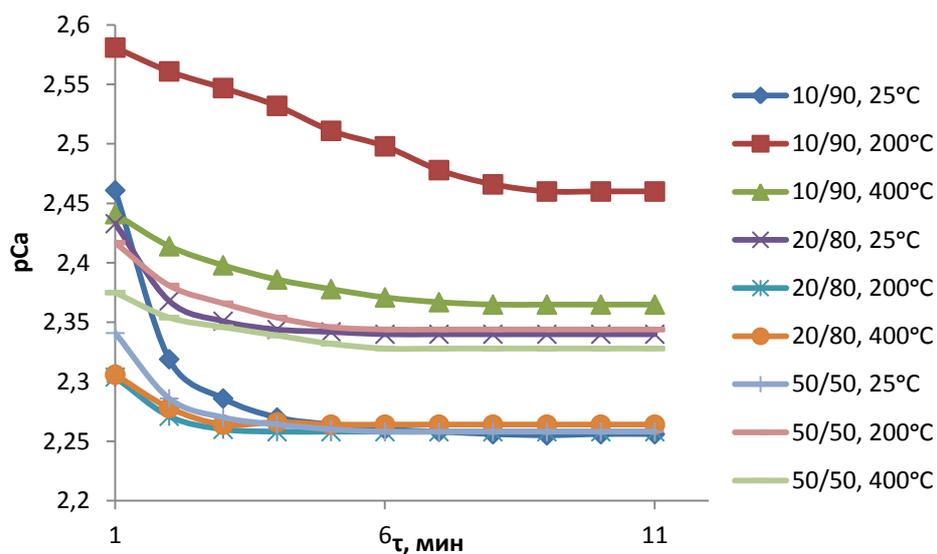


Рисунок 30 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе альгината натрия с различным соотношением наполнитель/матрица в 0,9% растворе хлорида натрия.

3.3.2. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и хитозана

На следующем этапе был получен композиционный материал на основе смеси ФК и хитозана, по методике 2.1.3. В результате сушки при различных температурах определили, что полученные композиционные материалы обугливаются при $T_{\text{сушки}}=400^{\circ}\text{C}$, исходя из этого, существуют ограничения температурной обработки до 400°C . В данных условиях полученные композиционные материалы хорошо держат форму сосудов, в которых проходила сушка. Поверхность полученных композитов выглядит как пористый матрикс, в котором равномерно распределена твердая фаза (рисунок 31). А при более детальном изучении синтезированного композита видно, что материал наполнителя полностью покрыт матрицей и частицы композита представлены в форме агломератов различной формы – длиной от 2,5 до 5 мкм и шириной порядка 2,5-3,5 мкм.

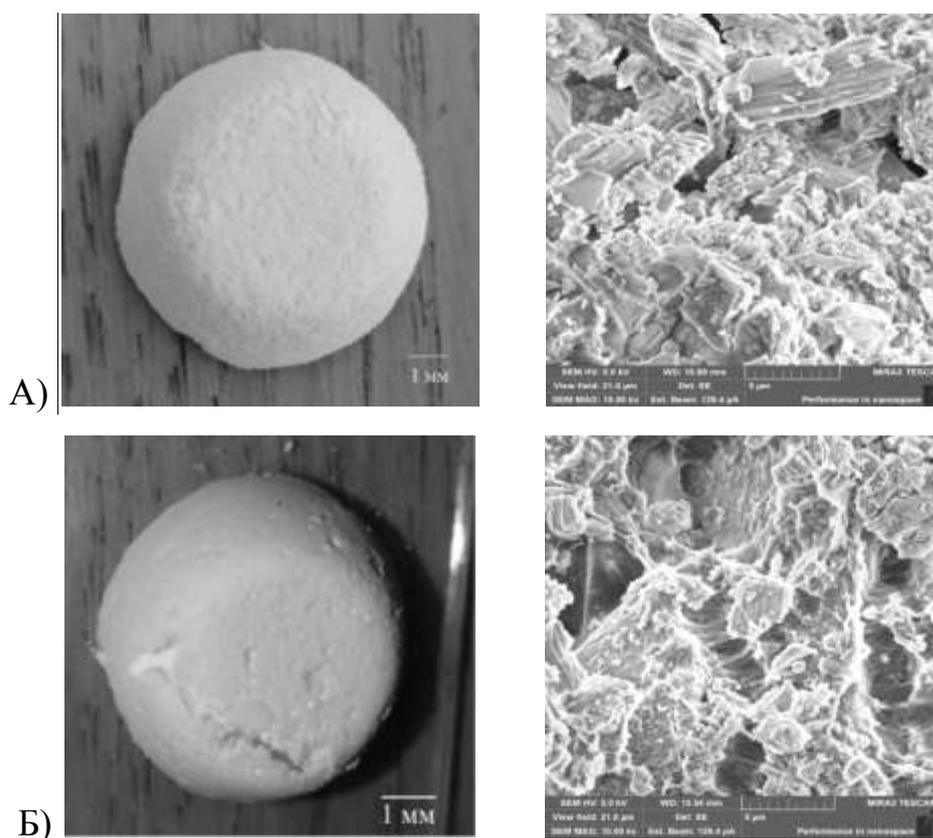


Рисунок 31 – Фотографии композиционного материала на основе хитозана с соотношением наполнитель/матрица 10/90, А – $T_{\text{сушки}}=25^{\circ}\text{C}$, Б – $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

Рентгенофазовый анализ образцов показал, что внедрение порошкового материала в матрицу хитозана не изменяет его состав вне зависимости от соотношения наполнитель/матрица. Фазовый состав композиционных материалов представлен фазами брушита, ОКФ и ГА (рисунок 32), основным интенсивным линиям которых соответствуют углы 2θ : 11.4; 26.3 для ОКФ; 20.8; 47.8 для брушита; 29.6; 31.8; 33.6; 41.1 и 49.2 для ГА.

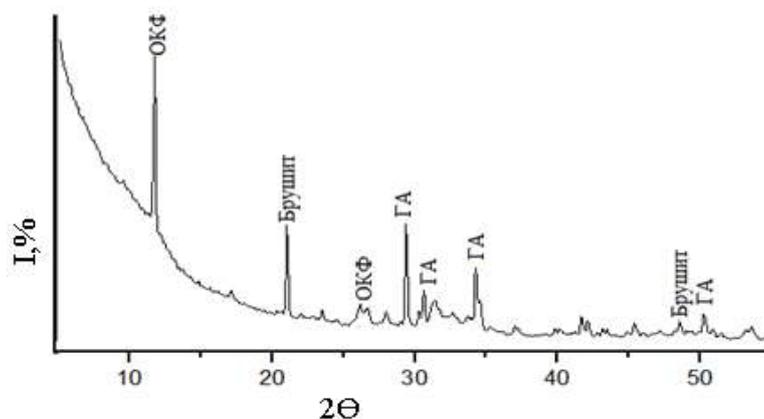
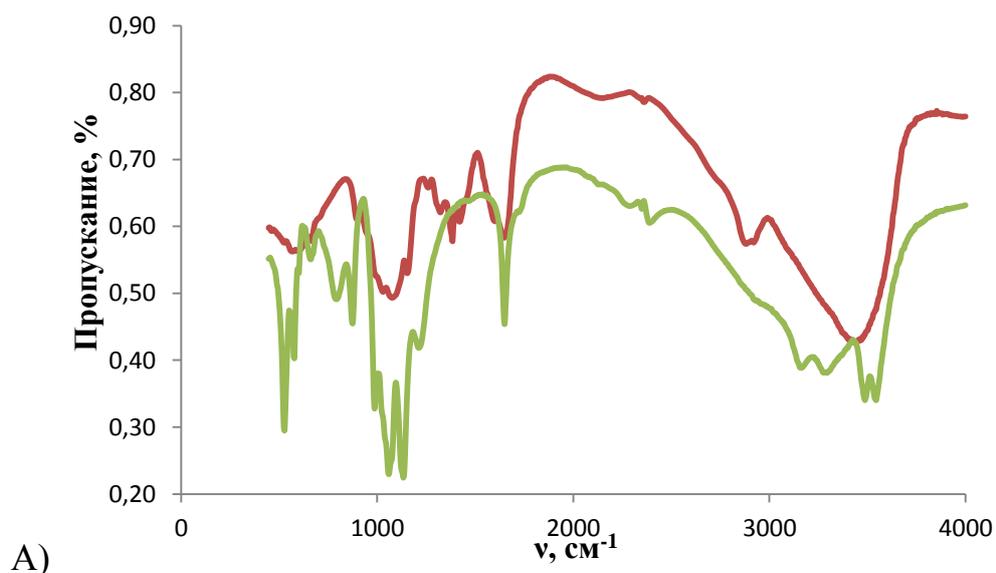


Рисунок 32 – Дифрактограмма композиционного материала на основе хитозана с соотношением наполнитель/матрица 50/50, $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

На рисунке 33 представлены для сравнения ИК-спектры хитозана и смеси ФК, а также спектр полученного композита. Важно отметить, что спектр композиционного материала не является простой суперпозицией спектров его компонентов, что говорит о процессах взаимодействия. ИК-спектр композита имеет полосы, характерные для смеси ФК: колебания О-Р-О при 1030 и 1133 см^{-1} , а так же пик 560 см^{-1} , соответствующий колебаниям $\text{P}=\text{O}$ в PO_4^{3-} ; и полосы, характерные для спектра хитозана: колебания C-H - группы – 2364 см^{-1} , симметричные и плоские валентные колебания NH_2 и NH_3^+ при 3160 и 1624 см^{-1} соответственно. По смещению и изменению положений полос поглощения спектра композита по сравнению с полосами его компонентов можно судить о характере взаимодействия между хитозаном и ФК. Так, например, для исследуемой системы можно отметить следующие особенности: смещение полосы колебаний N-H от 1660 см^{-1} в хитозане, что характерно для NH_2 – группы, до 1620 см^{-1} в композите, характерной для NH . Появление более разрешенного пика C-H -группы при 2365 см^{-1} , а также наличие пика P-O при 842 см^{-1} , характерного для фосфорилированного хитозана. Полученные данные свидетельствуют о том, что процесс фосфорилирования является наиболее вероятным механизмом взаимодействия смеси фосфатов кальция и хитозана.



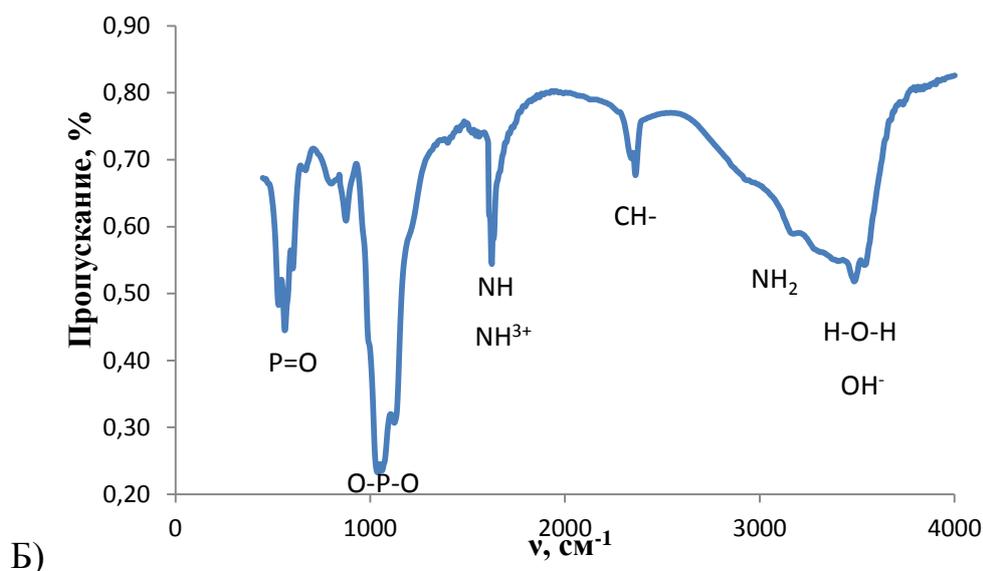


Рисунок 33 – ИК-спектры А – хитозана и смеси ФК; Б – композиционного материала на основе хитозана с соотношением наполнитель/матрица 50/50, $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, характеризующегося соотношением наполнитель/матрица 30/70, уменьшается по сравнению с порошковым материалом от $23 \text{ м}^2/\text{г}$ до $21 \text{ м}^2/\text{г}$ при температуре сушки 25°C и $6 \text{ м}^2/\text{г}$ при 200°C , однако при увеличении наполнителя до 50% удельная поверхность возрастает до $24 \text{ м}^2/\text{г}$ при температуре сушки 25°C . При этом значение среднего размера частиц наполнителя практически не зависит от температуры сушки композита и соотношения наполнитель/матрица в нем, следовательно, изменение удельной поверхности связано с образованием различной микро- и макропористой текстуры композита. Что показывает возможность применения данных материалов для замещения разных типов костной ткани, от более плотной – кортикальной костной ткани, до ткани с низкой плотностью и более развитой удельной поверхностью – губчатой кости низкой плотности.

Для изучения биорезорбируемости образцов было проведено их растворение в 0,1 М растворе HCl, ацетатном буферном растворе и 0,9% растворе NaCl. Из полученных данных (рисунок 34-37, Приложение 2) следует, что резорбируемость полученных композитов снижается при увеличении

температуры сушки композита и возрастает при увеличении соотношения наполнитель/матрица, но для соляной кислоты наблюдаются обратные зависимости. Высокие начальные скорости растворения образцов с высоким содержанием наполнителя позволяют использовать материал для быстрой доставки ионов кальция к поврежденным участкам, а образцы с низким содержанием наполнителя перспективны для использования в качестве материала для имплантатов.

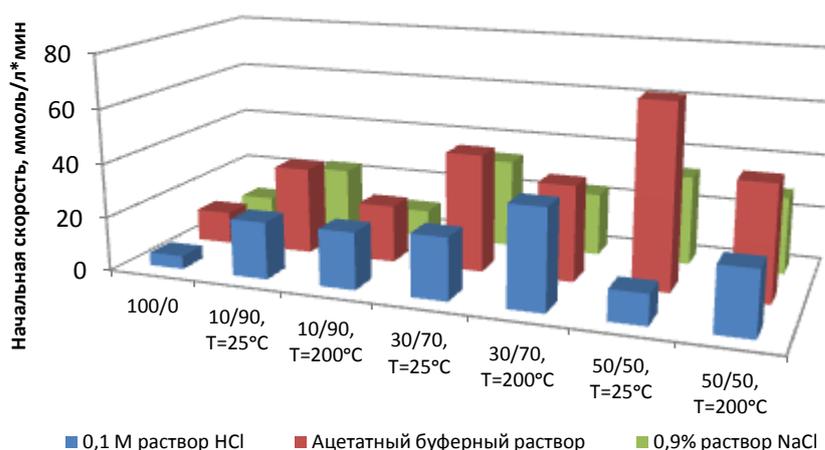


Рисунок 34 – Начальная скорость растворения композиционных материалов на основе хитозана в различных средах.

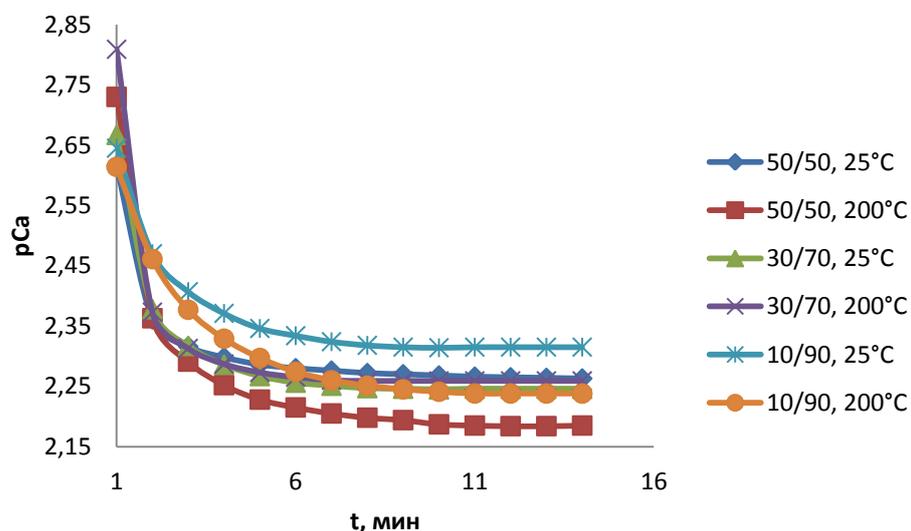


Рисунок 35 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе хитозана с различным соотношением наполнитель/матрица в 0,1 М растворе соляной кислоты.

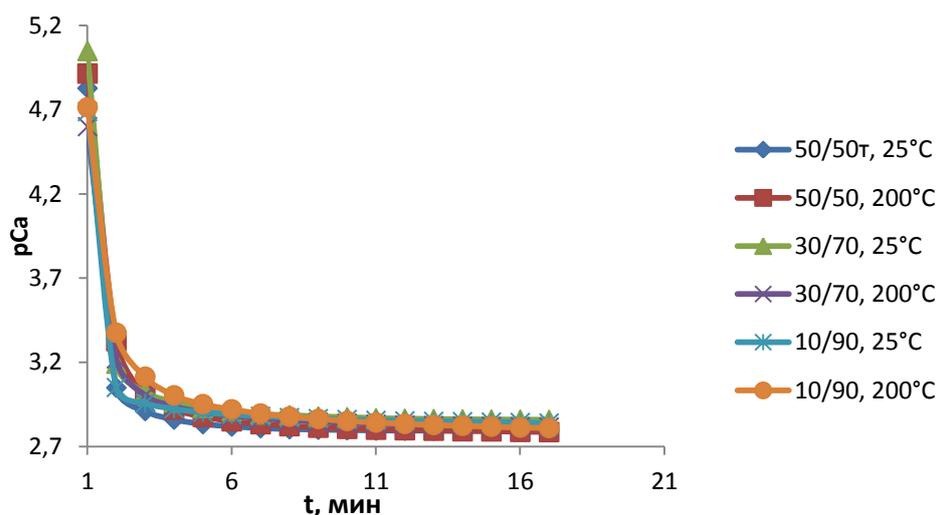


Рисунок 36 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе хитозана с различным соотношением наполнитель/матрица в ацетатном буферном растворе.

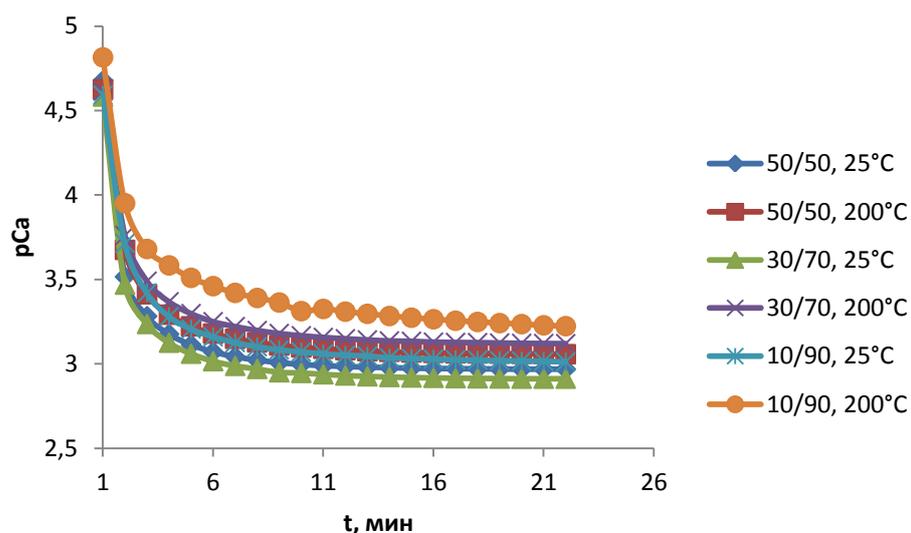


Рисунок 37 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе хитозана с различным соотношением наполнитель/матрица в 0,9 % растворе хлорида натрия.

3.3.3. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и гиалуроновой кислоты

На следующем этапе был получен композиционный материал на основе

смеси ФК и ГК по методике 2.1.4. В результате сушки при различных температурах определили, что полученные композиционные материалы обугливаются при $T_{\text{сушки}}=400^{\circ}\text{C}$, исходя из этого, существуют ограничения температурной обработки до 400°C .

Методом РФА установлено, что наполнитель в полученном композите не изменяет своего фазового состава и представлен фазами ГА, ОКФ и брушита (рисунок 38). Основным интенсивным линиям которых соответствуют углы по шкале 2θ : ГА – 29.4; 31.2; 33.6; 40.1; ОКФ – 11.4; 24.6; брушит – 20.4; 35.4; 47.3.

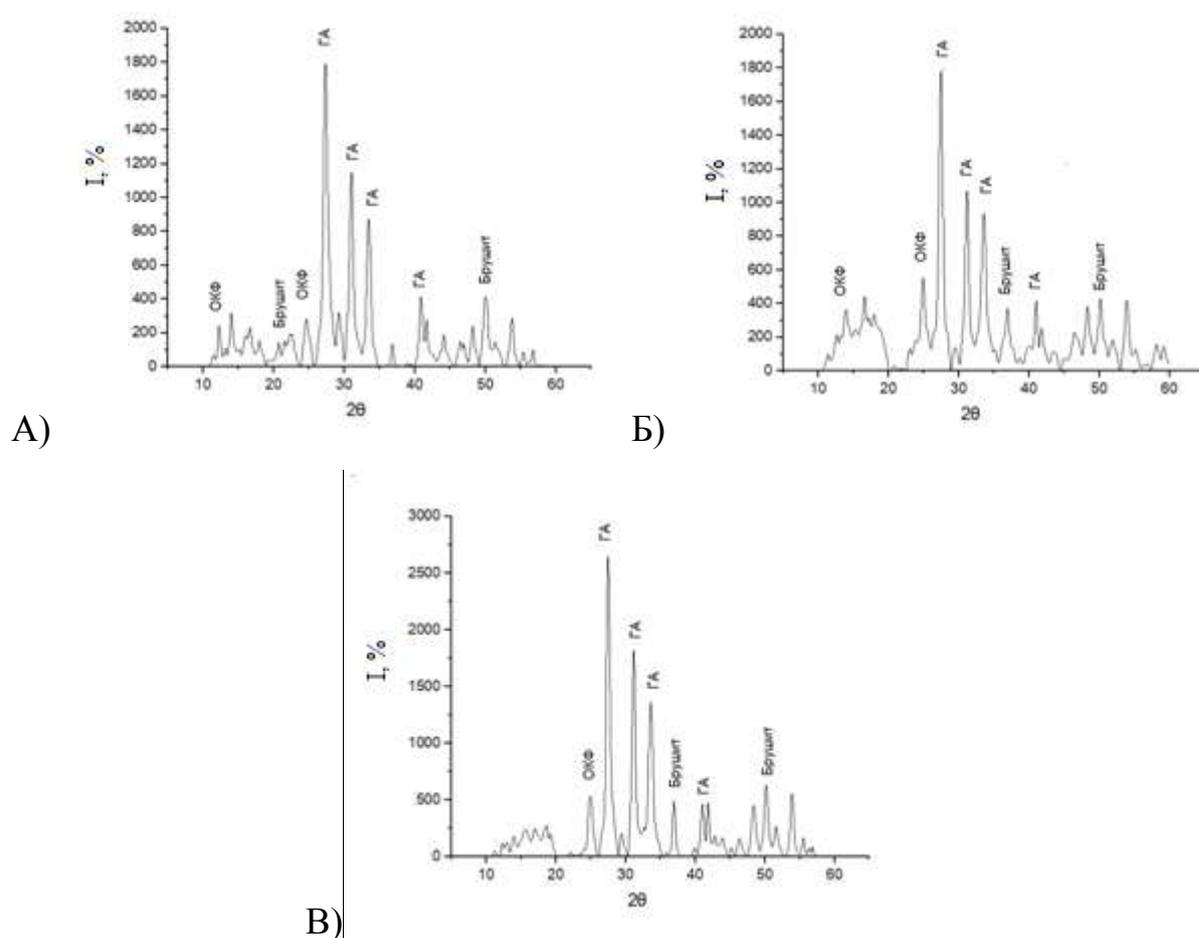


Рисунок 38 – Дифрактограммы композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и ГК: А – 10/90, 25°C ; Б – 50/50, 25°C ; В – 50/50, 200°C .

Методом ИК-спектроскопии установлено, что полученные композиционные материалы содержат полосы, характерные как для фосфатов кальция, так и для гиалуроновой кислоты (рисунок 39). Наличие пика в области $560\text{-}590\text{ см}^{-1}$ говорит о деформационных колебаниях $\text{P}=\text{O}$ в тетраэдре PO_4^{3-} . К колебаниям фосфатных

групп также отнесены полосы в области $1060-1140\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям O-P-O. Также обнаружены валентные колебания, характерные для карбоксилат ионов при 1437 и 1668 см^{-1} , колебания C-H группы при 2380 см^{-1} . Наблюдаются деформационные колебания H-O-H при 1642 см^{-1} и валентные колебания O-H в области $3100-3600\text{ см}^{-1}$ в H_2O . Согласно электронной теории, ослабление поляризации связи приводит к увеличению частот колебаний, т.е. сдвигу пика в коротковолновую область и наоборот. В ИК-спектрах композитов максимумы поглощения COO- сдвигаются в коротковолновую область по сравнению с пиками ГК (1408 и 1630 см^{-1}), что предположительно связано с образованием комплекса ГК с ионами Ca^{2+} (рисунок 40).

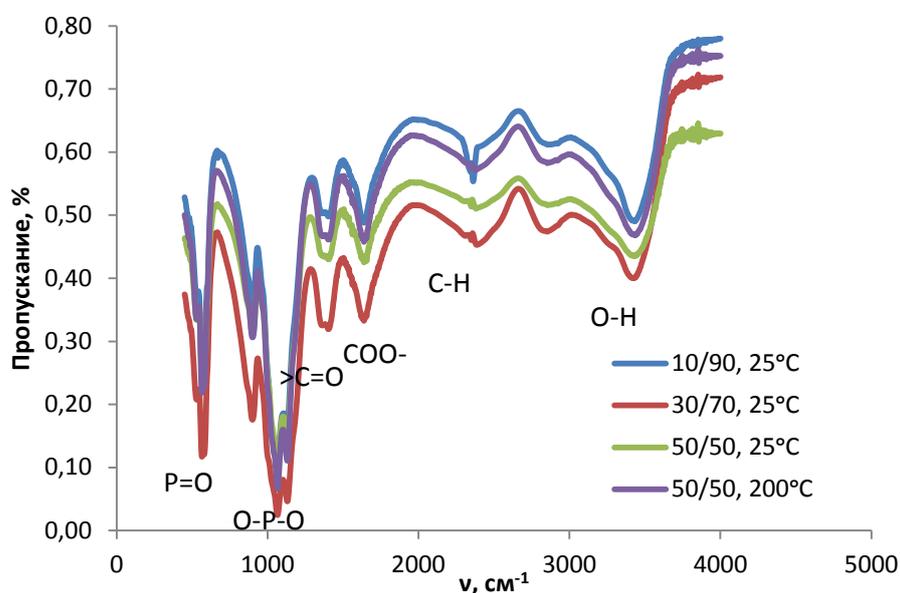


Рисунок 39 – ИК-спектры композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и гиалуроновой кислоты.

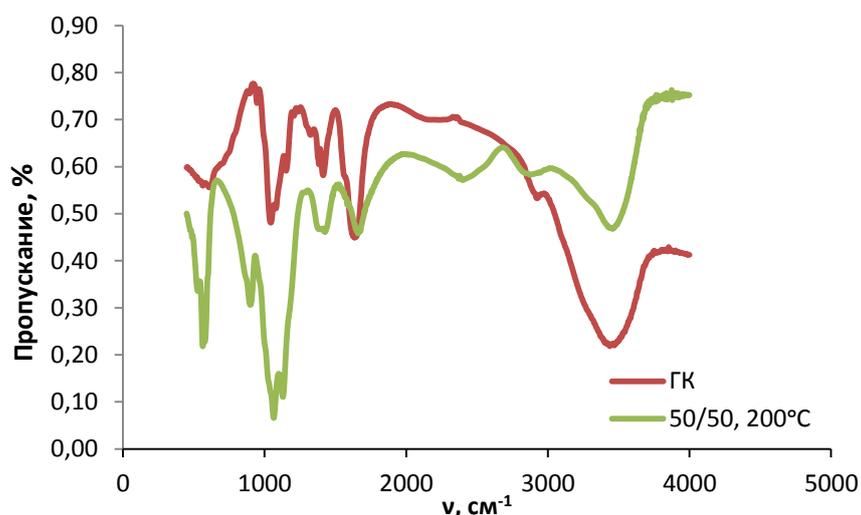


Рисунок 40 – ИК-спектр композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и гиалуроновой кислоты и ИК-спектр гиалуроновой кислоты.

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, содержащего 10% наполнителя и высушенного при комнатной температуре увеличивается по сравнению с порошковым материалом от $23 \text{ м}^2/\text{г}$ до $26 \text{ м}^2/\text{г}$, при этом увеличение наполнителя в композите до 50% уменьшает удельную поверхность до $16 \text{ м}^2/\text{г}$, а увеличение температуры сушки до 200°C до $15 \text{ м}^2/\text{г}$, что связано с уплотнением композиционного материала в процессе термообработки, что указывает на возможность применения в качестве имплантатов для более плотных участков костной ткани.

Для изучения биорезорбируемости образцов было проведено их растворение в 0,1 М растворе HCl, ацетатном буферном растворе и 0,9% растворе NaCl. Из полученных данных (рисунок 41-44, Приложение 2) следует, что резорбируемость полученных композитов снижается при увеличении температуры сушки композита и увеличении соотношения наполнитель/матрица, при этом максимальную начальную скорость растворения образцы имеют в изотоническом растворе при значениях pH, близких к физиологическим [204].

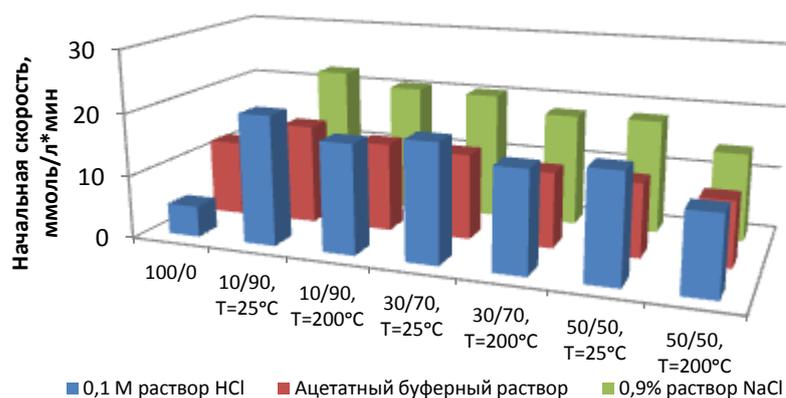


Рисунок 41 – Начальная скорость растворения композиционных материалов на основе ГК в различных средах.

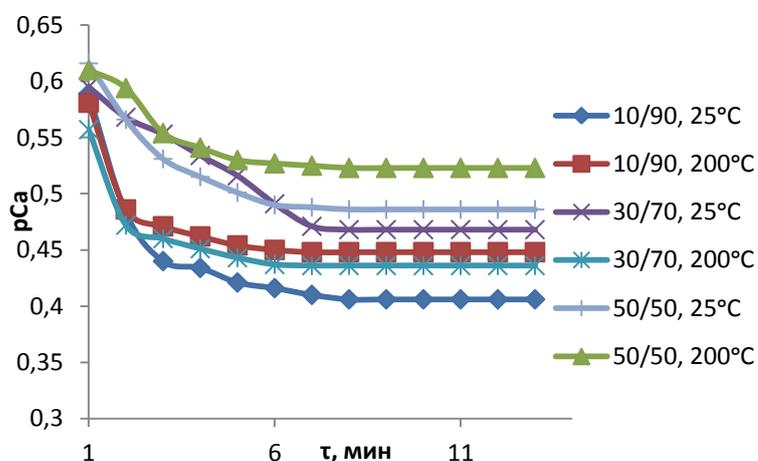


Рисунок 42 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе ГК с различным соотношением наполнитель/матрица в 0,1 М растворе соляной кислоты.

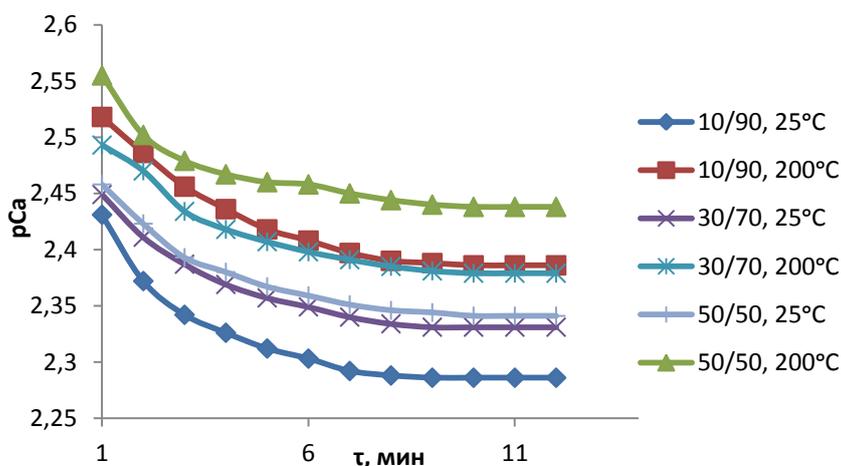


Рисунок 43 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе ГК с различным соотношением наполнитель/матрица в ацетатном буферном растворе.

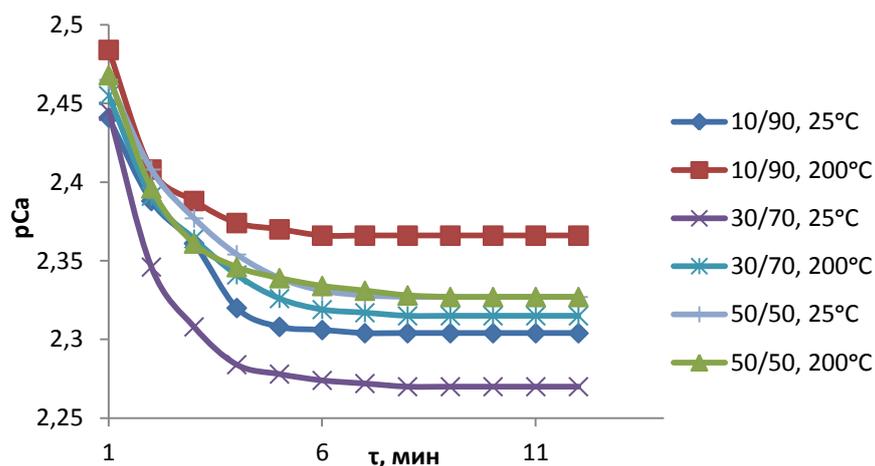


Рисунок 44 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе ГК с различным соотношением наполнитель/матрица в 0,9 % растворе хлорида натрия.

3.3.4. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и полиэлектролитного комплекса альгинат натрия-хитозан

В настоящее время особое внимание исследователей уделяется новому классу биополимеров – полиэлектролитным комплексам (ПЭК). Часто ПЭК биополимеров обладают физико-химическими и биологическими свойствами, отличными от свойств исходных полимеров. Известно, что альгинат натрия вступает в полиэлектролитную реакцию с хитозаном. Образование комплекса происходит по механизму электростатического взаимодействия между противоположно заряженными функциональными группами полиэлектролитов [217]. Об этом свидетельствует снижение гидродинамических свойств альгината натрия при добавлении геля хитозана (таблица 13), которое можно объяснить блокировкой отрицательно заряженных карбоксильных групп альгината положительно заряженными аминогруппами хитозана. При этом динамическая вязкость полученного ПЭК принимает промежуточное значение между величинами вязкостей для альгината натрия и хитозана, что говорит об

образовании нестехиометрического водорастворимого комплекса с преобладанием кислотных функциональных групп (рисунок 45) [218].

Введение смеси ФК в полученный полиэлектролитный гель приводит к быстрому росту вязкости системы в результате формирования более жесткой структуры, а при увеличении содержания наполнителя – к полной потере текучести. Что свидетельствует о механизме образования композита, подобном альгинату натрия и смеси ФК, а именно сшивке ионами кальция полимерных полисахаридных цепей.

Таблица 13 – Динамическая вязкость биополимеров в присутствии наполнителя

Матрица	Динамическая вязкость матрицы, Па*с	Динамическая вязкость матрицы в присутствии 0,5% наполнителя, Па*с	Динамическая вязкость матрицы в присутствии 1,0% наполнителя, Па*с
Альгинат натрия	5,992±0,060	7,580±0,076	11,855±0,118
Хитозан	3,058±0,041	3,508±0,041	3,818±0,043
ПЭК	4,332±0,046	5,716±0,051	7,482±0,069

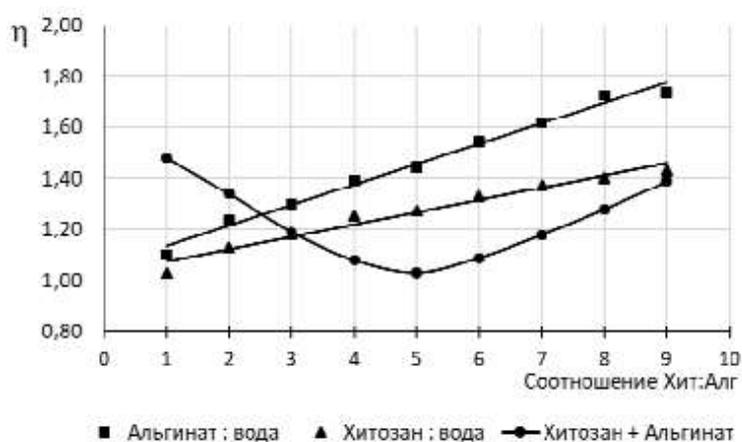


Рисунок 45 – Зависимость относительной вязкости раствора альгината, хитозана и их смесей от массового соотношения (в пересчете на функциональные группы) [218].

Результаты РФА композиционного материала, полученного по методике 2.1.5., свидетельствуют о том, что внедрение порошкового материала в матрицу ПЭК не изменяет его компонентного состава вне зависимости от соотношения наполнитель/матрица. Так, например, композит с соотношением 30/70 представлен смесью фаз ОКФ, брушита и ГА, основным интенсивным линиям

которых соответствуют углы 2Θ (рисунок 46): ОКФ – 14.2, 23.4; ГА – 29.6, 33.6; брушита – 20.8.

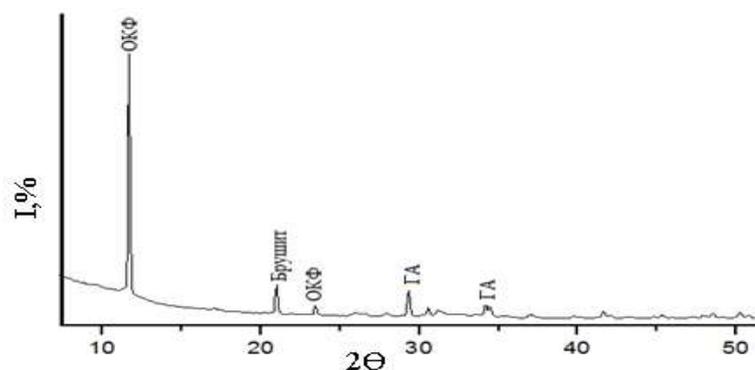


Рисунок 46 – Дифрактограмма композиционного материала а основе смеси фосфатов кальция и ПЭК альгинат натрия-хитозан с соотношением наполнитель/матрица 50/50, $T_{\text{сушки}} = 200^{\circ}\text{C}$.

Методом ИК-спектроскопии установили, что все композиционные материалы на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан содержат полосы, характерные для ортофосфатов кальция и полиэлектролитов. На рисунке 47 представлены валентные колебания, характерные для группы $>\text{C}=\text{O}$ – 1400 см^{-1} , так же колебания CH - группы – 2420 см^{-1} , валентные ассиметричные колебания 1060 и 1134 см^{-1} характерные для связей $\text{O}-\text{P}-\text{O}$, а так же пик 560 см^{-1} , соответствующий колебаниям в PO_4^{3-} . К симметричным и плоским валентным колебаниям NH_2 и NH_3^+ относятся максимумы при 3200 и 1650 см^{-1} соответственно.

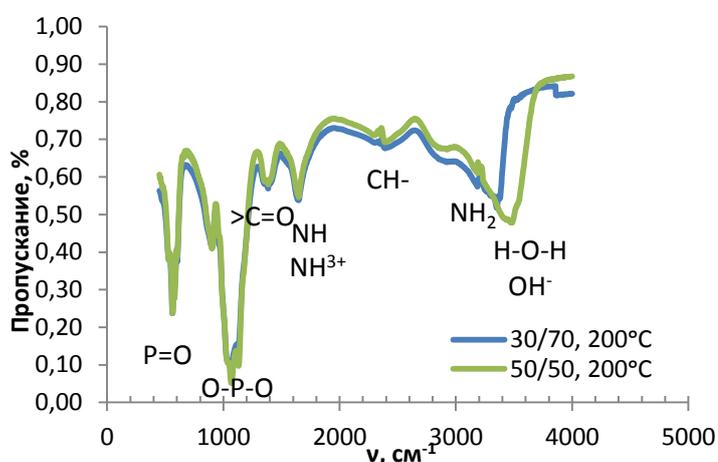


Рисунок 47 – ИК-Спектры композиционных материалов на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан с соотношением наполнитель/матрица 30/70 и 50/50 $T_{\text{сушки}} = 200^{\circ}\text{C}$.

Поверхность полученных композитов выглядит как пористый матрикс, в котором равномерно распределена твердая фаза (рисунок 48).

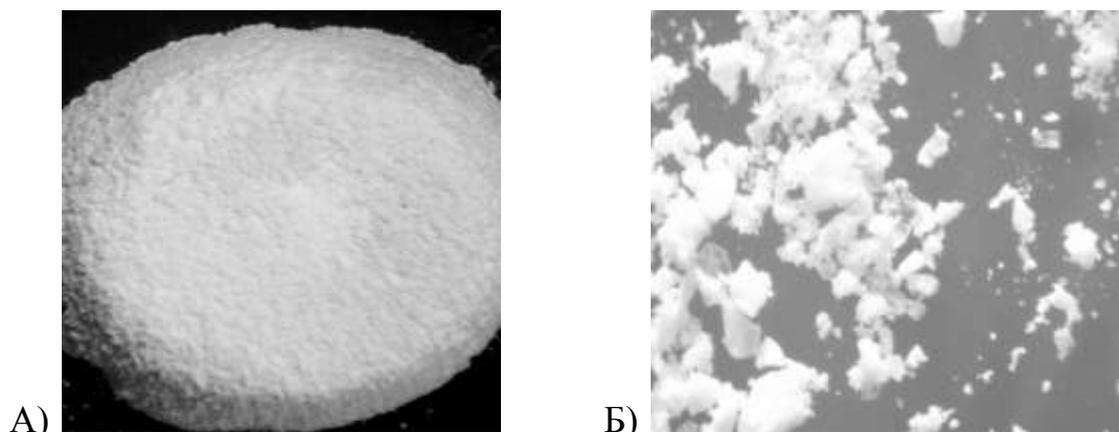


Рисунок 48 – Фотографии композиционного материала на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан с соотношением наполнитель/матрица 50/50 А) ув. x10, Б) ув. x40.

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, характеризующегося соотношением наполнитель/матрица 30/70, уменьшается по сравнению с порошковым материалом от $23 \text{ м}^2/\text{г}$ до $18 \text{ м}^2/\text{г}$, но при этом занимает промежуточное значение между данными, полученными для подобных композиционных материалов, матрицей в которых выступали альгинат натрия – $37 \text{ м}^2/\text{г}$ и хитозан – $6 \text{ м}^2/\text{г}$. Важно отметить, что увеличение температуры сушки образца от 25 до 200°C способствует росту удельной поверхности до $27 \text{ м}^2/\text{г}$. Для изучения биорезорбируемости образцов было проведено их растворение в $0,1 \text{ М}$ растворе HCl , ацетатном буферном растворе и $0,9\%$ растворе NaCl . Экспоненциальная зависимость соответствует кинетике реакции первого порядка, поэтому в качестве количественной меры растворения можно рассматривать начальную скорость растворения, определенную, как тангенс угла наклона линейного участка прямой, построенной в координатах $pCa=f(\tau)$.

Из данных (рисунок 49-52, Приложение 2) следует, что резорбируемость полученных композитов выше, чем у соответствующего образца (ФК) без биополимера. Установлено, что при увеличении соотношения наполнитель/матрица и роста температуры сушки композита резорбируемость возрастает, что связано с увеличением пористости материала [219].

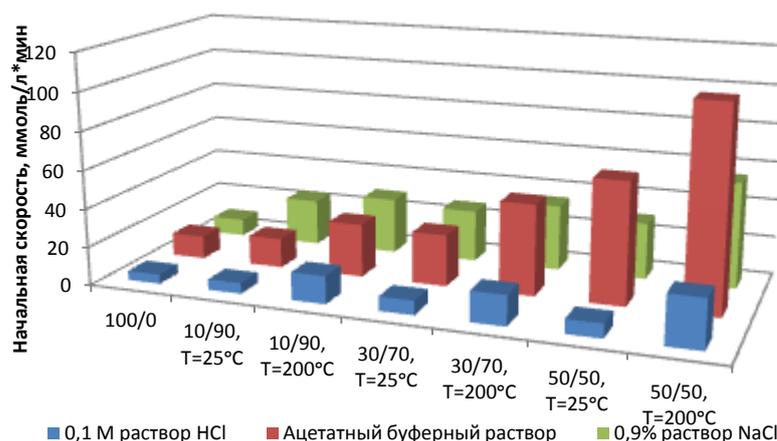


Рисунок 49 – Начальная скорость растворения композиционных материалов на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан в различных средах.

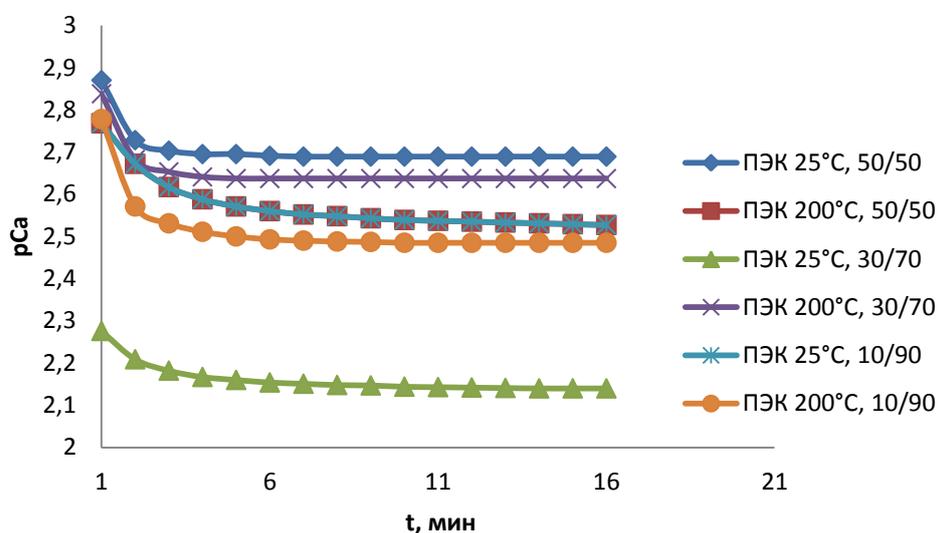


Рисунок 50 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан с различным соотношением наполнитель/матрица в 0,1 М растворе соляной кислоты.

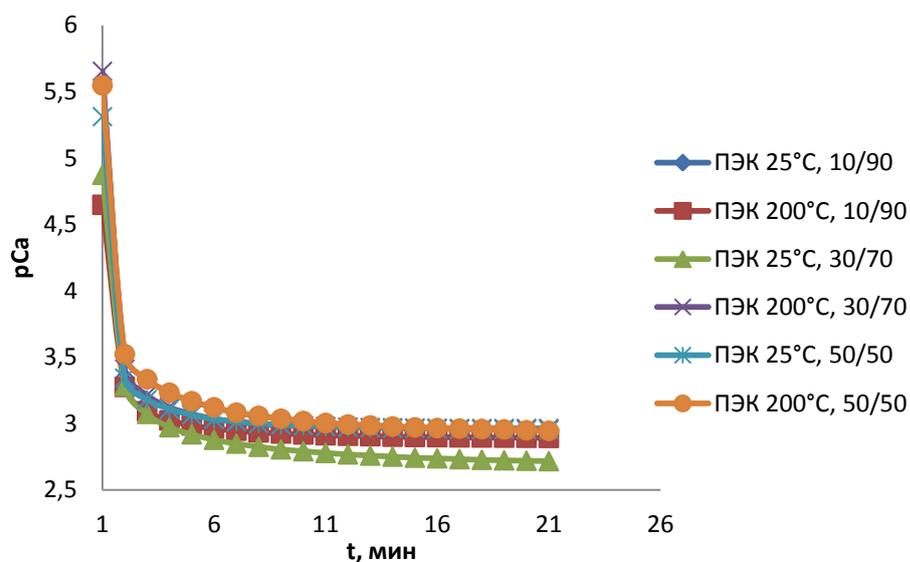


Рисунок 51 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан с различным соотношением наполнитель/матрица в ацетатном буферном растворе.

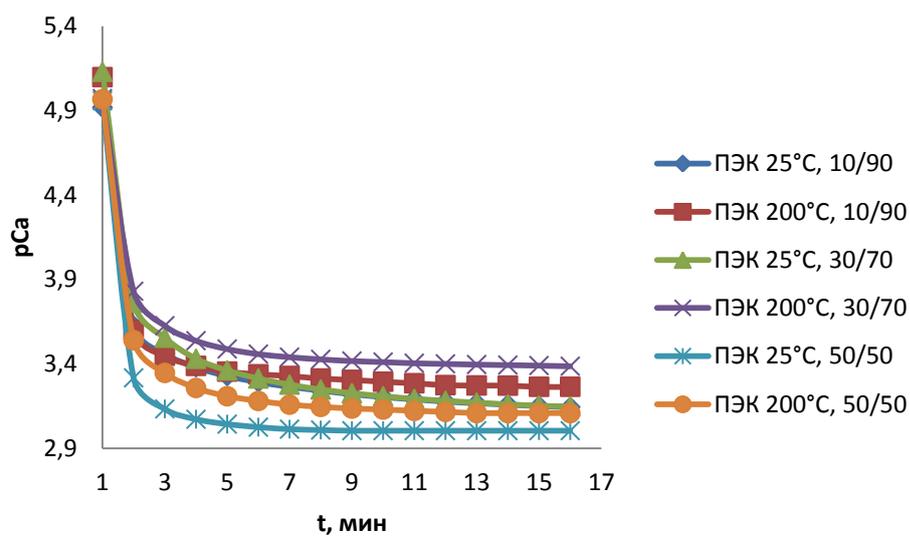


Рисунок 52 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан с различным соотношением наполнитель/матрица в 0,9 % растворе хлорида натрия.

3.3.5. Физико-химические свойства композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и смешанного гидрогеля альгинат натрия-гиалуроновая кислота

В работе [220] показано, что гиалуроновая кислота является совместимой для получения смешанных гидрогелевых систем с альгинатом натрия и не препятствует сшивке альгината натрия ионами кальция в таких системах в широком диапазоне концентраций.

Полученные в работе результаты полностью подтверждают данные выводы. Во-первых, на построенной диаграмме «состав-свойство» для 2% растворов полисахаридов (рисунок 53) наблюдается незначительное положительное отклонение вязкости от аддитивных величин, которое свидетельствует о наличии межмолекулярного взаимодействия между полимерами, однако такого взаимодействия недостаточно для образования интерполиэлектrolитного комплекса.

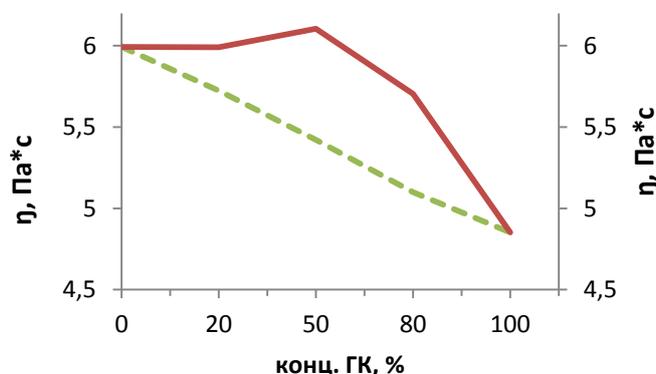


Рисунок 53 – Зависимость динамической вязкости от концентрации ГК в смеси альгинат натрия-ГК.

Во-вторых, при добавлении к полученной смеси полимеров фосфатов кальция наблюдается потеря текучести полимерной системы (таблица 14). В данном случае структурирование системы достигается за счет двух форм взаимодействия – химической (образование хелатных комплексов альгината натрия с ионами кальция) и физической (межмолекулярного взаимодействия между полимерами).

Таблица 14 – Динамические вязкости гелей в присутствии наполнителя

Наименование геля	Динамическая вязкость чистого геля, Па*с	Динамическая вязкость в присутствии 0,5 % наполнителя, Па*с	Динамическая вязкость в присутствии 1,0 % наполнителя, Па*с
Альгинат натрия (АЛГ)	5,992±0,060	7,580±0,076	11,855±0,118
Гиалуроновая кислота (ГК)	4,852±0,049	4,944±0,049	5,230±0,052
ГК/АЛГ	6,104±0,061	7,341±0,073	8,628±0,073

Методом ИК-спектроскопии установлено, что полученные по методике 2.1.6. композиционные материалы содержат полосы, характерные для фосфатов кальция, гиалуроновой кислоты, альгината натрия (рисунок 54). Наличие пика в области 560 см^{-1} говорит о деформационных колебаниях $\text{P}=\text{O}$ в тетраэдре PO_4^{3-} . К колебаниям фосфатных групп также отнесены полосы в области $1050\text{-}1150\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям $\text{O}-\text{P}-\text{O}$. Также обнаружены валентные колебания, характерные для группы COO^- при $1350\text{-}1400\text{ см}^{-1}$ и 1640 см^{-1} , а также колебания $\text{C}-\text{H}$ группы при $2360\text{-}2400\text{ см}^{-1}$. Наблюдаются деформационные колебания $\text{H}-\text{O}-\text{H}$ при 1640 см^{-1} и валентные колебания $\text{O}-\text{H}$ в области $3100\text{-}3600\text{ см}^{-1}$ в H_2O .

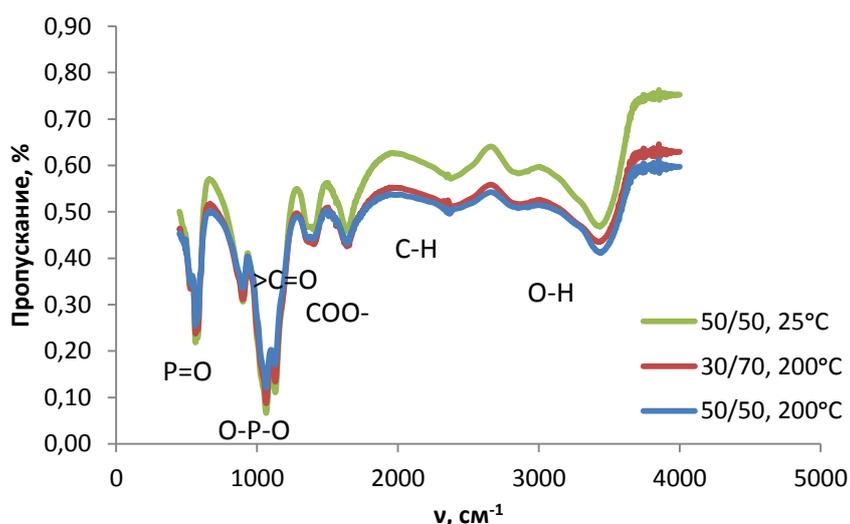


Рисунок 54 – ИК-спектры композиционных материалов на основе смешанного гидрогеля альгинат натрия-ГК с соотношением наполнитель/матрица 50/50 и $T_{\text{сушки}}=25^\circ\text{C}$, 30/70 и $T_{\text{сушки}}=200^\circ\text{C}$, 50/50 и $T_{\text{сушки}}=200^\circ\text{C}$.

Рентгенофазовый анализ показал, что внедрение наполнителя в матрицу смешанного гидрогеля не изменяет фазовый состав порошкового материала. В композиционных материалах установлено наличие фаз ГА, ОКФ и брушита (рисунок 55). Основным интенсивным линиям этих фаз соответствуют углы по шкале 2θ : ГА – 29.4; 31.2; 33.6; 40.1; ОКФ – 11.4; 24.6; брушит – 20.4; 35.4; 47.3.

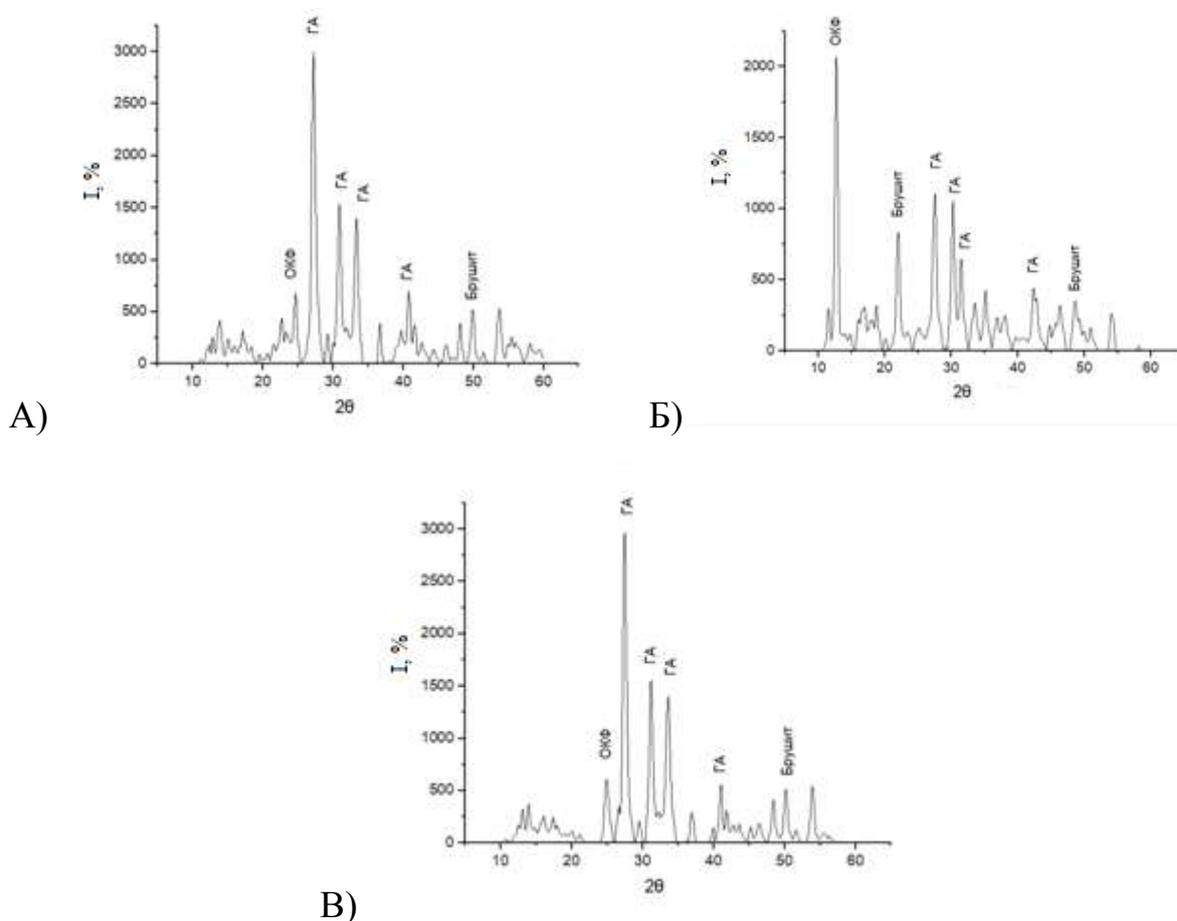


Рисунок 55 – Дифрактограммы композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и смешанного гидрогеля альгинат натрия-ГК: А – 10/90, 25°C; Б – 10/90, 200°C; В – 50/50, 200°C.

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, характеризующегося соотношением наполнитель/матрица 10/90, возрастает по сравнению с порошковым материалом от 23 м²/г до 33 м²/г, при этом увеличение температуры сушки образца от 25 до 200°C и увеличение наполнителя уменьшает удельную поверхность до 16-17 м²/г. Согласно требованиям к композиционным материалам, образцы должны иметь развитую пространственную структуру для обеспечения благоприятной среды для

образования новой костной ткани, однако, такие композиты не всегда позволяют поместить в дефект кости достаточное количество ФК и легко вымываются, поэтому для значительных дефектов на практике преимущество отдают более плотным образцам.

Для изучения биорезорбируемости образцов было проведено их растворение в 0,1 М растворе HCl, ацетатном буферном растворе и 0,9% растворе NaCl. Из полученных данных (рисунок 56-59, Приложение 2) следует, что резорбируемость полученных композитов снижается при увеличении температуры сушки композита и увеличении соотношения наполнитель/матрица, при этом максимальную начальную скорость растворения образцы имеют в изотоническом растворе при значениях pH близких к физиологическим.

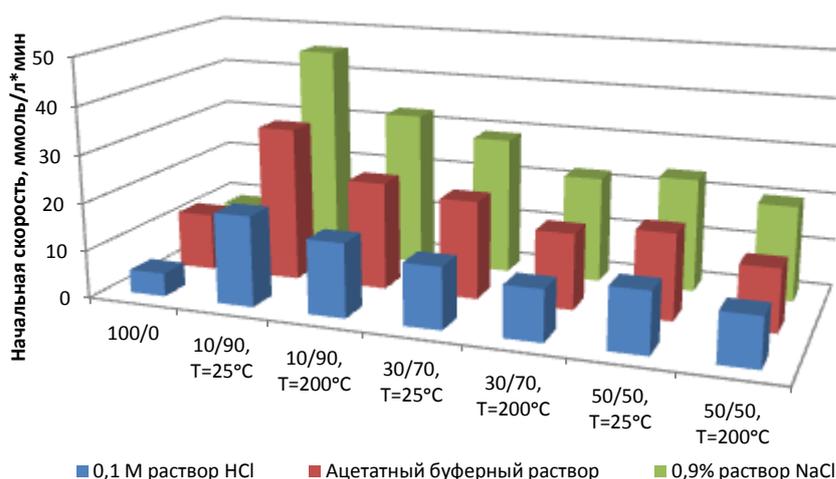


Рисунок 56 – Начальная скорость растворения композиционных материалов на основе смешанного гидрогеля альгинат натрия-ГК в различных средах.

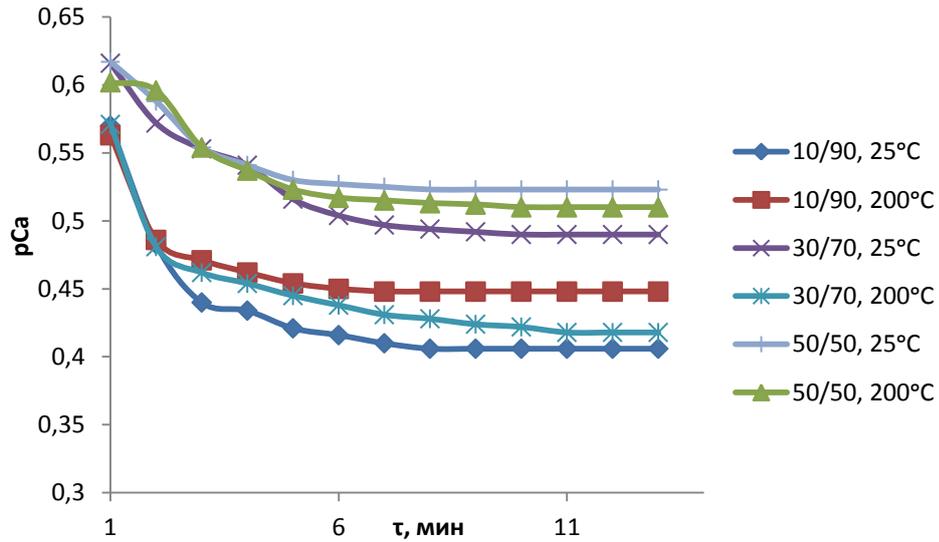


Рисунок 57 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе смешанного гидрогеля альгинат натрия-ГК с различным соотношением наполнитель/матрица в 0,1 М растворе HCl.

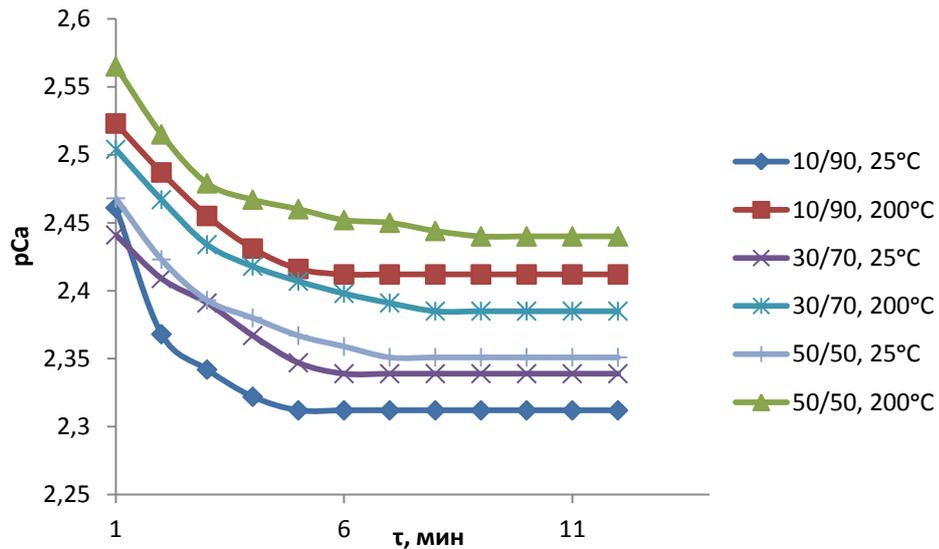


Рисунок 58 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе смешанного гидрогеля альгинат натрия-ГК с различным соотношением наполнитель/матрица в ацетатном буферном растворе.

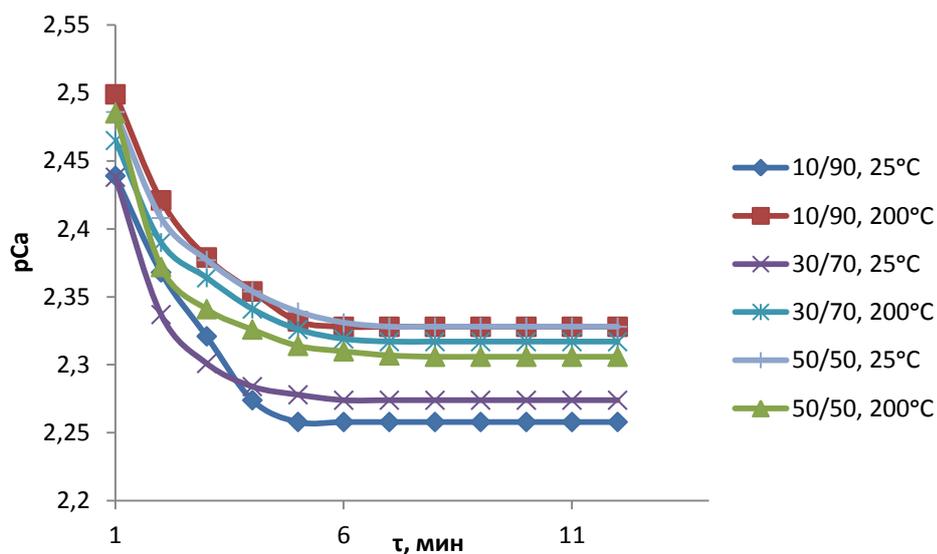


Рисунок 59 – Кинетические кривые растворения композиционных материалов на основе смешанного гидрогеля альгинат натрия-ГК с различным соотношением наполнитель/матрица в 0,9% растворе хлорида натрия.

3.4. Метод получения плотной керамики на основе смеси фосфатов кальция

На следующем этапе работы было проведено исследование возможности использования смеси фосфатов кальция в качестве основы для получения плотной керамики. В результате при помощи одноосного прессования и спекания при температуре 900, 1000 и 1100°C в течение 3 часов были получены образцы плотной керамики (рисунок 60).



Рисунок 60 – Фотография керамического материала, полученного при температуре спекания 900°C, ув. x10.

Из литературных данных [206] известно, что при температуре выше 600°C компоненты смеси претерпевают следующие структурные изменения:

- $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O} \rightarrow (\sim 150^\circ\text{C}) \frac{1}{2} \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 3\text{CaHPO}_4 \rightarrow$
 $(\sim 200^\circ\text{C}) \frac{1}{2} \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 3/2\gamma\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \rightarrow (\sim 600^\circ\text{C}) 2\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$
- $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaHPO}_4 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow (\sim 500^\circ\text{C}) \text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{O}$

А при температуре выше 1120°C β -трикальцийфосфат трансформируется в высокотемпературный α -трикальций фосфат.

Температурная обработка образцов проводилась в диапазоне температур $900\text{-}1100^\circ\text{C}$, поэтому каких либо различий в полученных спектрах не наблюдается, все 3 образца представлены фазами ТКФ и ПФК, интенсивным линиям которых соответствуют углы 2Θ (рисунок 61): ПФК – $27.0; 28.6; 31.8; 33.2; 47.7; 53.8$; ТКФ – $30.5, 35.2$.

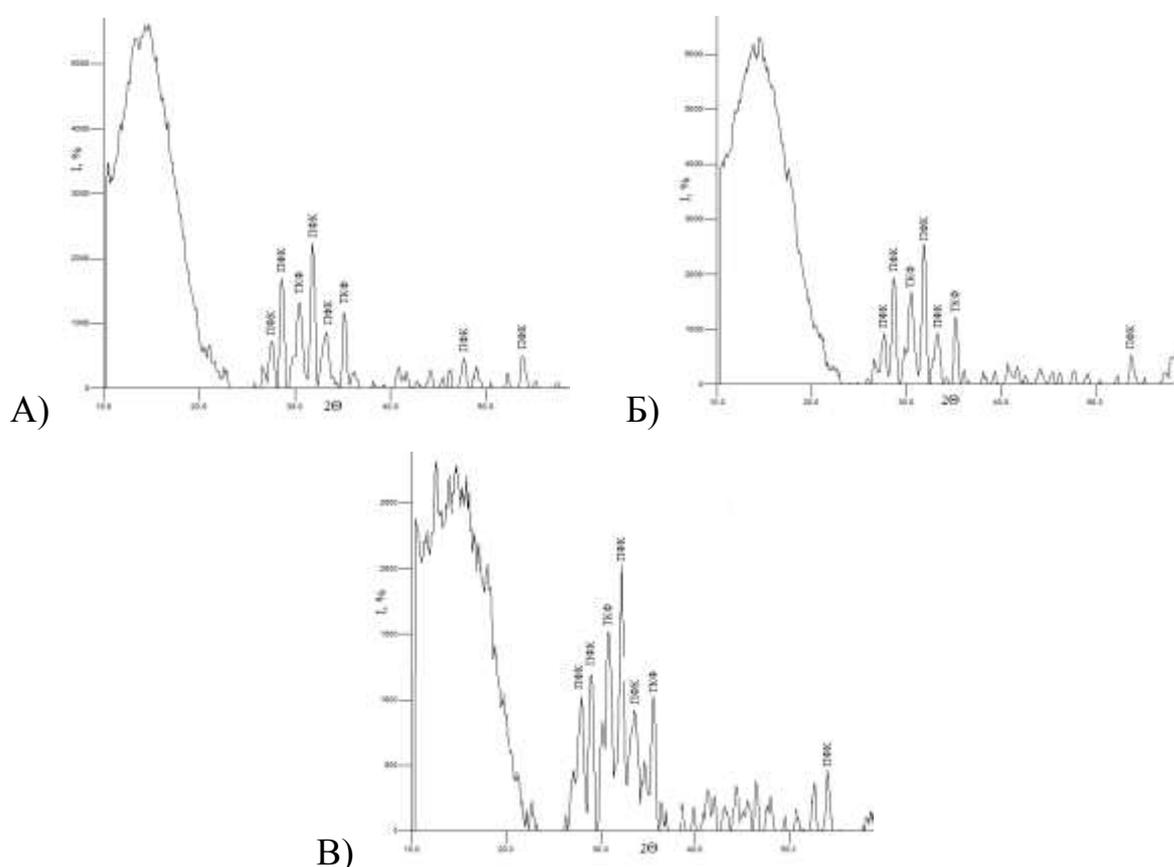


Рисунок 61 – Дифрактограммы керамических материалов, полученных при варьировании температуры спекания: А – 900°C ; Б – 1000°C ; В – 1100°C .

ИК-спектры полученных образцов (рисунок 62) содержат набор полос, характерных для ФК и имеют сложную структуру, обусловленную группами полос пропускания, вызванных валентными колебаниями связей О-Р-О в тетраэдрах PO_4^{3-} при $1060\text{-}1030\text{ см}^{-1}$ и деформационными при $640\text{-}550\text{ см}^{-1}$, полос

деформационных колебаний С-О при 1500-1450 см^{-1} и валентных колебаний О-Н в области 3400 см^{-1} . При этом с увеличением температуры спекания интенсивность полос поглощения карбонат-ионов и воды уменьшается, что связано с их удалением из образцов.

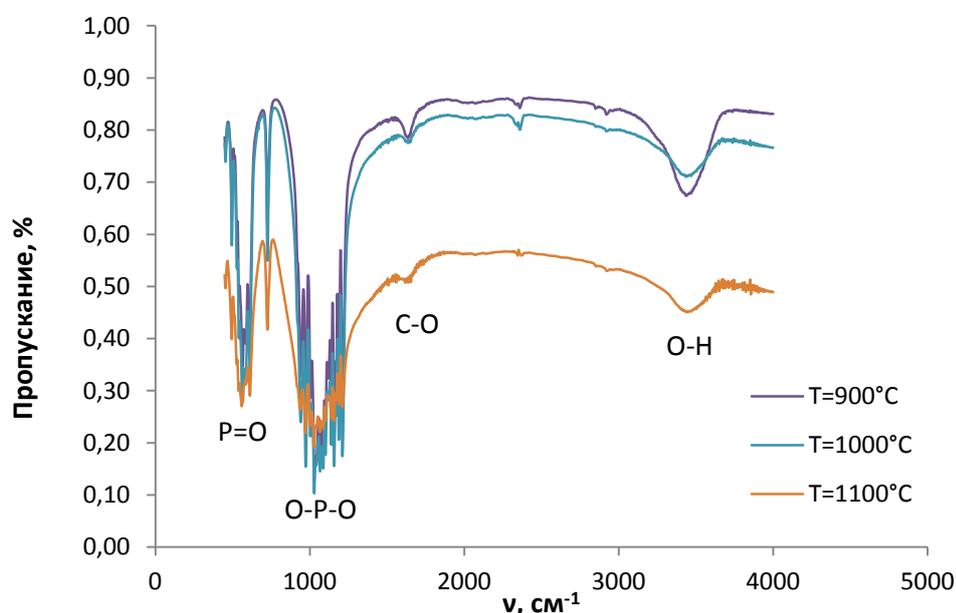


Рисунок 62 – ИК-спектры керамических материалов, полученных при варьировании температуры спекания.

При определении физико-механических свойств образцов установлено (таблица 15), что при повышении температуры спекания увеличивается плотность полученной керамики, что обусловлено уменьшением количества крупных пор, что открывает возможность применения данных материалов в качестве имплантатов, несущих существенные механические нагрузки при имплантации (например, замещение кортикальной кости челюсти).

Таблица 15 – Физико-механические свойства полученных керамических материалов

Температура спекания образца, °С	Плотность, %	Удельная поверхность, $\text{м}^2/\text{г}$	Пористость, %
900	76	5,5	6,8
1000	81	4,4	4,5
1100	88	3,8	1,9

Показано, что наибольшую прочность имеет образец, полученный при температуре спекания 1100°C, что обусловлено изначальной плотной укладкой образца и высокой температурой спекания (рисунок 63).

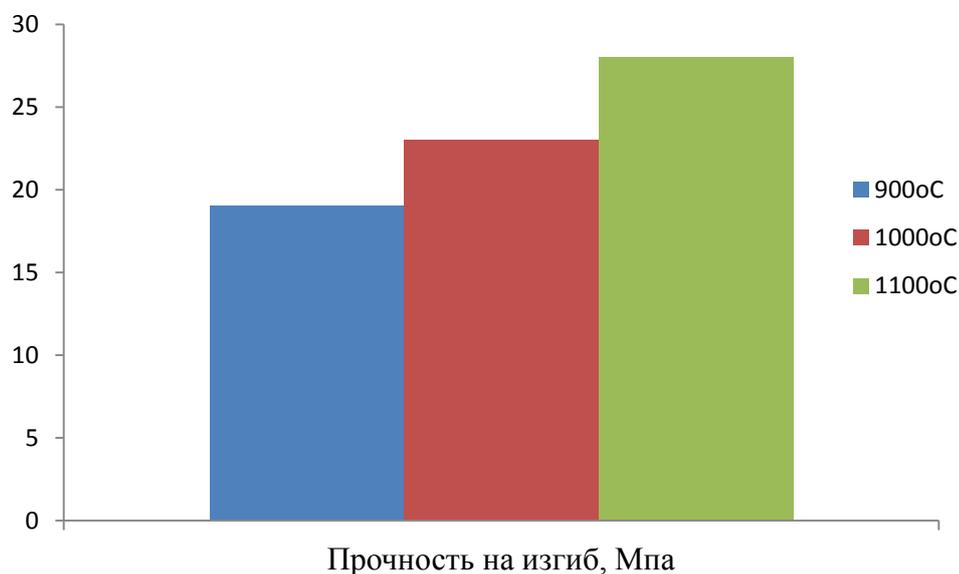


Рисунок 63 – Зависимость прочности на изгиб от температуры спекания керамических материалов.

На следующем этапе исследования было проведено растворение образцов в 0,1 М растворе HCl, ацетатном буферном растворе и 0,9% растворе NaCl. Из полученных данных (рисунок 64-67, Приложение 2) следует, что резорбируемость полученной керамики снижается при увеличении температуры спекания, что связано с уменьшением удельной поверхности образцов, при этом наибольшая начальная скорость растворения наблюдается в кислой среде 0,1 М раствора соляной кислоты и при приближении pH среды растворения к нейтральным значениям снижается [221].

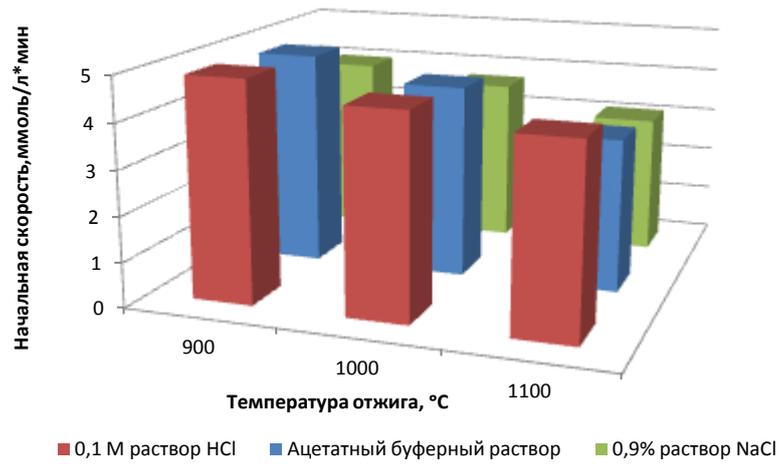


Рисунок 64 – Начальная скорость растворения керамических материалов в различных средах.

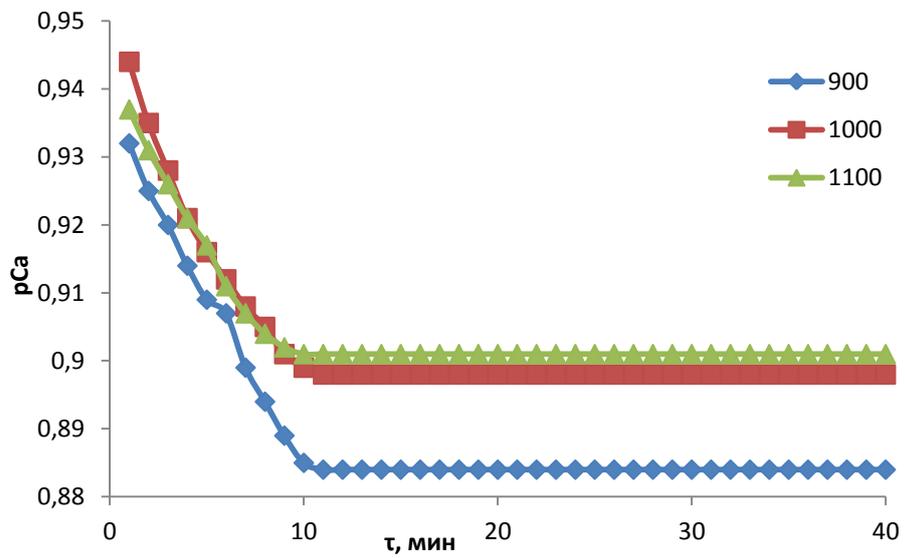


Рисунок 65 – Кинетические кривые растворения керамических материалов в 0,1 М растворе соляной кислоты.

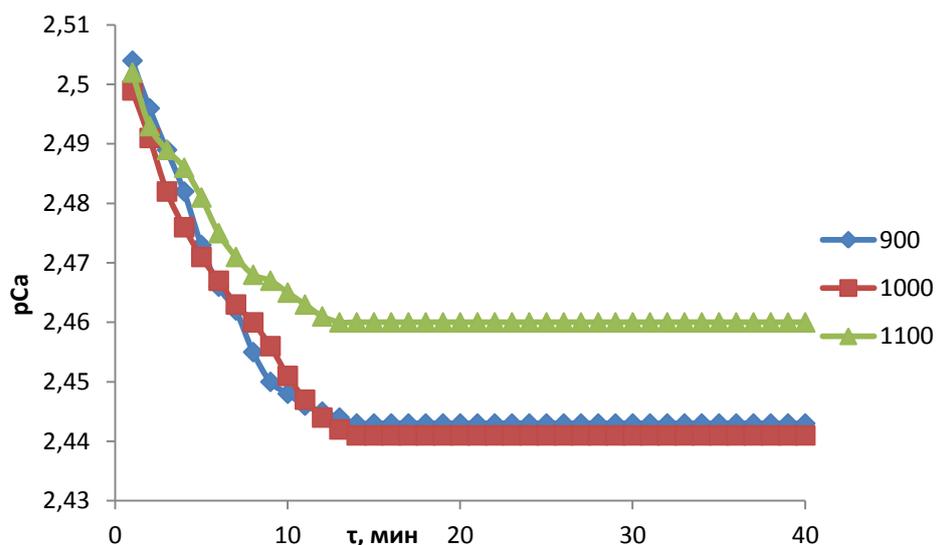


Рисунок 66 – Кинетические кривые растворения керамических материалов в ацетатном буферном растворе.

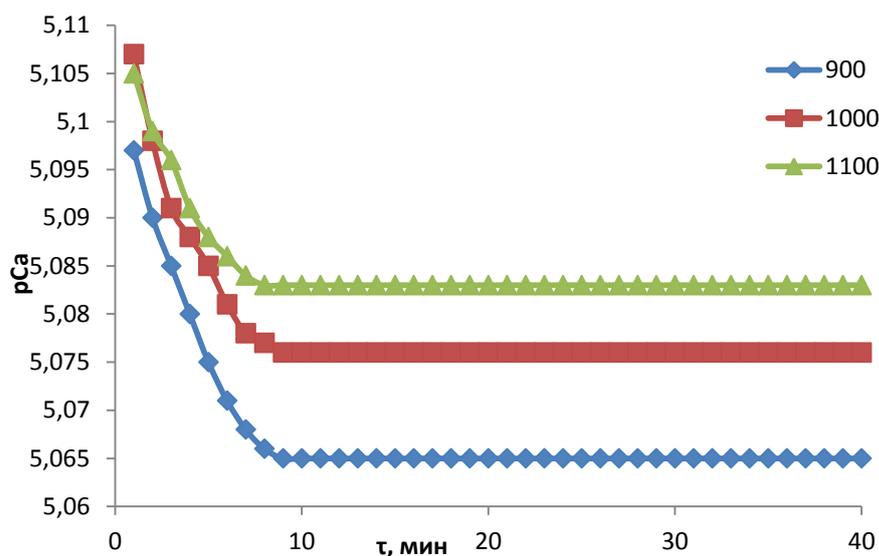


Рисунок 67 – Кинетические кривые растворения керамических материалов в 0,9% растворе хлорида натрия.

3.5. Исследование деградации образцов в среде трис-буферного физиологического раствора и модельного SBF раствора

Для оценки биоактивности синтезированных материалов изготовленные из них прессованием таблетки помещали в SBF раствор, который по минеральному составу идентичен плазме крови человека, и трис-буферный физиологический

раствор (методика 2.6). Таблетки выдерживали в растворах при 37°C, скорость растворения/формирования кальций-фосфатного слоя на поверхности оценивали по увеличению/уменьшению концентрации ионов кальция на 1, 4, 7, 14, 21 и 28 сутки эксперимента. По результатам измерений концентрации ионов Ca^{2+} в растворе получили кинетические кривые $C(\text{Ca}^{2+}) = f(\tau(\text{сут})) / \Delta C(\text{Ca}^{2+}) = f(\tau(\text{сут}))$ (рисунок 68, Приложение 3).

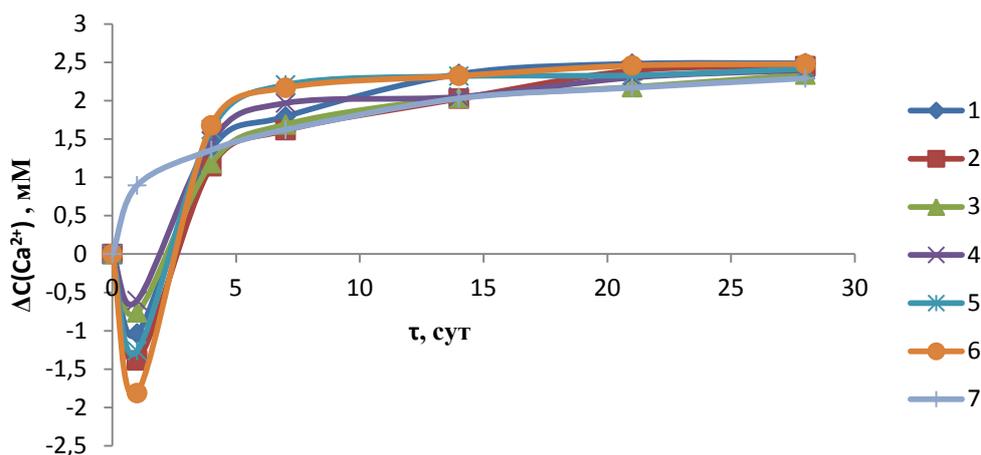


Рисунок 68 – Кинетические кривые накопления ионов кальция на поверхности образцов из SBF раствора (1– образец смеси ФК; 2 – композит ФК/Алг, 50/50, $T=400^\circ\text{C}$; 3 – композит ФК/Хит, 10/90, $T=200^\circ\text{C}$; 4 – композит ФК/ГК, 10/90, $T=200^\circ\text{C}$; 5 – композит ФК/Алг-Хит, 10/90, $T=25^\circ\text{C}$; 6 – композит ФК/Алг-ГК, 50/50, $T=200^\circ\text{C}$; 7 – кальций-фосфатная керамика, полученная при $T=1100^\circ\text{C}$).

Анализ кинетических кривых показывает (рисунок 68), что на протяжении всего времени эксперимента на поверхности керамического материала происходит адсорбция ионов Ca^{2+} из раствора SBF. Для смеси ФК и композитов на основе смеси ФК и биополимеров наблюдается убыль ионов кальция с поверхности в первые 24 ч. выдерживания, что связано с высокой растворимостью октакальций фосфата и брушита, входящих в состав исследуемых материалов. Далее происходит взаимодействие ионов кальция из раствора с поверхностью таблеток. При этом скорость образования кальций-фосфатного слоя на поверхности таблеток, полученных из смеси ФК и композитов на основе

смеси ФК и биополимеров, выше, чем на поверхности керамического материала, о чем говорит большее значение угла наклона кривых 1-6 по сравнению с кривой 7.

Наиболее вероятным механизмом образования кальций-фосфатного слоя на поверхности материалов является механизм, предложенный в работе [222]. Гидроксильные группы на поверхности таблеток за счет частичного отрицательного заряда притягивают ионы кальция из раствора, которые придают поверхности частичный положительный заряд. Далее присоединяются фосфат ионы, в результате чего на поверхности образуется пленка из малорастворимых фосфатов кальция. Таким образом, постепенное заполнение поверхности приводит к снижению скорости взаимодействия ионов кальция с поверхностью материала (рисунок 68). Результаты РЭМ свидетельствуют о формировании кальций-фосфатных слоев на поверхности таблеток (рисунок 69).

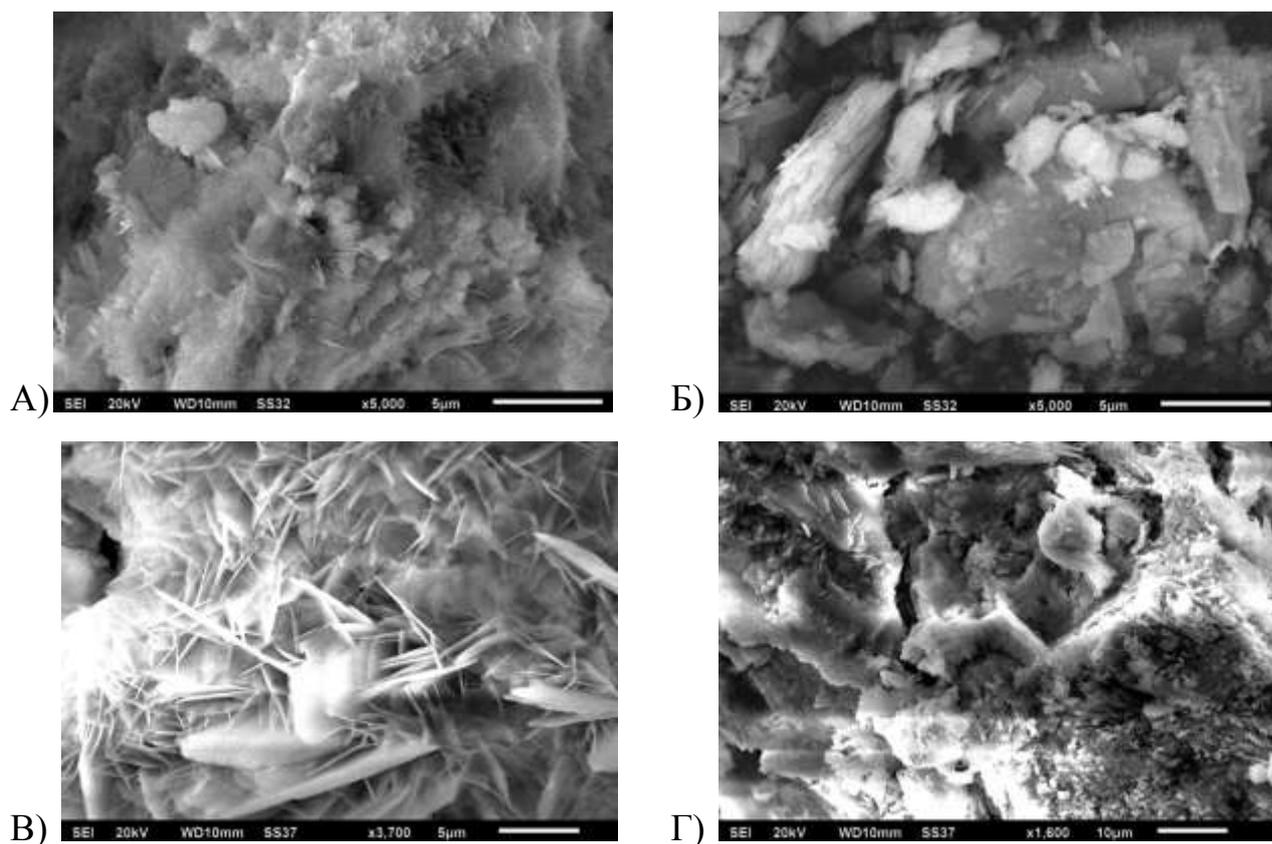


Рисунок 69 – Фото поверхности образцов после 28 дней в SBF: А – смесь ФК; Б – композит ФК/Алг, 50/50, $T=200\text{ }^{\circ}\text{C}$; В – композит ФК/Хит, 10/90, $T=200\text{ }^{\circ}\text{C}$; Б - композит ФК/ГК, 10/90, $T=200\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Аналогичные исследования были проведены в среде трис-буферного раствора, в данных условиях наблюдается постепенный переход ионов кальция с поверхности материала в раствор на протяжении всего эксперимента (рисунок 70).

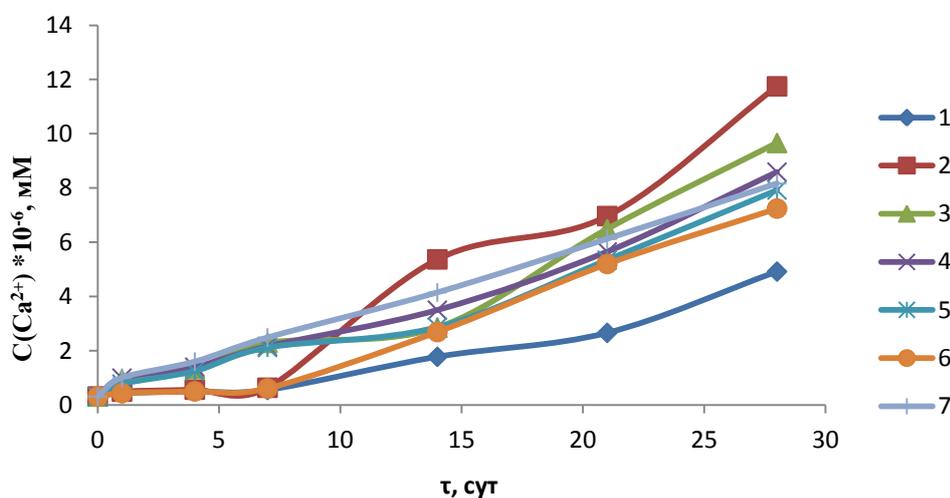


Рисунок 70 – Кинетические кривые растворения образцов в трис-буферном растворе (1– образец смеси ФК; 2 – композит ФК/Алг, 50/50, $T=400^\circ\text{C}$; 3 – композит ФК/Хит, 10/90, $T=200^\circ\text{C}$; 4 – композит ФК/ГК, 10/90, $T=200^\circ\text{C}$; 5 – композит ФК/Алг-Хит, 10/90, $T=25^\circ\text{C}$; 6 – композит ФК/Алг-ГК, 50/50, $T=200^\circ\text{C}$; 7 – кальций-фосфатная керамика, полученная при $T=1100^\circ\text{C}$).

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 3

Характеристики материалов, полученных в данной главе, разнообразны и имеют четко выраженные зависимости удельной поверхности образцов и начальной скорости растворения от состава и способа обработки материала, что позволяет подбирать материал под конкретный клинический случай [223]. Так, например, высокие значения начальной скорости растворения материалов с высоким содержанием полимера могут быть полезными во многих клинических случаях, при которых не требуется длительное пребывание вещества в области дефекта или при лечении различных патологий костной ткани. При этом для участков костной ткани, подвергающихся значительной механической нагрузке,

следует отдать предпочтение более плотным керамическим материалам. Однако подбор материала необходимо осуществлять для каждой конкретной клинической ситуации. На основе полученных данных все композиционные материалы были оценены в соответствии с требованиями, представленными в разделе 1.3.2. с позиции «выполняется/не выполняется» (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика композиционных материалов

Материал матрицы биоматериала	Основные требования к биоматериалам			
	Контролируемая биоразлагаемость	Взаимосвязанная пористость	Возможность стерилизации без изменения качеств	Легкость придания формы
Альгинат натрия	Выполняется	Выполняется	Выполняется	Выполняется
Хитозан	Выполняется	Выполняется	Выполняется	Выполняется
Гиалуроновая кислота	Выполняется	Выполняется	Выполняется	Выполняется
ПЭК альгинат натрия-хитозан	Выполняется	Выполняется	Выполняется	Выполняется
Смешанный гидрогель альгинат натрия-гиалуроновая кислота	Выполняется	Выполняется	Выполняется	Выполняется

Основными преимуществами, полученных материалов являются:

- доступность;
- легкость варьирования скорости деградации за счет соотношения наполнитель/матрица и температуры сушки;
- биоактивность;
- возможность стерилизации без изменения свойств (для подобных материалов чаще всего применяются физические методы стерилизации, при которых температура обработки не превышает 200°C);

- легкость придания формы, позволяющая создать материал, который будет плотно прилегать к тканям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Произведен теоретический расчет возможности и условий образования минеральных фаз при концентрациях осадкообразующих ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} 50,0 мМ и 37,5 мМ, добавке ионов Mg^{2+} 12,5 мМ, и $\text{pH}=6,5$. Установлено, что в данных условиях возможно образование смеси фосфатов кальция, при этом наиболее устойчивой фазой является ГА. На основе расчетных данных был проведен синтез, в результате которого установлено, что полученные осадки представлены фазами ГА, ОКФ и брушита.

2) Предложены способы получения композиционных материалов на основе смеси ФК и полисахаридов (альгинат натрия, хитозан, гиалуроновая кислота и их комплексы), свойства которых возможно корректировать за счет варьирования соотношения наполнитель/матрица и температуры сушки. Установлены механизмы взаимодействия наполнителя и матрицы в полученных композитах, так, для материалов, матрицей в которых выступает ГК, характерно взаимодействие карбоксильных групп с ионами кальция, для хитозана – процесс фосфорилирования, а для альгината натрия и его комплексов – образование комплексных соединений и полная сшивка ионами кальция.

3) Выявлено, что максимальной удельной поверхностью обладает образец, матрицей в котором выступает альгинат натрия при соотношении наполнитель матрица 20/80 и температуре сушки 25°C, при этом для образцов характерна общая закономерность – при увеличении температуры сушки удельная поверхность уменьшается, что связано с уплотнением композиционных материалов, однако для образцов на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан наблюдается обратная зависимость.

4) Установлено, что резорбируемость полученных композитов выше, чем у соответствующего образца без биополимера, при этом для большинства композитов скорость резорбции уменьшается с ростом температуры сушки и с увеличением содержания наполнителя, однако для композитов на основе ПЭК наблюдаются прямо противоположные зависимости. Таким образом, внедрение

смесового варианта наполнителя (ФК) в полимерную матрицу позволяет в широком диапазоне варьировать растворимость и корректировать кинетику резорбции твердой фазы.

5) Получено, что помимо наполнителя в композиционных материалах, синтезированная смесь ФК может применяться для создания плотной керамики. Образцы, спеченные при температурах 900-1100°C, представлены фазами ТКФ и ПФК, при повышении температуры увеличивается плотность и прочность, полученной керамики, снижается резорбируемость в различных средах. Таким образом, расширяется спектр использования синтезированных материалов.

6) Доказано, что в SBF растворе на поверхности образцов формируется кальций-фосфатный слой, что свидетельствует о биоактивности образцов. При этом скорость формирования кальций-фосфатного слоя на поверхности таблеток, полученных из смеси ФК и композитов на основе смеси ФК и биополимеров, выше, чем на поверхности керамического материала.

Перспективой дальнейшей разработки темы является применение полученных композитов и керамики в качестве материалов для замещения костных дефектов или биологически активного слоя на поверхности имплантатов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

SBF (Simulated body fluid) – моделируемая биологическая жидкость

АКФ – аморфный фосфат кальция

АЛГ – альгинат натрия

ГА – гидроксиапатит

ГК – гиалуроновая кислота

ДКФ – дикальциевый фосфат

ДКФД – дикальциевый фосфат дигидрат

ИК – спектроскопия – инфракрасная спектроскопия

МКФ – монокальциевый фосфат

МКФМ – монокальциевый фосфат моногидрат

ММА – метилметакрилат

ОГА – «осажденный» гидроксиапатит

ОКФ – октакальциевый фосфат

ПММА – полиметилметакрилат

ПФК – пирофосфат кальция

ПЭК – полиэлектролитный комплекс

РФА – рентгенофазовый анализ

ТКФ – трикальцийфосфат

ТТКФ – тетракальцийфосфат

Уравнение БЭТ – уравнение Брунауэра, Эммета и Теллера

ФК – фосфат кальция

ФМК – фосфорномолибденовая гетерополикислота

ХТЗ – хитозан

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вересов, А. Г. Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция / А. Г. Вересов, В. И. Путляев, Ю. Д. Третьяков // Рос. хим. журнал. – 2004. – Т. 48. – № 4. – С. 52–63.
2. Angelov, A. I. Phosphate ore / A. I. Angelov, B. V. Levin, Y. D. Chernenko. – М.: 2000. – Р. 120.
3. Dorozhkin, S. V. Calcium orthophosphates / S. V. Dorozhkin // Journal of Material Science. – 2007. – Т. 42. – Р. 1061–1095.
4. Гурин, А. Н. Октакальций фосфат – прекурсор биологической минерализации, перспективный остеопластический материал / А. Н. Гурин, В. С. Комлев, И. В. Фадеева, С. М. Баринов // Стоматология. – 2010. – № 4. – С. 65–70.
5. Чайкина, М. В. Механохимия природных и синтетических апатитов / М. В. Чайкина. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2002. – 223 с.
6. Elliot, J. C. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates / J. C. Elliot. – Amsterdam: Elsevier, 1994. – 389 с.
7. Komlev, V. S. Bioceramics composed of octacalcium phosphate demonstrate enhanced biological behavior / V. S. Komlev, S. M. Barinov, I. I. Bozo, R. V. Deev, I. I. Eremin, A. Y. Fedotov et al. // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2014. – V. 6 (19). – P. 16610–16620.
8. Dorozhkin, S. V. Nanosized and nanocrystalline calcium orthophosphates / S. V. Dorozhkin // Acta Biomater. – 2010. – № 6. – P. 715–734.
9. Combes, C. Apatite biominerals / C. Combes, S. Cazalbou, C. Rey // Minerals. – 2016. – V. 6. – P. 34.
10. Муравьёв, Э. Н. Квантово-химическое исследование электронной структуры и изоморфного замещения в гидроксипатите кальция / Э. Н. Муравьёв, П. Н. Дьячков, О. М. Кепп, В. П. Орловский, Г. Г. Садиков, С. П. Ионов // Ж. неорг. химии. – 1996. – Т. 41. – № 9. – С. 1416–1419.
11. Орловский, В. П. Изоморфное замещение иона гидроксила на галогениды в гидроксипатите и энергия связи этих ионов в Са-каналах / В. П.

Орловский, С. П. Ионов // Ж. неорг. химии. – 1995. – Т. 40. – № 12. – С. 1961–1965.

12. Третьяков, Ю. Д. Основные направления фундаментальных и ориентированных исследований в области наноматериалов / Ю. Д. Третьяков, Е. А. Гудилин // Успехи химии. – 2009. – Т. 78. – № 9. – С. 867–888.

13. Morgan, H. Preparation and characterisation of monoclinic hydroxyapatite and its precipitated carbonate apatite intermediate / H. Morgan, R. M. Wilson, J. C. Elliott, S. E. P. Dowker et al. // Biomaterials. – 2000. – V. 21. – P. 617–627.

14. Mathew, M. Structures of biological minerals in dental research / M. Mathew, S. Takagi // J Res Nat Inst Stand and Techn. – 2001. – V. 106. – № 6. – P. 1035–1044.

15. Dickens, B. $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$, tetracalcium diphosphate monoxide. Crystal structure and relationships to $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ and $\text{K}_3\text{Na}(\text{SO}_4)_2$ / B. Dickens, W. E. Brown, G. J. Kruger, J. M. Stewart // Acta Crystallogr. – 1973. – V. 29. – P. 2046–2056.

16. Бадалян, В. А. Хирургическое лечение периапикальных деструктивных изменений с использованием остеопластических материалов на основе гидроксиапатита: Дисс. ... канд. мед. наук / Бадалян Вардитер Агабековна; Центр. НИИ стоматологии МЗ РФ. – М., 2000. – 160 с.

17. Бибииков, В. Ю. Спекание карбонатгидроксиапатитовой керамики с добавкой K_2CO_3 / В. Ю. Бибииков, В. В. Смирнов, С. М. Баринов // Всероссийское совещание «Биокерамика в медицине». Сб. тезисов РАН. – 2006. – С. 39–41.

18. Roux, P. Chimie minerale–sur une nouvelle forme cristalline de phosphate tricalcique / P. Roux, D. Louer, G. Bonel // Compt. Rend. Acad. Sc. Paris. – 1978. – V. 286. – P. 549–551.

19. Крохичева, П. А. Цементные материалы на основе фосфатов магния и кальция с гиалуронатом натрия / П. А. Крохичева, М. А. Гольдберг, Д. Р. Хайрутдинова, А. С. Фомин, А. М. Сенцова, О. С. Антонова, А. В. Кондратьев, А. В. Леонов, А. С. Баикин, А. А. Коновалов, С. М. Баринов, В. С. Комлев // Перспективные материалы. – 2022. – № 9. – С. 45–53.

20. Баранов, О. В. Композиционные материалы на основе низкотемпературных фосфатов кальция допированных катионами железа / О. В. Баранов, А. Ю. Федотов, В. С. Комлев // Гены и клетки. – 2022. – № 3. – С. 23.
21. Botterill, J. The role of hydroxyapatite coating in joint replacement surgery – Key considerations / J. Botterill, H. Khatkar // J. Clin. Orthop Trauma. – 2022. – V. 29. – P. 101874.
22. Tabrizi, R. Does biphasic calcium phosphate-coated surface increase the secondary stability in dental implants? A split–mouth study. / R. Tabrizi, H. M. Sadeghi, K. Ghasemi, A. Khayati, M. Jafarian // J. Maxillofac. Oral Surg. – 2022. – V. 21. – P. 557–561.
23. Wang, L. Calcium orthophosphates: crystallization and dissolution / L. Wang, G. H. Nancollas // Chem Rev. – 2008. – V. 108. – P. 4628–4669.
24. LeGeros, R. Z. Effect of carbonate on the lattice parameters of apatite / R. Z. LeGeros // Nature. – 1965. – V. 206. – P. 403–404.
25. Astala, R. First principles investigation of mineral component of bone: CO₃ substitutions in hydroxyapatite / R. Astala, M. J. Stott // Chem Mater. – 2005. – V. 17. – P. 4125–4133.
26. Featherstone, J. D. B. Synthetic apatites containing Na, Mg, and CO₃ and their comparison with tooth enamel mineral / J. D. B. Featherstone, I. Mayer, F. C. M. Driessens, R. M. H. Verbeeck, M. Heijligers // Calcif. Tissue Int. – 1983. – V. 35. – P. 169–171.
27. Bohner, M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements / M. Bohner // Injury. – 2000. – V. 31 – P. 37–47.
28. Salimi, M. H. Crystal growth of calcium phosphates in the presence of magnesium ions / M. H. Salimi, J. C. Heughebaert, G. H. Nancollas // Langmuir. – 1985. – V. 1. – P. 119–122.
29. Mayer, I. TEM study of the morphology of Mn²⁺-doped calcium hydroxyapatite and b–tricalcium phosphate / I. Mayer, F. J. G. Cuisinier, S. Gdalya, I. Popov // J. Inorg. Biochem. – 2008. – V. 102. – P. 311–317.

30. Kannan, S. Synthesis and characterization of magnesium substituted biphasic mixtures of controlled hydroxyapatite/b-tricalcium phosphate ratios / S. Kannan, I. A. F. Lemos, J. H. G. Rocha, J. M. F. Ferreira // *J. Solid State Chem.* – 2005. – V. 178. – P. 3190–3196.
31. Sogo, Y. Hydrolysis and cytocompatibility of zinc-containing α -tricalcium phosphate powder / Y. Sogo, A. Ito, M. Kamo, T. Sakurai, K. Onuma, N. Ichinose, et al. // *Mater Sci. Eng.* – 2004. – V. 24. – P. 709–715.
32. Jegou Saint-Jean, S. Study of the reactivity and in vitro bioactivity of Sr-substituted α -TCP cements / S. Jegou Saint-Jean, C. L. Camire, P. Nevsten, S. Hansen, M. P. Ginebra // *J. Mater Sci. Mater Med.* – 2005. – V. 16. – P. 993–1001.
33. Lundager Madsen, H. E. Influence of foreign metal ions on crystal growth and morphology of brushite ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) and its transformation to octacalcium phosphate and apatite / H. E. Lundager Madsen // *J. Crystal Growth.* – 2008. – V. 310. – P. 2602–2612.
34. Boskey, A. L. Magnesium stabilization of amorphous calcium phosphate: a kinetic study / A. L. Boskey, A. S. Posner // *Mater Res Bull.* – 1974. – V. 9. – P. 907–914.
35. Wilson, R. M. Rietveld refinements and spectroscopic structural studies of a Na-free carbonate apatite made by hydrolysis of monetite / R. M. Wilson, S. E. P. Dowker, J. C. Elliott // *Biomaterials.* – 2006. – V. 27. – P. 4682–4692.
36. Boanini, E. Effect of strontium and gelatin on the reactivity of α -tricalcium phosphate / E. Boanini, S. Panzavolta, K. Rubini, M. Gandolfi, A. Bigi // *Acta Biomater.* – 2010. – V. 6. – P. 936–942.
37. Севастьянов, В. И. Биосовместимые материалы медицинского назначения / В. И. Севастьянов // *Перспективные материалы.* – 1995. – № 5. – С. 41–55.
38. Григорьян, А. С. Современное состояние и основные направления развития исследований, посвященных разработке остеопластических материалов / А. С. Григорьян, А. Ф. Фидаров // *Стоматология.* – 2016. – № 95 (5). – С. 69–74.

39. Предеин, Ю. А. Костные и клеточные имплантаты для замещения дефектов кости / Ю. А. Предеин, В. В. Рерих // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 6. – С. 132.
40. Дорожкин, С. В. Биоматериалы: обзор рынка / С. В. Дорожкин, С. Агатопоулус // *Химия и жизнь*. – 2001. – Т. 7. – С. 8–10.
41. Белецкий, Б. И. Российские кости / Б. И. Белецкий // *Химия и жизнь*. – 2004. – Т. 2. – С. 13–14.
42. Vallet-Regi, M. Ceramics for medical applications / M. Vallet-Regi. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 2001. – Т. 2. – P. 97–108.
43. Кирилова, И. А. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства / И. А. Кирилова, М. А. Садовой, В. Т. Подорожная // *Хирургия позвоночника. Экспериментальные исследования*. – 2012. – Т. 3. – № 3. – С. 72–83.
44. Baino, F. Biomaterials and implants for orbital floor repair / F. Baino // *Acta Biomaterialia*. – 2011. – V. 7. – P. 3248– 3266.
45. Chowdhury, K. Selection of materials for orbital floor reconstruction / K. Chowdhury, G. E. Krause // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 1998. – V. 124. – P. 1398–1401.
46. Schlickewei, W. The use of bone substitutes in the treatment of bone defects—the clinical view and history / W. Schlickewei, C. Schlickewei // *J. Macromol. Symp.* – 2007. – V. 253. – P. 10–23.
47. Srivastav, A. An Overview of Metallic Biomaterials for Bone Support and Replacement / A. Srivastav // *Biomedical Engineering, Trends in Materials Science*. – 2011. – V. 31. – P. 153–168.
48. Yoo, Y. R. Effect Of Co Content On The Corrosion Of High Performance Stainless Steels In Simulated Biosolutions / Y. R. Yoo, H. H. Cho, S. G. Jang, K. Y. Lee, H. Y. Son, J. G. Kim, Y. S. Kim // *Key Engineering Materials*. – 2007. – V. 342. – P. 343, 585–588.
49. Kamachi Mudali, U. Corrosion of bio implants / U. Kamachi Mudali, T. M. Sridhar, R. Baldev // *Sadhana*. – 2003. – V. 28, Parts 3 & 4. – P. 601– 637.

50. Vallet-Regi, M. Evolution of bioceramics within the field of biomaterials / M. Vallet-Regi // CR Chim. – 2010. – V. 13. – P. 174–185.
51. Dorozhkin, S. V. Medical Application of Calcium Orthophosphate Bioceramics / S. V. Dorozhkin // BIO. – 2011. – V. 1. – P. 1–51.
52. Dorozhkin S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates / S. V. Dorozhkin // Biomaterials. – 2010. – V. 31. – P. 1465–1485.
53. Lee, H. B. Polymeric Biomaterials / H. B. Lee, G. Khang, J. H. Lee – book: Biomedical Engineering Fundamentals. – 2014. – P. 24.
54. Белозеров, М. Н. Оценка остеопластических свойств различных биокomпозиционных материалов для заполнения дефектов челюстей. Дисс. ... канд. мед. наук / Белозеров Михаил Николаевич; МГМСУ. – М., 2004. – 146 с.
55. Громов, А. В. Остеопластические материалы нового поколения / А. В. Громов, М. С. Бартов, Л. А. Соболева и др. // Фармацевтические и медицинские биотехнологии: Сб. тезисов научно–практ. конф. г. Москва, 2012. – С. 226.
56. Кирилова, И. А. Керамические и костно–керамические имплантаты: перспективные направления / М. А. Садовой, В. Т. Подорожная, С. П. Буякова, С. Н. Кульков // Хирургия позвоночника. – 2013. – № 4. – С. 52–62.
57. Williams, D. F. The Williams Dictionary of Biomaterials / D. F. Williams. – Liverpool: 1999. – P. 368.
58. Wise, D. L. Biomaterials Engineering and Devices: Human Applications. / D. L. Wise, D. J. Trantolo, K.-U. Lewandrowski, J. D. Gresser, M. V. Cattaneo. – NY.: 2000.
59. Leon, B. Thin Calcium Phosphate Coatings for Medical Implants / B. Leon, J. A. Jansen. – New York: Springer, 2009.
60. Liu, Q. Insight into biological apatite: Physiochemical properties and preparation approaches / Q. Liu, S. Huang, J. P. Matinlinna, Z. Chen, H. Pan // BioMed Res. Int. – 2013.
61. LeGeros, R. Z. Biodegradation and bioresorption of calcium phosphate ceramics / R. Z. LeGeros // Clin. Mater. – 1993. – V. 14. – P. 65–88.

62. 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. – № 4. – P. 334.
63. Tyagi, V. Survival of hydroxyapatite-coated versus non-hydroxyapatite-coated total hip arthroplasty implants in a veteran population / V. Tyagi, A. H. S. Harris, N. J. Giori // *J. Arthroplast.* – 2022. – V. 37. – P. 1143–1145.
64. Vallet-Regi, M. Calcium Phosphates as Substitution of Bone Tissues / M. Vallet-Regi, J. M. Gonzalez-Calbet // *Progress Solid State Chem.* – 2004. – V. 32. – P. 1–31.
65. Hosoi, K. New processing technique for hydroxyapatite ceramics by the hydrothermal hot-pressing method / K. Hosoi, T. Hashida, H. Takahashi, N. Yamazaki, T. Korenaga // *J. Am. Ceram. Soc.* – 1996. – V. 79. – № 10. – P. 2771–2774.
66. Баринов, С. М. Биокерамика на основе фосфатов кальция / С. М. Баринов, В. С. Комлев – М.: Наука, 2005.
67. Elliot, J. C. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates / J. C. Elliot – Amsterdam: Elsevier, 1994. – С. 389.
68. Tadic, D. A. Thorough Physicochemical Characterisation of 14 Calcium Phosphate-Based Bone Substitution Materials in Comparison to Natural Bone / D. Tadic, M. Epple // *Biomaterials*. – 2004. – V. 25. – P. 987–994.
69. Dorozhkin, S. V. Calcium Orthophosphate (CaPO₄)-Based Bioceramics: Preparation, Properties, and Applications / S. V. Dorozhkin // *Coatings*. – 2022. – V. 12. – № 10. – P.1380.
70. Tilocca, A. Models of structure, dynamics and reactivity of bioglasses: A review / A. Tilocca // *J. Mater. Chem.* – 2010. – № 20. – P. 6848–6858.
71. Buchilin, N. V. Porous Calcium Phosphate Glass-Ceramic Materials for Bone Endoprostheses, Author's Abstract of Candidate's Thesis / N. V. Buchilin. – Moscow, 2010.
72. Бучилин, Н. В. Спеченные стеклокерамические материалы на основе кальций-фосфатных стекол / Н. В. Бучилин, Е. Е. Строганова // *Glass Ceram.* – 2008. – № 65. – С. 256–259.

73. Fabbri, M. Hydroxyapatite based porous aggregates: physico–chemical nature, structure, texture and architecture / M. Fabbri, A. Ravaglioli // *Biomaterials*. – 1995. – T. 15 – № 16. – P. 225–228.
74. Konttinen, Y. T. Metals for joint replacement / Y. T. Konttinen, I. Milosev, R. Trebse, R. V. Linden, J. B. Pieper, T. Sillat, S. Virtanen, V. Tiainen. – Elsevier: 2014. – P. 81–151.
75. Ogiso, M. Comparative in vivo push out test of dense hydroxyapatite implant and hydroxyapatite coated implant / M. Ogiso, M. Yamamura, P. Kuo, R. Lee, D. Borgese // 12th European conference on biomaterials. – Porto, Portugal, 1995. – P. 74.
76. Donohue, W. B. Effects of hydroxylapatite on bone formation around exposed heads of titanium implants in rabbits / W. B. Donohue, Ch. Maseres // *J. Oral Maxillofac Surgery*. – 1990. – № 48. – P. 1196–1200.
77. Bulut, N. Mg-Dopant Effects on Band Structures of Zn-Based Hydroxyapatites: A Theoretical Study / Niyazi Bulut, Kaygili Omer, Hssain Ala Hamd, Sergey V. Dorozhkin, Abdelghani Benahmed, Orek Cahit, Kebiroglu Hanifi, Ates Tankut, Kareem Rebaz Obaid // *Iranian Journal of Medical Sciences*. – 2023. – V. 47. – P. 1843–1859.
78. Dorozhkin, S. V. There are over 60 ways to produce biocompatible calcium orthophosphate (CaPO₄) deposits on various substrates / S. V. Dorozhkin // *Journal of Composites Science*. – 2023. – V. 7. – № 7. – P. 273.
79. Acar, S. Experimental characterization and theoretical investigation of Ce/Yb co–doped hydroxyapatites / Serdar Acar, Kaygili Omer, Ates Tankut, Sergey V. Dorozhkin, Bulut Niyazi, Ates Burhan, Koytepe Suleyman, Ercan Filiz, Kebiroglu Hanifi, Hssain Ala Hamd // *Materials Chemistry and Physics*. – 2022. – V. 276. – P. 125444.
80. Nakhaei, M. Different methods of hydroxyapatite–based coatings on external fixator pin with high adhesion approach. *Plasma Process.* / M. Nakhaei, N. Jirofti, M. H. Ebrahimzadeh, A. Moradi // *Polym.* – 2023. – V. 20.

81. Bharati, S. Hydroxyapatite coating by biomimetic method on titanium alloy using concentrated SBF / S. Bharati, M. K. Sinha, D. Basu // *Bull. Mater. Sci.* – 2005. – V. 28. – № 6. – P. 617–621.
82. Твердохлебов, С. И. Особенности формирования кальций фосфатных покрытий методом ВЧ магнетронного напыления на имплантатах / С. И. Твердохлебов, Е. В. Шестериков, А. И. Мальчихина // *Известия Томского политехнического университета.* – 2012. – Т. 320. – № 2. – С. 73–79.
83. Уласевич, С. А. Электрохимическое осаждение биоактивных кальцийфосфатных композиционных покрытий / С. А. Уласевич, С. К. Позняк, А. И. Кулак, О. Н. Мусска, С. А. Карпушенков, В. К. Крутько, Л. А. Лесникович // *Свиридовские чтения.* – 2012. – Т. 8. – С. 168–177.
84. Sagimbayeva, E. E. Mechanism of formation of structure and phase composition in coatings produced by microarc oxidation on titanium alloys / E. E. Sagimbayeva, L. S. Bushnev, Yu. R. Kolobov, A. V. Karlov // *Russian Physics Journal.* – 2000. – V. 43. – № 6. – P. 505–508.
85. Delecrin, J. Biphasic calcium phosphate as a bone graft substitute for spine fusion: stiffness evaluation / J. Delecrin, N. Passuti, J. Poyer, G. Daculsi, Y. Maugars // *4th World Biomaterials Congress Berlin Abstract.* – Berlin, 1992. – P. 644.
86. Layrolle, P. Calcium Phosphate Coatings / P. Layrolle // France: Elsevier, 2017.
87. Surmenev, R. A. Significance of calcium phosphate coatings for the enhancement of new bone osteogenesis / R. A. Surmenev, M. A. Surmeneva, A. A. Ivanova // *A review. Acta Biomater.* – 2014. – V. 10. – P. 557–579.
88. Bermudes, O. Optimisation of a calcium orthophosphate cement formulation occurring in the combination of monocalcium phosphate monohydrate with calcium oxide / O. Bermudes, F. C. M. Driessens, J. A. Planell // *Mater. Sci. Mater. Med.* – 1994. – Т. 5. – P. 67–71.
89. Крохичева, П. А. Цементные материалы на основе фосфатов магния и кальция с гиалуронатом натрия / П. А. Крохичева, М. А. Гольдберг, Д. Р. Хайрутдинова, А. С. Фомин, А. М. Сенцова, О. С. Антонова, А. В. Кондратьев, А.

В. Леонов, А. С. Баикин, А. А. Коновалов, С. М. Баринов, В. С. Комлев // Перспективные материалы. – 2022. – № 9. – С. 45–53.

90. Патент RU 2493879. Крупнопористый и хорошо рассасываемый апатитовый кальций-фосфатный цемент. Авторы патента: Каирун Ибрахим (FR), Вайс Пьер (FR), Буле Жан–Мишель (FR).

91. Шульга, М. В. Гидроксиапатитовые цементы на основе кремний-структурированного α -трехкальциевого фосфата / М. В. Шульга, Н. В. Свентская, С. П. Сивков, Ю. С. Лукина // Успехи в химии и химической технологии. – 2014. – № 8. – С. 157.

92. Лукина, Ю. С. Инжектируемый брушитовый цемент для восстановления дефектов костной ткани / Ю. С. Лукина // Успехи в химии и химической технологии. – 2007. – №7 (75). – С. 66–70.

93. Осипова, П. А. Модифицированный брушитовый цемент для хирургической стоматологии и челюстно–лицевой хирургии / П. А. Осипова, Ю. С. Лукина, Н. В. Свентская // Успехи в химии и химической технологии. – 2017. – №1 (182). – С. 19–21.

94. Theiss, F. Biocompatibility and resorption of a brushite calcium phosphate cement / F. Theiss // Biomaterials. – 2005. – V. 26 (21). – P. 4383–4394.

95. Dorozhkin, S. V. A note on the calcium orthophosphate cements and concrete / S. V. Dorozhkin // JBR Journal of Interdisciplinary Medicine and Dental Science. – 2022. – V. 5. – № 3. – P. 58–59.

96. Сафронова, Т. В. Медицинское неорганическое материаловедение в России: кальцийфосфатные материалы / Т. В. Сафронова, В. И. Путляев // Наносистемы: физика, химия, математика. – 2013. – № 1. – С. 24–47.

97. Dorozhkin, S. V. Calcium orthophosphate cements for biomedical application / S. V. Dorozhkin // Journal of Materials Science. – 2008. – № 43 (9). – P. 328–3057.

98. Кубарев, О. Л. Пористые керамические гранулы на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата для клеточных технологий реконструкции

тканевых дефектов в хирургии / О. Л. Кубарев, С. М. Баринов, И. В. Фадеева, В. С. Комлев // Перспективные материалы. – 2005. – Т. 2. – С. 34–42.

99. Канюков В. Н. Материалы для современной медицины: Учебное пособие / В. Н. Канюков, А. Д. Стрекаловская, В. И. Килькинов, Н. В. Базарова. – Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004. – 113 с.

100. Joseph, F. P.J. Biomedical Applications of Polymers – An Overview / F. P.J. Joseph, K. J. Arun, A. A. Navas, J. Irene // Curr Trends Biomedical Eng & Biosci. – 2018. – V. 15 (2). – P. 44–45.

101. Babker, Asaad Ma. Polymeric Materials in Medicine / Asaad Ma Babker, Lana Sotnik, Vyacheslav Lyashenko // Scholars Journal of Applied Medical Sciences. – 2018. – V. 6.

102. Konofaos, P. Biomaterials and Their Application in Craniomaxillofacial Surgery / P. Konofaos, C. Szpalski, G. F. Rogers, M. M. Rae, J. D. Bumgardner, S. M. Warren // Comprehensive Biomaterials II, Elsevier. – 2017. – P. 406–428.

103. Frazer, R. Q. PMMA: an essential material in medicine and dentistry / R. Q. Frazer, R. T. Byron, P. B. Osborne, K. P. West // J Long Term Eff Med Implants. – 2005. – V. 15 (6). – P. 629–639.

104. Zafar, M. S. Prosthodontic Applications of Polymethyl Methacrylate (PMMA): An Update / M. S. Zafar // Polymers. – 2020. – V. 12. – P. 2299–2334.

105. Webb, J. C. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery / J. C. Webb, R. F. Spencer // J Bone Joint Surg Br. – 2007. – V. 89 (7). – P. 851–857.

106. Webb, J. C. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery / J. C. Webb, R. F. Spencer // British Editorial Society of Bone and Joint Surgery. – 2007. – P. 851–857.

107. Love, B. Chapter 9 – Polymeric Biomaterials / B. Love, Biomaterials // Academic Press. – 2017. – P. 205–238.

108. Нелсон, У. Е. Технология пластмасс на основе полиамидов / У. Е. Нелсон, пер. с англ.; под ред. А. Я. Малкина. – М.: Химия, 2014. – 256 с.

109. Лебеде́нко, И. Ю. Использование термопластов в клинике ортопедической стоматологии / И. Ю. Лебеде́нко, Д. В. Серебров, О. И. Коваленко // Российский стоматологический журнал. – 2018. – № 3. – С.58–60.
110. Марычев С. Н. Полимеры в медицине: Учеб. пособие / С. Н. Марычев, Б. А. Калинин. – Владим. гос. ун–т; Владимир, 2001. – 68 с.
111. Samavedi, S. Chapter 7 – Synthetic Biomaterials for Regenerative Medicine Applications / S. Samavedi, L. K. Poindexter, M. V. Dyke, A. S. Goldstein, G. Orlando, J. Lerut, S. Soker, R. J. Stratta // Regenerative Medicine Applications in Organ Transplantation, Academic Press. – 2014. – P. 81–99.
112. Caykara, T. Exploring the potential of polyethylene terephthalate in the design of antibacterial surfaces / T. Caykara, M. G. Sande, N. Azoia et al. // Med Microbiol Immunol. – 2020. – V. 209. – P. 363–372.
113. Adlhart, C. Surface modifications for antimicrobial effects in the healthcare setting: a critical overview / C. Adlhart et al // J Hosp Infect. – 2018. – V. 99 (3). – P. 239–249.
114. Михайлов, И. В. Политетрафторэтилен в медицине / И. В. Михайлов, С. В. Сидорчук, С. Р. Лаврусенко // Пласт. массы. – 2001. – № 8. – С. 38–41.
115. Джанаева, З. Н. Возможности применения пористого политетрафторэтилена при различных повреждениях фиброзной оболочки глазного яблока / З. Н. Джанаева // VIII Рос. общенац. офтальмолог. форум. – М., 2015. – С. 795–800.
116. Байтукалов, Т. А. Регенеративная активность и антибактериальный эффект низкомолекулярного хитозана / Т. А. Байтукалов, О. А. Богословская, И. Н. Ольховская и др. // Известия Российской академии наук. Серия биол. – 2005. – № 6. – С. 659–663.
117. Sudhakar, Y. N. Chapter 2 – Methods of Preparation of Biopolymer Electrolytes / Y. N. Sudhakar, M. Selvakumar, D. Krishna Bhat // Biopolymer Electrolytes, Elsevier, 2018. – P. 35–52.
118. Пестов, А. Стоматологические материалы из хитозана и карбоксиэтилхитозана. Современные перспективы в исследовании хитина и

хитозана / А. Пестов, Ю. Бондарь, Т. Мирсаев // Материалы VIII Международной конференции. – М: ВНИРО, 2006. – С. 233–236.

119. Lee, D. W. Advances in chitosan material and its hybrid derivatives: a review / D. W. Lee, H. Lim, H. N. Chong, W. S. Shim // *The Open Biomaterials Journal*. – 2009. – V. 1. – № 1. – P. 10–20.

120. Петрович, Ю. А. Перспективы применения в стоматологии полифункциональных биополимеров хитозана и альгината / Ю. А. Петрович, А. Н. Гурин, Н. А. Гурин, С. М. Киченко // *Рос. стомат. журн.* – 2008. – № 2. – С. 67–73.

121. Li, X. Y. Chitosan-alginate microcapsules for oral delivery of egg yolk immunoglobulin (IgY) / X. Y. Li, L. J. Jin, T. A. McAllister et al. // *J. of Agric Food Chem.* – 2007. – V. 55. – P. 2911–2917.

122. Solonenko, A. P. Hydroxyapatite–brushite mixtures: Synthesis and physicochemical characterization / A. P. Solonenko, O. A. Golovanova // *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. – 2013. – V. 58 (12). – P. 1420 – 1427.

123. Гурин, А. Н. Сравнительная оценка влияния различных остеопластических материалов на основе фосфатов кальция на заживление костных дефектов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Гурин Алексей Николаевич. – 2009. – 123 с.

124. Гурин, А. Н. Влияние хитозанового матрикса, содержащего гранулы карбонаргидроксиапатита, на заживление костных дефектов в эксперименте / А. Н. Гурин, В. С. Комлев, А. Ю. Федотов, И. В. Фадеева, В. В. Смирнов, С. М. Баринов // *Перспективные материалы. Приложение: Материалы I Международной конференции «Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества»*. – 2008. – С. 1–6.

125. Vunain E., Mishra A. K., Mamba B. B. 1 – Fundamentals of chitosan for biomedical applications / J. Amber Jennings, Joel D. Bumgardner // *Chitosan Based Biomaterials*, Woodhead Publishing. – 2017. – V. 1. – P. 3–30.

126. Wang, L. Chitosan-alginate-CaCl system for membrane coat application / L. Wang, E. Khor, L.-Y. Lim // *J. Pharma Sciences*. – 2001. – V. 90. – № 8. – P. 1134–1142.
127. Ma, L. Collagen–chitosan porous scaffolds with improved biostability for skin tissue engineering / L. Ma, C. Gao, Z. Mao et al. // *Biomaterials*. – 2003. – V. 24. – P. 4833–4841.
128. Chatelet, C. Influence of the degree of acetylation on some biological properties of chitosan films / C. Chatelet, O. Damour, A. Domard // *Biomaterials*. – 2001. – V. 22. – P. 261–268.
129. Pasparakis, G. Swelling studies and in vitro release of verapamil from calcium alginate and calcium alginate–chitosan beads / G. Pasparakis, N. Bouropoulos // *Int. J. of Pharmaceutics*. – 2006. – V. 323. – P. 34–42.
130. Желудев, С. Е. Адгезивные средства в ортопедической стоматологии / С. Е. Желудев – М: Стоматология, 2007. – 108 с.
131. Shapiro, L. Novel alginate sponges for cell culture and transplantation / L. Shapiro, S. Cohen // *Biomaterials*. – 1997. – V. 18. – P. 583–590.
132. Remminghorst, U. Bacterial alginates: from biosynthesis to applications / U. Remminghorst, B. H. A. Rehm // *Biotechnology Letters*. – 2006. – V. 28. – № 21. – P. 1701–1712.
133. Draget, K. I. Gel strength of Ca–limited alginate gels made in situ / K. I. Draget, M. K. Simensen, E. Onsoyen, O. Smidsrod // *Hydrobiologia*. – 1993. – V. 260–261. – № 1. – P. 563–565.
134. Fu, S. Relevance of rheological properties of sodium alginate in solution to calcium alginate gel properties / S. Fu, A. Thacker, D. M. Sperger et al. // *AAPS PharmSciTech*. – 2011. – V. 12. – № 2. – P. 453–460.
135. Cable, C. G. “Sodium alginate” in *Handbook of Pharmaceutical Excipients* / C. G. Cable // London, UK: Pharmaceutical Press, 2009. – P. 622–624.
136. Andersen, Th. Alginates as biomaterials in tissue engineering / Th. Andersen // *Carbohydr Chem*. – 2012. – V. 37. – P. 227–258.

137. Augst, A. Alginate hydrogels as biomaterials / A. Augst, H. Kong, D. Mooney // *Macromol Biosci.* – 2006. – V. 6. – P. 623–633.
138. Иванов, С. Ю. Синтетические материалы, используемые в стоматологии для замещения дефектов костной ткани / С. Ю. Иванов, Р. Ф. Мухаметшин, А. А. Мураев, А. П. Бонарцев, В. М. Рябова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – № 1. – С. 60.
139. Li, B. Effect of nanostructure on osteoinduction of porous biphasic calcium phosphate ceramics / B. Li, X. Liao, L. Zheng, X. Zhu, Z. Wang, H. Fan, X. Zhang // *Acta Biomater.* – 2012. – V. 8 (10). – P. 3794–3804.
140. Lee, J.-B. Structures and antiviral activities of polysaccharides from *Sargassum trichophyllum* / J.-B. Lee, A. Takeshita, K. Hayashi, T. Hayashi // *Carbohydrate Polymers.* – 2011. – V. 86. – № 2. – P. 995–999.
141. Marder, V. J. Fibrinogen structure and physiology. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice / V. J. Marder, C. W. Francis, R. F. Doolittle, R. W. Colman, J. Hirsh, E. W. Salzman // J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1982. – 163 P.
142. Fuss, C. Fibrinogen: structure, function, and surface interactions / C. Fuss, J. C. Palmaz, E. A. Sprague // *J Vasc Interv Radiol.* – 2001. – V. 12. – P. 677–682.
143. Ito, K. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma / K. Ito, Y. Yamada, T. Naiki et al. // *Clin Oral Implants Res.* – 2006. – V. 17. – P. 579–586.
144. Майбородин, И. В. Влияние фибринового сгустка при повреждении кости нижней челюсти в эксперименте / И. В. Майбородин, И. С. Колесников, А. И. Шевелева и др. // *Стоматология.* – 2011. – № 4. – С. 9–12.
145. Alving, B. M. Fibrin sealant: Summary of a conference on characteristics and clinical uses / B. M. Alving, M. J. Weinstein, J. S. Finlayson et al. // *Transfusion.* – 1995. – V. 35. – P. 783–790.

146. Janmey, P. A. Fibrin gels and their clinical and bioengineering applications / P. A. Janmey, J. P. Winer, J. W. Weisel // *Journal of the Royal Society Interface*. – 2009. – V. 6. – P. 1–10.
147. Le Guehenec, L. A review of bioceramics and fibrin sealant / L. Le Guehenec, P. Layrolle, G. Daculsi // *Eur Cell Mater*. – 2004. – V. 8. – P. 1–11.
148. Marchac, D. Fibrin glue in craniofacial surgery / D. Marchac, D. Renier // *J Craniofac Surg*. – 1990. – V. 1. – P. 57–60.
149. Lippold, B. S. The use of nonglycosylated recombinant human bone morphogenic protein 2 (rhBMP-2) released from a fibrin matrix to promote arthrodesis in an equine pastern joint / B. S. Lippold, H. G. Schmoekel, F. E. Weber, J. C. Schense, J. A. Hubbell, G. Ueltschi, W. Brehm // *Pferdeheilkunde* 20. – 2004. – № 5. – P. 442–446.
150. Martinowitz, U. Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis / U. Martinowitz, S. Schulman // *Thromb Haemost*. – 1995. – V. 74. – P. 486–492.
151. Radosevich, M. Fibrin sealant: scientific rationale, production methods, properties, and current clinical use / M. Radosevich., H. I. Goubran, T. Burnouf // *Vox Sang*. – 1997. – V. 72. – P. 133–143.
152. Beck, E. The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in vitro and wound healing / E. Beck, F. Duckert, M. Ernst // *Thromb Diath Haemorrh*. – 1961. – V. 6. – P. 485–491.
153. Mosher, D. F. Cross-linking of fibronectin to collagenous proteins / D. F. Mosher // *Mol Cell Biochem*. – 1984. – V. 58. – P. 63–68.
154. Le Nihouannen, D. Micro-architecture of calcium phosphate granules and fibrin glue composites for bone tissue engineering / D. Le Nihouannen, L. L. Guehenec, T. Rouillon // *Biomaterials*. – 2006. – V. 27. – P. 2716–2722.
155. Liu, L. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives / L. Liu, Y. Liu, J. Li et al. // *Microbial Cell Fact*. – 2011. – V. 10. – № 1. – P. 99-107.

156. Ambrosio, L. Properties of new materials: rheological study on hyaluronic acid and its derivative solutions / L. Ambrosio, A. Borzacchiello, P. A. Netti, L. Nicolais // *Journal of Macromolecular Science – Pure and Applied Chemistry*. – 1999. – V. 36. – № 7–8. – P. 991–1000.
157. Barbucci, R. Synthesis, chemical and rheological characterization of new hyaluronic acid-based hydrogels / R. Barbucci, R. Rappuoli, A. Borzacchiello, L. Ambrosio // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. – 2000. – V. 11. – № 4. – P. 383–399.
158. Monheit, G. D. Hyaluronic acid fillers / G. D. Monheit, K. M. Coleman // *Dermatologic Therapy*. – 2006. – V. 19. – № 3. – P. 141–150.
159. Barbucci, R. Hyaluronic acid hydrogel in the treatment of osteoarthritis / R. Barbucci, S. Lamponi, A. Borzacchiello et al. // *Biomaterials*. – 2002. – V. 23. – № 23. – P. 4503–4513.
160. Xin, X. Hyaluronic-acid-based semi-interpenetrating materials / X. Xin, A. Borzacchiello, P. A. Netti, L. Ambrosio, L. Nicolais // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. – 2004. – V. 15. – № 9. – P. 1223–1236.
161. Савоськин, О. В. Характеристика различных методов получения гиалуроновой кислоты / О. В. Савоськин, Е. Ф. Семенова, Е. Ю. Рашевская, А. А. Полякова, Е. А. Грибкова, К. О. Агабалаева, И. Я. Моисеева // *Научное обозрение. Биологические науки*. – 2017. – № 2. – С. 125–135.
162. Dovedytis, M. Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review / M. Dovedytis, Z. J. Liu, S. Bartlett // *Engineered Regeneration*. – 2020. – V. 1. – P. 102–113.
163. Ghosh, K. Biocompatibility of hyaluronic acid: From cell recognition to therapeutic applications / K. Ghosh // *Natural-Based Polymers for Biomedical Applications*, Woodhead Publishing, 2008. – P. 716–737.
164. Choi, J. U. Preparation and in vivo evaluation of cationic elastic liposomes comprising highly skin-permeable growth factors combined with hyaluronic acid for enhanced diabetic wound-healing therapy / J. U. Choi, S. W. Lee, R. Pangen, Y. Byun, I.-S. Yoon, J. W. Park // *Acta Biomaterialia*. – 2017. – V. 57. – P. 197–215.

165. Kablik, J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers / J. Kablik, G. D. Monheit, L. Yu, G. Chang, J. Gershkovich // *Dermatologic Surgery*. – 2009. – V. 35. – № 1. – P. 302–312.
166. Dahlqvist, A. Viscoelasticity of rabbit vocal folds after injection augmentation / A. Dahlqvist, O. Garskog, C. Laurent, S. Hertegard, L. Ambrosio, A. Borzacchiello // *Laryngoscope*. – 2004. – V. 114. – № 4. – P. 138–142.
167. Huang, G. Application of hyaluronic acid as carriers in drug deliver / G. Huang, H. Huang // *Drug Deliv*. – 2018. – V. 25 (1). – P. 766–772.
168. Brown, M. B. The use of hyaluronan in topical drug delivery / M. B. Brown et al. // *Hyaluronan*. – 2002. – V. 2. – P. 249–256.
169. Zhong, Y. Hyaluronic acid-shelled acid-activatable paclitaxel prodrug micelles effectively target and treat CD44-overexpressing human breast tumor xenografts in vivo / Y. Zhong, et al. // *Biomaterials*. – 2016. – V. 84. – P. 250–261.
170. Шамуилова, М. М. Современные подходы к лечению патологии суставов: роль гиалуроновой кислоты / М. М. Шамуилова, Ю. В. Седякина, Г. Ю. Кнорринг // *Лечащий Врач*. – 2021. – № 11 (24). – С. 67–72.
171. Борисова, О. А. Возможности использования в восстановительном лечении ревматоидного артрита ионизированных препаратов гиалуроновой кислоты / О. А. Борисова, А. С. Сазонов // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2015. – №3.
172. Wroblewska-Krepsztul, J. Biopolymers for biomedical and pharmaceutical applications: recent advances and overview of alginate electrospinning / J. Wroblewska-Krepsztul et al. // *Nanomaterials*. – 2019. – V. 9 (3). – P. 404.
173. Entekhabi, E. Design and manufacture of neural tissue engineering scaffolds using hyaluronic acid and polycaprolactone nanofibers with controlled porosity / E. Entekhabi et al. // *Mater. Sci. Eng*. – 2016. – V. 69. – P. 380–387.
174. Wang, J. Silk fibroin/collagen/hyaluronic acid scaffold incorporating pilose antler polypeptides microspheres for cartilage tissue engineering / J. Wang et al. // *Mater. Sci. Eng*. – 2019. – V. 94. – P. 35–44.

175. Goldberg, M. A. Effects of Various Ripening Media on the Mesoporous Structure and Morphology of Hydroxyapatite Powders / M. A. Goldberg, O. S. Antonova, N. O. Donskaya, A. S. Fomin, F. F. Murzakhanov, M. R. Gafurov, A. A. Konovalov, A. A. Kotyakov, A. V. Leonov, S. V. Smirnov, T. O. Obolkina, E. A. Kudryavtsev, S. M. Barinov, V. S. Komlev // *Nanomaterials*. – 2023. – V.13. – № 3. – P. 418–436.

176. Kroklicheva P. A. Enhanced bone repair by silver-doped magnesium calcium phosphate bone cements / P. A. Kroklicheva, M. A. Goldberg, A. S. Fomin, D. R. Khayrutdinova, O. S. Antonova, A. S. Baikin, A. A. Konovalov, A. V. Leonov, I. V. Mikheev, E. M. Merzlyak, V. A. Kirsanova, I. K. Sviridova, N. S. Sergeeva, S. M. Barinov, V. S. Komlev // *Ceramics International*. – 2023. – V. 49. – № 11. – P. 19249–19264.

177. Изумрудов, В. А. Явления самосборки и молекулярного «узнавания» в растворах (био)полиэлектrolитных комплексов / В. А. Изумрудов // *Успехи химии*. – 2008. – № 77 (4). – С. 401–415.

178. Volodkin, D. Polyelectrolyte Multilayers: Towards Single Cell Studies / D. Volodkin, R. von Klitzing, H. Moehwald // *Polymers*, MDPI (Basel, Switzerland). – 2014. – V. 6. – № 5. – P. 1502–1527.

179. Краюхина, М. А. Полиэлектrolитные комплексы хитозана: формирование, свойства и применение / М. А. Краюхина, Н. А. Самойлова, И. А. Ямсков // *Успехи химии*. – 2008. – № 77 (9). – С. 854–869.

180. Мустафин, Р. И. Биофармацевтическая оценка поликомплексной матричной системы доставки в толстый отдел кишечника на основе Carbomer 940/Eudragit® EPO / Р. И. Мустафин, Т. В. Кабанова, И. И. Семина, А. В. Буховец и др. // *Хим.-фарм. журнал*. – 2011. – Т. 45. – № 8. – С. 41–44.

181. Мустафин, Р. И. Сравнительное исследование поликомплексов на основе Carborol® и противоположно заряженных полиэлектrolитов как новых систем пероральной доставки / Р. И. Мустафин, И. И. Семина, В. Р. Гарипова и др. // *Хим.-фарм. журнал*. – 2015. – Т. 49. – № 1. – С. 117–122.

182. Новиков, В. Ю. Полиэлектролитный комплекс хитозана и хондроитина сульфата: формирование, физико-химические свойства / В. Ю. Новиков, Н. В. Долгопятова, И. Н. Коновалова, Ю. А. Кучина // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2017. – № 2. – С. 60–66.

183. Mohanta, B. C. Chapter 12 – Polyelectrolyte complexes of alginate for controlling drug release / B. C. Mohanta, M. N. Javed, M. S. Hasnain, A. K. Nayak // Alginates in Drug Delivery, Academic Press. – 2020. – P. 297–321.

184. Maiti, S. Chapter 6 – Cationic polyelectrolyte–biopolymer complex hydrogel particles for drug delivery / S. Maiti, S. Jana, B. Laha // Grumezescu, Design and Development of New Nanocarriers, William Andrew Publishing. – 2018. – P. 223–256.

185. Бровко, О. С. Гели интерполиэлектролитных комплексов на основе альгината натрия и хитозана / О. С. Бровко, И. А. Паламарчук, Н. А. Вальчук, Д. Г. Чухчин, К. Г. Боголицын, Т. А. Бойцова // Журнал физической химии. – 2017. – Т. 91. – № 8. – С. 1420–1425.

186. Николаева, Е. Д. Биополимеры для клеточной и тканевой инженерии / Е. Д. Николаева // Журнал СФУ, Биология. – 2014. – № 2. – С. 222–233.

187. Шуланова, Ж. Ж. Перспективы применения в хирургии биополимерных матриц на основе гиалуроновой кислоты / Ж. Ж. Шуланова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 1 (61). – С. 135–138.

188. Каралкин, П. А. Биосовместимость и остеопластические свойства минерал–полимерных композиционных материалов на основе альгината натрия, желатина и фосфатов кальция, предназначенных для трехмерной печати костнозамещающих конструкций / П. А. Каралкин, Н. С. Сергеева, В. С. Комлев, И. К. Свиридова, В. А. Кирсанова, С. А. Ахмедова, Я. Д. Шанский, Е. А. Кувшинова, М. М. Филюшин, А. Ю. Федотов, А. Ю. Тетерина, Ю. В. Зобков, С. М. Баринов, А. Д. Каприн // Гены и клетки. – 2016. – № 3. – С. 94–101.

189. Teterina, A. Yu. Developments in the Field of Biocompatible Composite Materials Based on Biopolymers and Calcium Phosphates Adapted to Prototyping

Technology / A. Yu. Teterina, O. Baranov, P. Mikheeva, M. Goldberg, S. Barinov, V. Komlev // Polymer Science Series D. – 2021. – V. 14. – P. 265–268.

190. Голованова, О. А. Формирование гранул фосфаты кальция/хитозан / О. А. Голованова // Неорганические материалы. – 2021. – Т. 57. – № 9. – С. 999–1007.

191. Патент №2725767(447). Способ получения брушита в матрице хитозана. Авторы патента: Голованова О. А., Фадеева Т. В.

192. Патент №2725768(448). Способ получения гидроксилпатита в матрице хитозана. Авторы патента: Голованова О. А., Фадеева Т. В.

193. Кузнецова, Т. А. Биосовместимые и биodeградируемые раневые покрытия на основе полисахаридов из морских водорослей (обзор литературы) / Т. А. Кузнецова, Н. Н. Беседнова, В. В. Усов, Б. Г. Андрюков // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2020. – № 179 (4). – С. 109–115.

194. Suarato, G. Borrowing From Nature: Biopolymers and Biocomposites as Smart Wound Care Materials / G. Suarato, R. Bertorelli, A. Athanassiou // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2018. – V. 6. – P. 137.

195. Shokrani, H. Green Polymer Nanocomposites for Skin Tissue Engineering / H. Shokrani ets. // ACS Applied Bio Materials. – 2018.

196. Ghosh, S. Chapter 14 – Nanoparticle-impregnated biopolymers as novel antimicrobial nanofilms / S. Ghosh, B. P. Singh, T. J. Webster // Elsevier, 2021. – P. 269–309.

197. Sankara Narayanan, ZT. S. N. In Woodhead Publishing Series in Biomaterials, Surface Modification of Magnesium and its Alloys for Biomedical Applications / ZT. S. N. Sankara Narayanan, I-S. Park, M-H. Lee // Woodhead Publishing. – 2015. – P. 301–333.

198. Nathanael, A. J. Biopolymer Coatings for Biomedical Applications / A. J. Nathanael, T. H. Oh. // Polymers. – 2020. – V. 12. – P. 3061.

199. Правильникова, Т. И. Осаждение фосфатов кальция из модельного раствора плазмы крови на стали марки 12Х18Н10Т / Т. И. Правильникова, О. А.

Голованова // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. – 2021. – № 13. – С. 769–776.

200. Owonubi, S. Application of Hydrogel Biocomposites for Multiple Drug Delivery / S. Owonubi, S. Agwuncha, E. Mukwevho, B. Aderibigbe, E. Sadiku, O. Biotidara, K. Varaprasad // Biology. – 2017.

201. Prajapati, S. K. Biodegradable polymers and constructs: A novel approach in drug delivery / S. K. Prajapati, A. Jain, A. Jain, S. Jain // Eur. Polym. J. – 2019. – V. 120. – P. 109–191.

202. Голованова, О. А. Направленный синтез октакальций фосфата и изучение его свойств / О. А. Голованова, А. А. Цыганова, Е. С. Чиканова // Физика и химия стекла. – 2016. – Т.42. – № 6. – С. 615–620.

203. Патент № 2725882(444). Композиционный материал, содержащий альгинат натрия и смеси фосфатов кальция, способ получения композиционного материала. Авторы патента: Цыганова А. А., Голованова О. А.

204. Цыганова, А. А. Физико-химические свойства композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и гиалуроновой кислоты / А. А. Цыганова, О. А. Голованова // Журн. Сиб. федер. ун–та. Химия. – 2023. – Т. 16 (4). – С. 608–617.

205. Патент №2765546(452). Композиционный материал для заполнения костных дефектов, содержащий альгинат-хитозановый полиэлектролитный комплекс. Авторы патента: Цыганова А. А., Голованова О. А.

206. Кукуева, Е. В. Резорбируемая композиционная керамика на основе продуктов термолиза октакальциевого фосфата: Магистерская диссертация / Кукуева Елена Вячеславовна. – Москва. ФНМ МГУ, 2010.

207. Измайлов, Р. Р. Растворимость гидроксилпатита и карбонатгидроксилпатита, полученных из модельного раствора синовиальной жидкости человека / Р. Р. Измайлов, О. А. Голованова // Вестник ОмГУ. – 2012. – № 4 (66). – С. 109–113.

208. Kokubo, T. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? / T. Kokubo, H. Takadama // Biomaterials. – 2006. – № 27. – P. 2907–2915.

209. Цыганова, А. А. Роль ионов Mg^{2+} , Sr^{2+} и F^- при кристаллизации октакальций фосфата / А. А. Цыганова, О. А. Голованова // Неорганические материалы. – 2017. – Т. 53. – № 12. – С. 1292–1301.

210. Голованова, О. А. Термодинамический расчет фазообразования в прототипах биологических жидкостях / О. А. Голованова, А. С. Деева // Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т. 32. – № 12. — С. 121–140.

211. Солоненко, А. П., Термодинамическое моделирование процессов образования ортофосфатов кальция / А. П. Солоненко, О. А. Голованова // Бутлеровские сообщения. – 2011. – Т.24. – №2. — С. 106–112.

212. Лурье, Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Ю. Ю. Лурье. – Москва: Альянс, 2007. – Изд. 7-е. – 447 с.

213. Валуева, М. И. Технология получения текстильных и гидрогелевых депо-материалов с радиопротекторными свойствами: дисс. ... канд. техн. наук: 05.19.02. / Валуева Мария Игоревна. – Иваново, 2014. – 242 с.

214. Усов, А. И. Альгиновые кислоты и альгинаты: методы анализа, определения состава и установления строения / А. И. Усов. // Успехи химии. – 1999. – № 68 (11). – С. 1051–1061.

215. Гусев, И. В. Разработка высокоструктурированных гидрогелевых депо–материалов для направленной доставки лекарственных препаратов: дисс. ... канд. техн. наук: 05.17.06 / Гусев Игорь Вячеславович. – Москва, 2015. – 182 с.

216. Цыганова, А. А. Синтез композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и альгината натрия / А. А. Цыганова, О. А. Голованова // Неорганические материалы. – 2019. – Т. 55. – № 11. – С. 1224–1229.

217. Brovko, O. Gels of sodium alginate–chitosan interpolyelectrolyte complexes / O. Brovko, I. Palamarchuk, N. Valchuk, K. Bogolitsyn, D. Chukhchin, T. Voitsova // Russian Journal of Physical Chemistry A. – 2017. – V. 91. – №. 8. – P. 1580–1585.

218. Панов, Д. А. Влияние хитозана на физико-химические свойства альгината натрия / Д. А. Панов // Ученые записки Крымского федерального

университета имени В. И. Вернадского Биология. Химия. – 2018. – Т. 4 (70). – С. 311–319.

219. Цыганова, А. А. Синтез композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и альгинат-хитозанового полиэлектролитного комплекса / А. А. Цыганова, О. А. Голованова, А. Н. Еловский // Журнал неорганической химии. – 2020. – Т. 65. – № 7. – С. 888–893.

220. Юсова, А. А. Свойства гидрогелей на основе смесей альгината натрия с другими полисахаридами природного происхождения / А. А. Юсова, И. В. Гусев, И. М. Липатова // Химия растительного сырья. – 2014. – № 4. – С. 59–66.

221. Golovanova, O. A. Physical and Chemical Properties of Dense Ceramics Based on a Mixture of Calcium Phosphates / O. A. Golovanova, A. A. Tsyganova // Russian Metallurgy (Metally). – 2023. – № 9. – P. 1314–1318.

222. Ohtsuki, C. Transmission electron microscopic observation of glass-ceramic AW and apatite layer formed on its surface in a simulated bodyfluid / C. Ohtsuki, Y. Aoki, T. Kokubo et al // J. Ceram. Soc. – 1995. – V. 103. – P. 449–454.

223. Цыганова, А. А. Сравнительная характеристика композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и полисахаридов / А. А. Цыганова, О. А. Голованова, А. Н. Еловский // Вестник Новгородского государственного университета. – 2020. – № 5. – С. 117–121.



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2765546

Композиционный материал для заполнения костных дефектов, содержащий альгинат-хитозановый полиэлектролитный комплекс

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского" (RU)*

Авторы: *Голованова Ольга Александровна (RU), Цыганова Анна Анатольевна (RU)*

Заявка № 2020126378

Приоритет изобретения **05 августа 2020 г.**

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **01 февраля 2022 г.**

Срок действия исключительного права на изобретение истекает **05 августа 2040 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Низина



Исследование растворимости образцов в различных средах

Таблица 1 – Значения начальных скоростей растворения смеси фосфатов кальция в различных средах

Среда	Начальная скорость, ммоль/л*мин
0,1М раствор HCl	4,9
Ацетатный буферный раствор	12,1
0,9% раствор NaCl	9,0

Таблица 2 – Значения начальных скоростей растворения композиционных материалов на основе альгината натрия в различных средах

Среда	Соотношение наполнитель/матрица в композите	Начальная скорость, ммоль/л*мин		
		T _{сушки} =25°C	T _{сушки} =200°C	T _{сушки} =400°C
0,1 М раствор HCl	100/0	4,9		
	10/90	14,2	13,3	6,2
	20/80	13,9	12,2	5,6
	50/50	11,6	10,8	5,1
Ацетатный буферный раствор	100/0	12,1		
	10/90	19,0	18,1	15,4
	20/80	18,2	17,9	13,1
	50/50	17,3	16,5	12,6
0,9% раствор NaCl	100/0	9,0		
	10/90	18,0	16,6	10,2
	20/80	15,7	14,9	9,6
	50/50	14,3	13,8	8,8

Таблица 3 – Значения начальных скоростей растворения композиционных материалов на основе хитозана в различных средах

Среда	Соотношение наполнитель/матрица в	Начальная скорость, ммоль/л*мин
-------	-----------------------------------	------------------------------------

	КОМПОЗИТЕ	$T_{\text{сушки}}=25^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$
0,1 М раствор HCl	100/0	4,9	
	10/90	21,2	21,1
	30/70	23,0	37,0
	50/50	11,3	23,7
Ацетатный буферный раствор	100/0	12,1	
	10/90	32,4	21,3
	30/70	43,6	35,5
	50/50	68,1	42,7
0,9% раствор NaCl	100/0	9,0	
	10/90	23,6	10,2
	30/70	33,1	23,3
	50/50	33,2	28,6

Таблица 4 – Значения начальных скоростей растворения композиционных материалов на основе ГК в различных средах

Среда	Соотношение наполнитель/матрица в компоните	Начальная скорость, ммоль/л*мин	
		$T_{\text{сушки}}=25^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$
0,1 М раствор HCl	100/0	4,9	
	10/90	20,6	17,4
	30/70	18,8	16,1
	50/50	17,1	12,5
Ацетатный буферный раствор	100/0	12,1	
	10/90	15,9	14,1
	30/70	13,6	12,0
	50/50	11,7	10,4
0,9% раствор NaCl	100/0	9,0	
	10/90	22,4	20,5
	30/70	20,3	17,9
	50/50	18,1	14,0

Таблица 5 – Значения начальных скоростей растворения композиционных материалов на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан в различных средах

Среда	Соотношение наполнитель/матрица в	Начальная скорость, ммоль/л*мин
-------	--------------------------------------	------------------------------------

	компоните	$T_{\text{сушки}}=25^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$
0,1 М раствор HCl	100/0	4,9	
	10/90	5,6	14,5
	30/70	7,4	15,7
	50/50	7,4	25,3
Ацетатный буферный раствор	100/0	12,1	
	10/90	15,4	27,8
	30/70	26,9	47,4
	50/50	63,4	105,2
0,9% раствор NaCl	100/0	9,0	
	10/90	24,2	29,3
	30/70	27,2	34,5
	50/50	29,5	55,2

Таблица 6 – Значения начальных скоростей растворения композиционных материалов на основе смешанного геля альгинат натрия-ГК в различных средах

Среда	Соотношение наполнитель/матрица в компоните	Начальная скорость, ммоль/л*мин	
		$T_{\text{сушки}}=25^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$
0,1 М раствор HCl	100/0	4,9	
	10/90	19,0	15,5
	30/70	12,9	10,7
	50/50	12,7	10,3
Ацетатный буферный раствор	100/0	12,1	
	10/90	32,4	22,6
	30/70	20,6	15,9
	50/50	18,0	13,1
0,9% раствор NaCl	100/0	9,0	
	10/90	45,6	32,8
	30/70	29,0	22,3
	50/50	23,8	20,0

Таблица 7 – Значения начальных скоростей растворения керамических материалов в различных средах

Среда	Температура обработки образца, °С	Начальная скорость, ммоль/л*мин
0,1 М раствор HCl	900	4,9
	1000	4,5
	1100	4,2
Ацетатный буферный раствор	900	4,8
	1000	4,3
	1100	3,4
0,9% раствор NaCl	900	4,0
	1000	3,7
	1100	3,1

Исследование деградации образцов в среде трис-буферного физиологического раствора и модельного SBF раствора

Наименование образца	время, сутки	C(Ca)(SBF)мМ	C(Ca)(буфер) мМ*10 ⁻⁶
образец смеси ФК	0	2,51	0,32
	1	3,55	0,44
	4	1,15	0,50
	7	0,72	0,56
	14	0,16	1,78
	21	0,03	2,66
	28	0,02	4,92
композит ФК/Алг 50/50, T=400°C	0	2,51	0,32
	1	3,90	0,94
	4	1,37	1,34
	7	0,90	2,29
	14	0,49	2,85
	21	0,12	6,49
	28	0,06	9,66
композит ФК/хитозан 10/90, T=200°C	0	2,51	0,32
	1	3,27	1,00
	4	1,33	1,40
	7	0,82	2,16
	14	0,48	3,50
	21	0,34	5,65
	28	0,17	8,59
композит ФК/ГК 10/90, T=200°C	0	2,51	0,32
	1	3,12	0,78
	4	1,04	1,25
	7	0,54	2,12
	14	0,46	2,87
	21	0,21	5,35
	28	0,11	7,93
композит ФК/Алг-хитозан 10/90, T=25°C	0	2,51	0,32
	1	3,78	0,44
	4	0,89	0,50
	7	0,31	0,61
	14	0,19	2,69
	21	0,18	5,20

	28	0,10	7,24
композит ФК/Алг-ГК 50/50, T=200°C	0	2,51	0,32
	1	4,33	0,50
	4	0,84	0,57
	7	0,35	0,64
	14	0,19	5,37
	21	0,06	6,97
	28	0,03	11,75
кальций- фосфатная керамика, полученная при T=1100°C	0	2,51	0,32
	1	1,62	1,01
	4	1,16	1,60
	7	0,89	2,49
	14	0,48	4,15
	21	0,34	6,12
	28	0,22	8,17