

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

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

Официальные оппоненты: **Бойцова Татьяна Борисовна**, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», кафедра неорганической химии, заведующий кафедрой;

Федосеев Виктор Борисович, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук, лаборатория фотополимеризации и полимерных материалов, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, г. Томск

Защита состоится «02» апреля 2024 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 24.2.312.01, созданного на базе ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» по адресу: 420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, 68, зал заседаний Ученого совета (А-330).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и на сайте <https://www.kstu.ru/servlet/contentblob?id=483333>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного
совета, к.х.н., доцент



Николаева Екатерина Валерьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. В последние годы особое внимание исследователей обращено к созданию композиционных материалов и многофазных систем. Синтез композитов на основе фосфатов кальция (ФК), содержащих неорганическое вещество в матрице органического полимера, активно развивается учеными с позиции их широкого использования. Особый интерес вызывают предшественники (прекурсоры) биологических фосфатов кальция. Прекурсорами называют соединения фосфатов кальция, которые участвуют в ранней стадии минерализации, то есть являются центрами кристаллизации с последующим формированием гидроксиапатита (ГА) и далее в ГА с высокой степенью кристалличности, одним из наиболее перспективных таких материалов является октакальций фосфат (ОКФ).

Основными требованиями, которые предъявляются к биоактивным материалам (БАМ), являются относительно высокая скорость растворения (сопоставимая со скоростью образования новой костной ткани) и активное участие поверхности БАМ в биохимических реакциях, протекающих на границе имплантат/кость. Однако ФК не отвечают всем требованиям, предъявляемым к БАМ. С другой стороны, высокий потенциал применения в медицине имеют биополимеры, которые обладают широким спектром полезных для человека свойств и могут выполнять функцию эластичного каркаса. Поэтому актуальными являются поиски материала, физико-химические свойства которого легко варьировать.

В данной работе сделан выбор соединений для композиционных материалов на основе фосфатов кальция. В качестве матрицы предлагается использовать полисахариды – соединения, которые, благодаря своей низкой токсичности, биосовместимости и противовоспалительным свойствам, являются прекрасным источником для создания новых материалов с заданными физико-химическими характеристиками.

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 (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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность исследования, представлены наиболее значимые пути применения композиционных материалов, сформулированы цель и задачи, обозначена научная новизна работы.

Первая глава посвящена обзору литературы. В ней представлена общая информация о фосфатах кальция, их свойствах, способах получения и структуре. Представлена информация по различным биоматериалам, их классификации, требования к ним и методы оценки их биоактивности. Отдельная глава посвящена керамике и биоматериалам на основе фосфатов кальция и полимерам, применяемым в реконструктивной медицине. Приведен анализ текущего состояния области применения подобных композиционных материалов.

Вторая глава содержит описание методик синтеза кальцийсодержащих соединений, а также керамических и композиционных материалов на их основе, методик исследований и порядок расчета физико-химических величин.

Теоретический расчет возможности и условий образования фосфатов кальция в заданных условиях произведён в соответствии с алгоритмами, предложенными в ряде работ. Синтез смеси фосфатов кальция осуществлен путем осаждения из водного раствора в присутствии добавки ионов магния, при температуре 40°C, pH=6,5, времени кристаллизации 48 ч.

Для получения композиционных материалов в качестве биополимеров были использованы: 2% водный раствор альгината натрия, 2% раствор хитозана в 0,5% уксусной кислоте, 2% водный раствор высокомолекулярной гиалуроновой кислоты, альгинат-хитозановый ПЭК – смесь 1:1 2% водного раствора альгината натрия и 2% раствора хитозана в 0,5% уксусной кислоте, альгинат-гиалуроновый гель - смесь 1:1

2% водного раствора альгината натрия и 2% водного раствора высокомолекулярной гиалуроновой кислоты. В полученные гели/смеси вводили порошок в количестве 10, 30, 50 масс.% и подвергали интенсивному перемешиванию, пену помещали в тигель и высушивали при температуре 25°C, 200°C и 400°C.

Для получения керамических материалов порошок фосфатов кальция дезагрегировали в ацетоне в планетарной мельнице в течение 5 минут, в полученный порошок вводили пластификатор (парафин), полученную пасту перемешивали и сушили в течение часа. Затем пасту просеивали (размер сита 400 мкм), прессовали ($P=200-600$ МПа) и спекали при $T=900^\circ\text{C}$, 1000°C , 1100°C в течение 3 часов.

Определение концентрации ионов кальция проводили методом прямой потенциометрии (иономер И-160 МИ, ООО «Измерительная техника»), ионов магния – титриметрическим методом при совместном присутствии с ионами кальция с отделением фосфатов, фосфат-ионов – по методике спектрофотометрического определения по молибденовой сини на концентрационном фотоэлектрическом колориметре КФК-2 (ОАО «ЗОМЗ»).

Фазовый состав полученных образцов исследован с помощью РФА (дифрактометр D8 Advance, фирмы "Bruker"). ИК-спектры получали на спектрофотометре ФСМ 2202, Инфраспек, Россия.

Измерение удельной поверхности образцов по методу БЭТ ($S_{\text{БЭТ-N}_2}$) проводили на адсорбционном приборе Gemini 2380.

Изучение морфологии, определение формы частиц твердых фаз проводили методом оптической микроскопии (микроскоп серии XSP – 140), сканирующего электронного микроскопа TESCAN MIRA 3 LMN и растрового электронного микроскопа JEOL JSM-6610LV. Элементный анализ проводили на энергодисперсионном спектрометре IncaX-act 350.

Термогравиметрический анализ проводили путем последовательного нагрева образцов от 200 до 800°C с шагом в 200°C с последующим взвешиванием образцов.

Исследование резорбции полученных образцов проводилось путем их динамического растворения при постоянном перемешивании в растворе 0,9%-хлорида натрия ($\text{pH}\approx 7$), в ацетатном буфере ($\text{pH}=4,75$) и в растворе соляной кислоты ($\text{pH}=1$) при температуре 22°C. Математическую обработку всех данных осуществляли с использованием статистических программ Static2 и Statistica.10 из статистического пакета StatSoft.

Измерения динамической вязкости осуществлялись при помощи ротационного вискозиметра серии SMART (Fungilab). Пористость определяли, помещая образец в мерный цилиндр, содержащий известный объем этанола, и выдерживая в течение 30 минут. Для расчета геометрической и относительной плотности образцов после прессования и обжига измеряли их массу и линейные размеры.

Измерения прочности на изгиб 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.

Биологическую активность образцов как способность формировать на их поверхности кальций-фосфатный слой оценивали по методике [Т. Kokubo, Н. Takadama / *Biomaterials* 27 (2006) 2907–2915]. Изготовленные прессованием таблетки помещали в SBF раствор и трис-буфер. 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 методом прямой потенциометрии (иономер И-160 МИ, ООО «Измерительная техника»).

В третьей главе приведены результаты и обсуждения экспериментальных данных, полученных в ходе исследования. На первом этапе работы был произведен теоретический расчет возможности и условий образования фосфатов кальция. Для построения модели был взят раствор с начальными концентрациями ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} 50,0 мМ и 37,5 мМ соответственно, концентрацией добавки ионов Mg^{2+} 12,5 мМ. Расчеты проводились для разных значений pH в интервале 6,0-7,0. Электростатическое взаимодействие учитывалось с помощью ионной силы раствора.

Сравнение индексов пересыщения и условных произведений растворимости позволило установить, что в исследуемой области pH термодинамически вероятно образование следующих соединений: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, при этом наибольшую степень пересыщения имеет ГА.

На основе полученных данных был проведен лабораторный эксперимент, в результате которого методом РФА установлено, что полученный осадок представлен фазами октакальций фосфата, брушита и гидроксиапатита (рисунок 1), основным интенсивным линиям которых соответствуют углы 2θ : ОКФ – 11.4, 22.8; ГА – 25.9, 29.6, 31.8; брушита – 20.4, 47.3, 35.2. ИК-спектр полученного образца содержит полосы, характерные для фосфатных групп (рисунок 2): валентные ассиметричные колебания 1024 и 1154 cm^{-1} , характерные для связей O–P–O, а также пики 530, 574 cm^{-1} , соответствующие колебаниям 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.

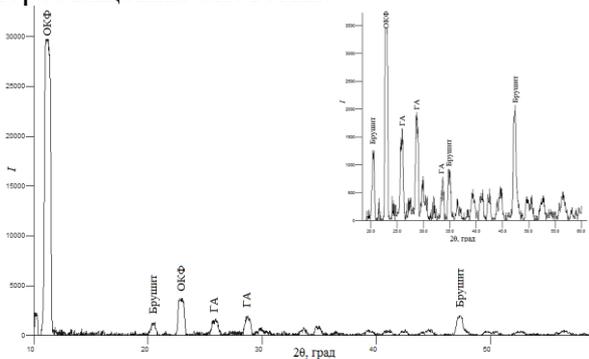


Рисунок 1 – Дифрактограмма смеси фосфатов кальция.

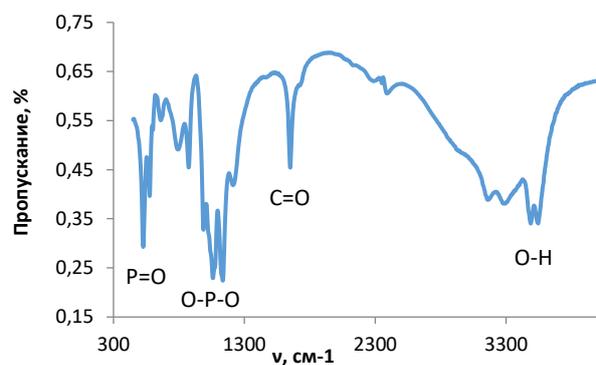


Рисунок 2 – ИК-спектр смеси фосфатов кальция.

Для изучения скорости растворения синтезированных образцов было проведено их растворение в 0,1 М соляной кислоте, ацетатном буферном растворе и 0,9% растворе NaCl. Установлено, что полученные зависимости соответствуют кинетике реакции первого порядка, поэтому в качестве количественной меры можно рассматривать начальную скорость растворения (рисунок 3). Отмечено, что наибольшая скорость растворения образцов наблюдается в среде ацетатного буферного раствора.

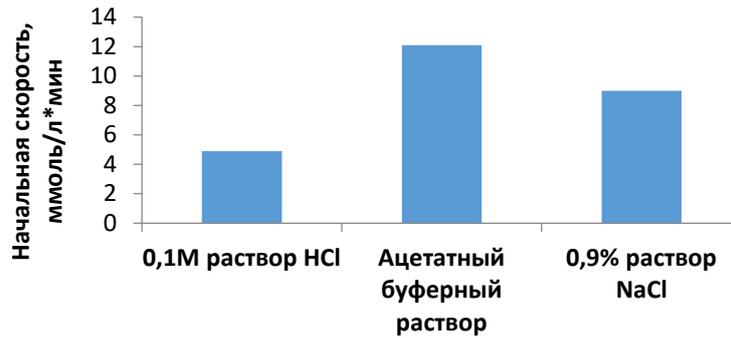


Рисунок 3 – Начальная скорость растворения смеси фосфатов кальция в различных средах.

На следующем этапе работы были получены композиционные материалы на основе биополимеров и смеси ФК.

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

Методом РФА установлено, что полученные материалы представлены фазами октакальций фосфата, брусита и гидроксиапатита (рисунок 4). А ИК-спектры образцов содержат весь набор полос, характерных для фосфатов кальция и альгината натрия (рисунок 5).

Из литературных данных известно, что альгиновые кислоты способны связывать двухвалентные катионы металлов, таких как Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} . Кроме того, взаимодействие с такими катионами приводит к быстрому связыванию друг с другом разных макромолекул полимера с образованием инотропных гелей.

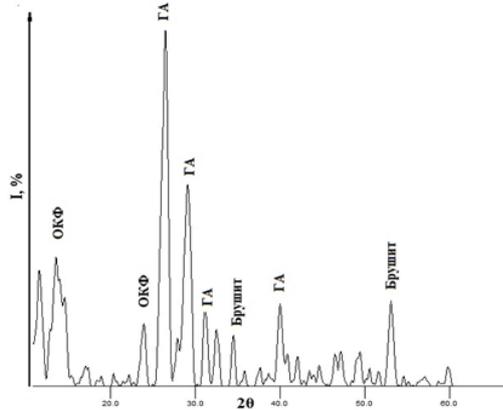


Рисунок 4 – Дифрактограмма композиционного материала на основе альгината натрия с соотношением наполнитель/матрица 20/80, $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

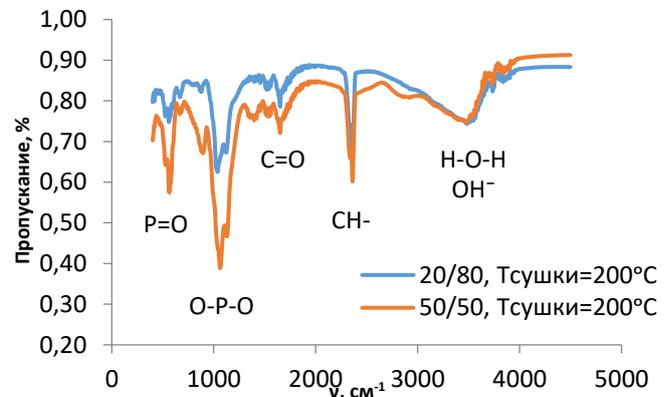


Рисунок 5 – ИК-спектры композиционных материалов на основе альгината натрия с соотношением наполнитель/матрица 20/80 и 50/50, $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

Для установления механизма взаимодействия альгината натрия с неорганическим наполнителем был проведен эксперимент: к гелю альгината натрия добавляли в количестве 0,5 и 1,0 %-масс. смеси фосфатов кальция (наполнителя) и измеряли при этом динамическую вязкость геля. При добавлении 1% наполнителя к гелю альгината натрия полимерная композиция сшивается в течение 3-4 минут.

Отмечено, что при уменьшении концентрации наполнителя до 0,5 %-масс., композиция плохо сшивается, гель остается текучим (таблица 1).

Таблица 1 – Значения динамической вязкости геля

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 труднорастворимой, при получении композита во время перемешивания частицы успевают равномерно распределиться во всем объеме полимера. А тот факт, что система остается текучей на начальном этапе, позволяет с легкостью придать композиту необходимую форму. В итоге поверхность полученных композитов выглядит как пористый матрикс, в котором равномерно распределена твердая фаза (рисунок 6).

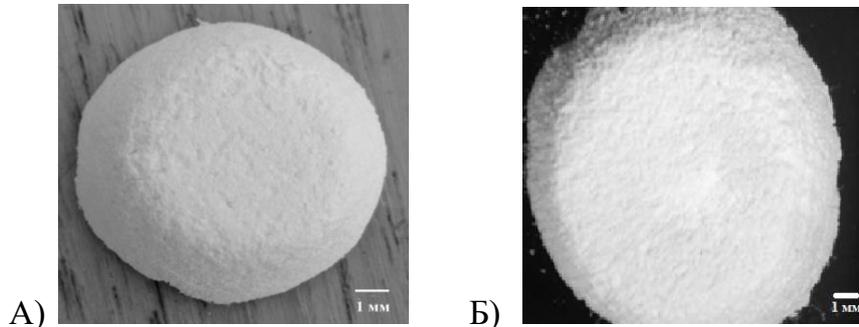


Рисунок 6 – Фотографии композиционного материала на основе альгината натрия с соотношением наполнитель/матрица 20/80 ув. х10 А) $T_{\text{сушки}}=25^{\circ}\text{C}$, Б) $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

А при более детальном рассмотрении частиц композита видно, что материал наполнителя полностью покрыт матрицей и частицы композита представлены в форме агломератов различной формы (рисунок 7).

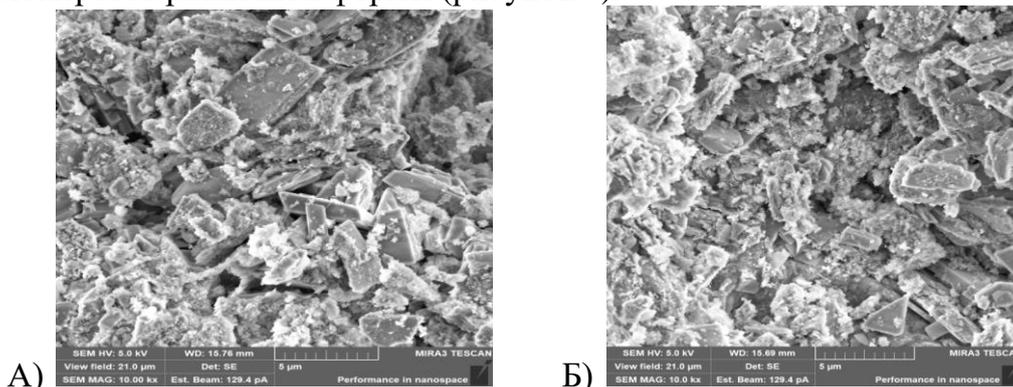


Рисунок 7 – Фотографии композиционного материала на основе альгината натрия с соотношением наполнитель/матрица А – 20/80, Б – 50/50, $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, характеризующегося соотношением наполнитель/матрица 20/80 и температурой сушки 25°C , изменяется 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 приближает удельную поверхность к значениям $37 \text{ м}^2/\text{г}$ - $33 \text{ м}^2/\text{г}$, что связано с уплотнением композиционных материалов.

При изучении скорости растворения образцов в различных средах установлено, что резорбируемость композитов выше, чем у соответствующего образца без биополимера, но при увеличении соотношения наполнитель/матрица и увеличении температуры сушки композита резорбируемость снижается (рисунок 8).

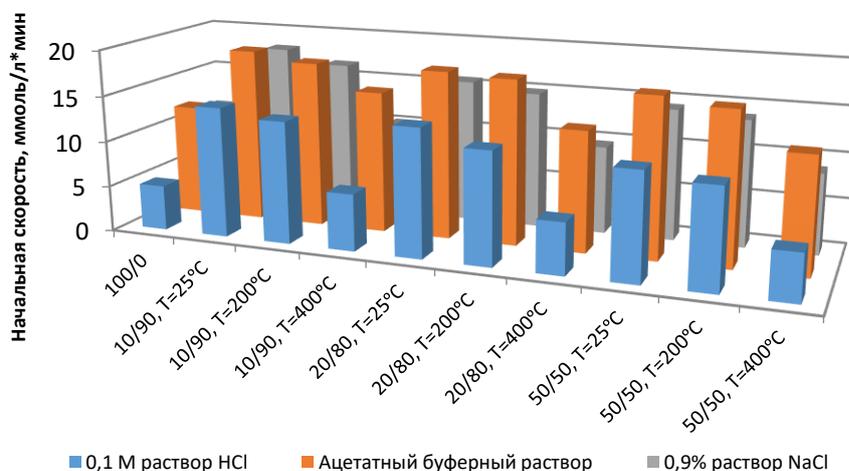


Рисунок 8 – Начальная скорость растворения композиционных материалов на основе альгината натрия в различных средах.

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. Установлено, что синтезированные композиционные материалы хорошо держат форму сосудов, в которых проходила сушка. Поверхность полученных композитов выглядит как пористый матрикс, в котором равномерно распределена твердая фаза (рисунок 9).

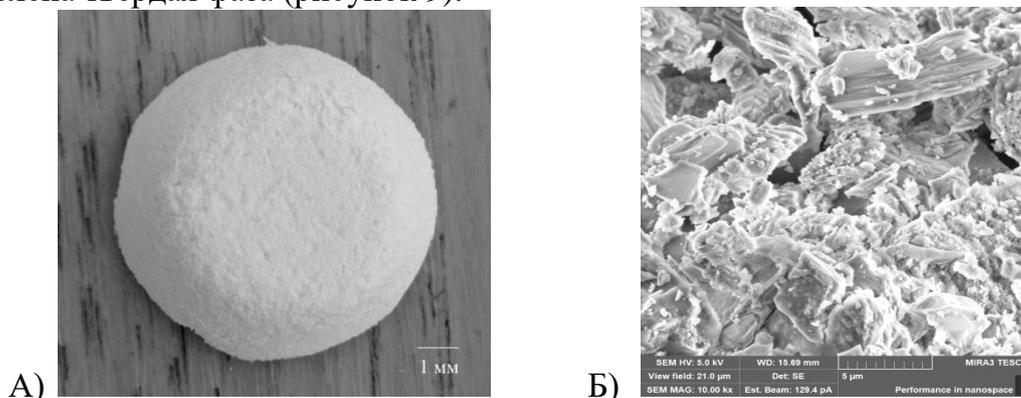


Рисунок 9 – Фотографии композиционного материала на основе хитозана с соотношением наполнитель/матрица 10/90, $T_{\text{сушки}}=25^{\circ}\text{C}$.

Рентгенофазовый анализ образцов показал, что полученные материалы представлены фазами октакальций фосфата, брушита и гидроксиапатита (рисунок 10).

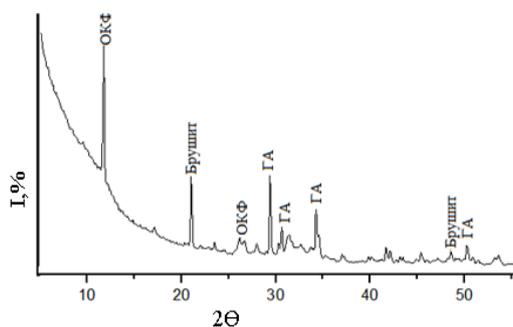


Рисунок 10 – Дифрактограмма композиционного материала на основе хитозана с соотношением наполнитель/матрица 50/50, $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

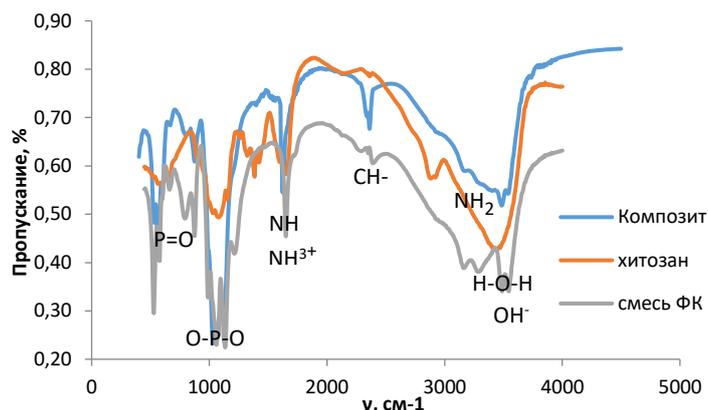


Рисунок 11 – ИК-спектры хитозана, смеси ФК и композиционного материала на основе хитозана с соотношением наполнитель/матрица 50/50, $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

На рисунке 11 представлены для сравнения ИК-спектры хитозана и смеси ФК, а также ИК-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 O–P–O при 1030 и 1133cm^{-1} , а так же пик 560cm^{-1} соответствующий колебаниям P=O в PO_4^{3-} ; и полосы характерные для спектра хитозана: колебания CH- группы – 2364cm^{-1} , симметричные и плоские валентные колебания NH_2 и NH_3^+ при 3160 и 1624cm^{-1} соответственно. По смещению и изменению положения полос поглощения спектра композита, по сравнению с полосами компонентов, входящих в его состав, можно судить о характере взаимодействия в данной системе. Так, например, для исследуемых образцов можно отметить следующие особенности: смещение полосы колебаний N-H от 1660cm^{-1} в хитозане, что характерно для NH_2 – группы, до 1620cm^{-1} в композите, характерной для -NH. Появление более разрешенного пика CH-группы при 2365cm^{-1} , а также наличие пика P–O при 842cm^{-1} , характерного для фосфорилированного хитозана. Полученные данные свидетельствуют о том, что процесс фосфорилирования является наиболее вероятным механизмом взаимодействия фосфатов кальция и хитозана.

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, характеризующегося соотношением наполнитель/матрица 30/70, изменяется по сравнению с порошковым материалом от $23\text{m}^2/\text{г}$ до $21\text{m}^2/\text{г}$ при температуре сушки 25°C и $6\text{m}^2/\text{г}$ при 200°C , однако, при увеличении наполнителя до 50% удельная поверхность приближается к значению $24\text{m}^2/\text{г}$ при температуре сушки 25°C .

При изучении скорости растворения образцов в различных средах установлено, что резорбируемость полученных композитов выше, чем у соответствующего образца без биополимера, однако она снижается при увеличении температуры сушки композита и возрастает при увеличении соотношения наполнитель/матрица, но для раствора соляной кислоты наблюдаются обратные зависимости (рисунок 12).

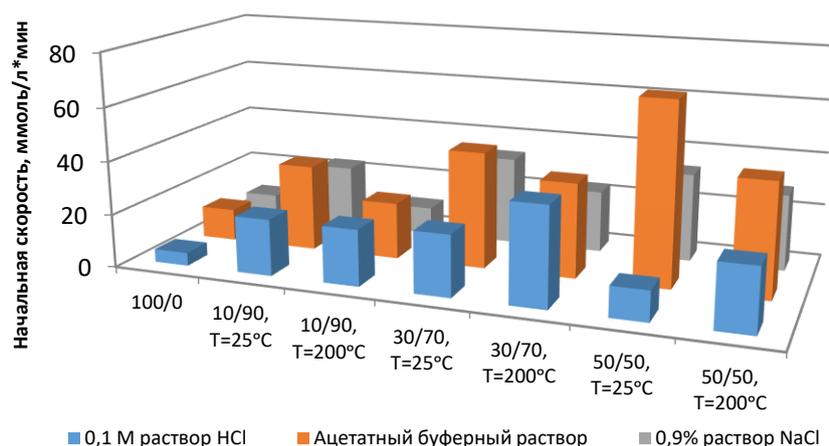


Рисунок 12 – Начальная скорость растворения композиционных материалов на основе хитозана в различных средах.

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

Далее был получен композиционный материал на основе смеси ФК и ГК. Методом РФА установлено, что фазовый состав композиционного материала представлен фазами ГА, ОКФ и брусита (рисунок 13).

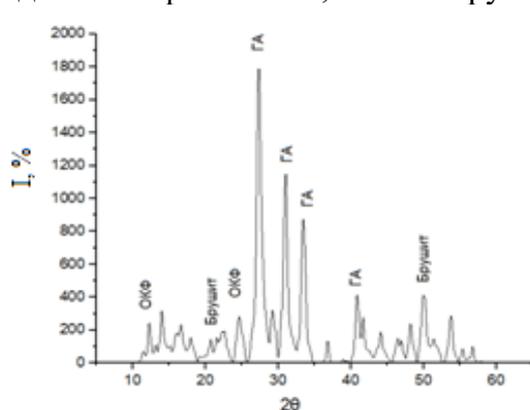


Рисунок 13 – Дифрактограмма композиционного материала на основе ГК с соотношением наполнитель/матрица 10/90, $T_{\text{сушки}}=25^{\circ}\text{C}$.

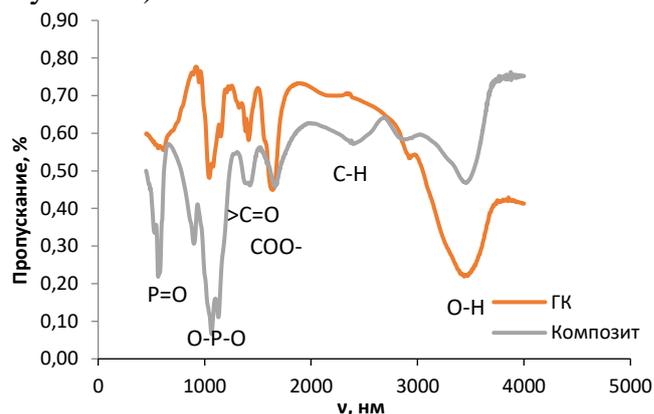


Рисунок 14 – ИК-спектры композиционного материала на основе ГК с соотношением наполнитель/матрица 10/90, $T_{\text{сушки}}=25^{\circ}\text{C}$ и ГК.

Методом ИК-спектроскопии установлено, что полученные композиционные материалы содержат полосы, характерные как для фосфатов кальция, так и для гиалуроновой кислоты (рисунок 14). 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 $1060\text{--}1140\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям $\text{O}-\text{P}-\text{O}$. Также обнаружены валентные колебания характерные для карбоксилат ионов при 1437 и 1668 см^{-1} , колебания $\text{C}-\text{H}$ группы при 2380 см^{-1} . Наблюдаются деформационные колебания $\text{H}-\text{O}-\text{H}$ при 1642 см^{-1} и валентные колебания $\text{O}-\text{H}$ в области $3100\text{--}3600\text{ см}^{-1}$ в H_2O . 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+} .

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, содержащего 10% наполнителя и высушенного при комнатной температуре, изменяется по сравнению с порошковым материалом от 23 м²/г до 26 м²/г, при этом увеличение наполнителя в композите до 50% уменьшает удельную поверхность до 15-16 м²/г.

При изучении скорости растворения образцов установлено, что их биоактивность выше, чем у соответствующего образца без биополимера. Но скорости растворения композитов снижаются при увеличении температуры сушки композита и увеличении соотношения наполнитель/матрица, при этом максимальную начальную скорость растворения образцы имеют в изотоническом растворе, при значениях рН, близких к физиологическим (рисунок 15).

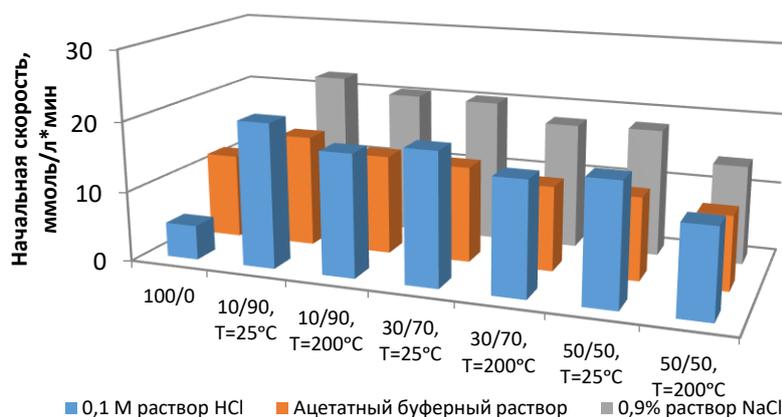


Рисунок 15 – Начальная скорость растворения композиционных материалов на основе ГК в различных средах.

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

Известно, что альгинат натрия вступает в полиэлектролитную реакцию с хитозаном, образование комплекса происходит по механизму электростатического взаимодействия между противоположно заряженными функциональными группами полиэлектролитов. Об этом свидетельствует снижение гидродинамических свойств альгината натрия при добавлении геля хитозана (таблица 2). 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 2 – Значения динамической вязкости гелей

Матрица	Динамическая вязкость матрицы, мПа*с	Динамическая вязкость матрицы в присутствии 0,5% наполнителя, мПа*с	Динамическая вязкость матрицы в присутствии 1,0% наполнителя, мПа*с
Альгинат натрия	5992,5	7580,0	11805,5
Хитозан	3057,5	3508,0	3818,0
ПЭК	4332,0	5716,0	7481,5

Результаты РФА свидетельствуют о том, что полученные материалы представлены смесью фаз ОКФ, брушита и ГА (рисунок 16).

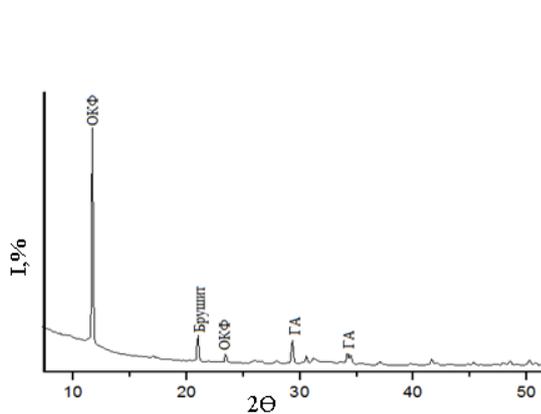


Рисунок 16 – Дифрактограммы композиционных материалов на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан с соотношением наполнитель/матрица 50/50, $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

Методом ИК-спектроскопии установили, что все композиционные материалы на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан содержат полосы, характерные для фосфатов кальция и полиэлектролитов (рисунок 17).

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, характеризующегося соотношением наполнитель/матрица 30/70, изменяется 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 от 18 до $27 \text{ м}^2/\text{г}$.

При изучении скорости растворения образцов в различных средах установлено, что резорбируемость полученных композитов выше, чем у образца без биополимера. Установлено, что при росте соотношения наполнитель/матрица и температуры сушки композита скорость его растворения возрастает, что связано с увеличением пористости материала (рисунок 18).

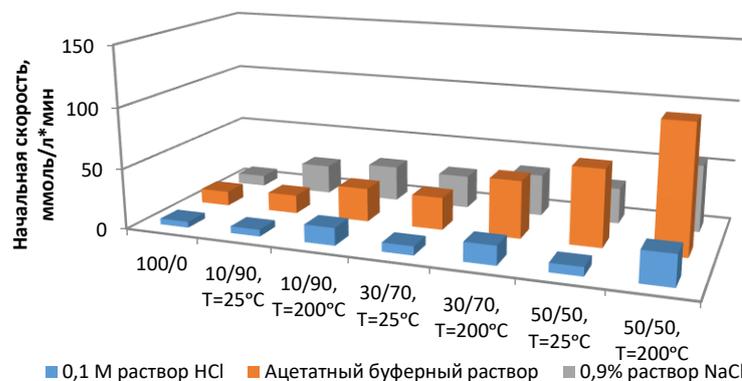


Рисунок 18 – Начальная скорость растворения композиционных материалов на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан в различных средах.

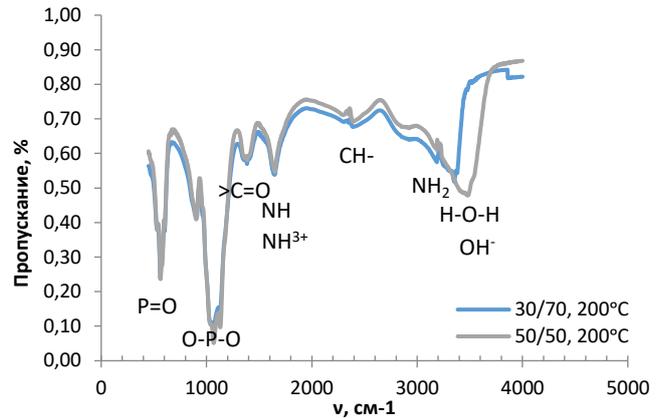


Рисунок 17 – ИК-спектры композиционного материала на основе ПЭК альгинат натрия-хитозан с соотношением наполнитель/матрица 30/70 и 50/50 $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

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

В исследованиях ряда авторов показано, что гиалуруновая 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 согласуются с данными утверждениями. Во-первых, на построенной диаграмме «состав-свойство» для 2% растворов полисахаридов (рисунок 19) наблюдается незначительное положительное отклонение вязкости от аддитивных величин, которое свидетельствует о наличии межмолекулярного взаимодействия между полимерами, однако такого взаимодействия недостаточно для образования интерполиэлектролитного комплекса.

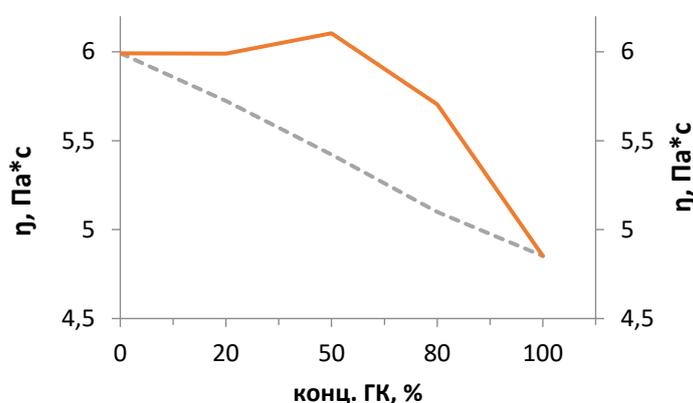


Рисунок 19 – Зависимость динамической вязкости от концентрации ГК в смеси альгинат натрия-ГК.

Во-вторых, при добавлении к полученной смеси полимеров фосфатов кальция наблюдается потеря текучести полимерной системы (таблица 3). 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 3 – Значения динамической вязкости гелей

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
Гиалуруновая 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 композиционные материалы содержат полосы, характерные для фосфатов кальция, гиалуруновой кислоты и альгината натрия (рисунок 20).

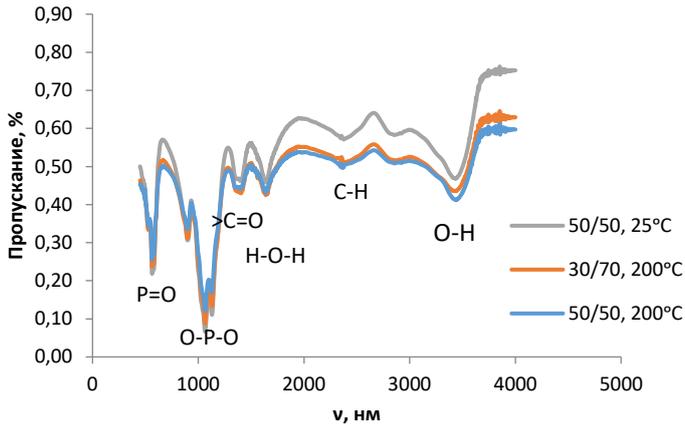


Рисунок 20 – ИК-спектры композиционных материалов на основе смешанного гидрогеля альгинат натрия-ГК с соотношением наполнитель/матрица 50/50 и $T_{\text{сушки}}=25^{\circ}\text{C}$, 30/70 и $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$, 50/50 и $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

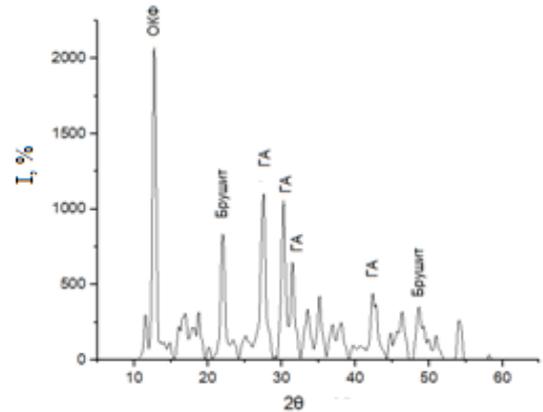


Рисунок 21 – Дифрактограмма композиционного материала на основе смешанного гидрогеля альгинат натрия-ГК с соотношением наполнитель/матрица 10/90, $T_{\text{сушки}}=200^{\circ}\text{C}$.

Рентгенофазовый анализ установил в композиционных материалах наличие фаз ГА, ОКФ и брушита (рисунок 21).

Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, характеризующегося соотношением наполнитель/матрица 10/90, изменяется по сравнению с порошковым материалом от $23 \text{ м}^2/\text{г}$ до $33 \text{ м}^2/\text{г}$, при этом рост температуры сушки образца от 25 до 200°C и увеличение наполнителя приближает удельную поверхность материалов к $16\text{-}17 \text{ м}^2/\text{г}$.

При изучении скорости растворения образцов в различных средах установлено, 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 рН, близких к физиологическим, при этом начальная скорость растворения композитов выше, чем у смеси ФК (рисунок 22).

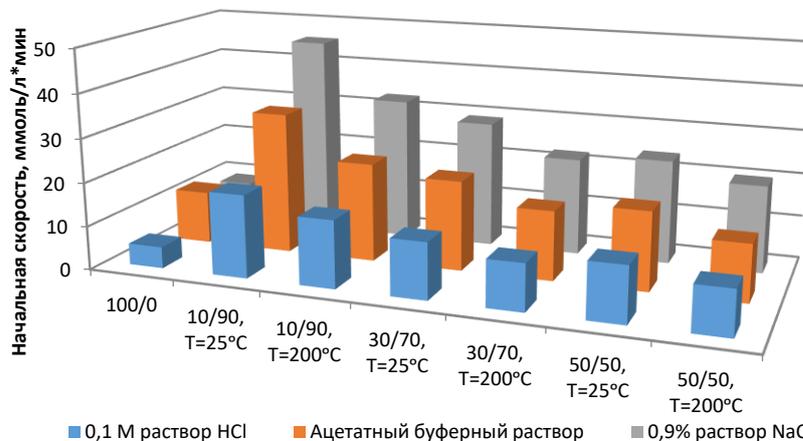


Рисунок 22 – Начальная скорость растворения композиционных материалов на основе смешанного геля альгинат натрия-ГК в различных средах.

6. Метод получения плотной керамики на основе смеси фосфатов кальция.

Плотную керамику получали одноосным прессованием и спеканием при температуре 900, 1000 и 1100°C в течение 3 часов (рисунок 23).



Рисунок 23 – Фотография керамического материала, полученного при температуре спекания 900°C, ув. x10.

Все образцы представлены фазами ТКФ и ПФК интенсивным линиям, которых соответствуют углы 2Θ (рисунок 24): ПФК – 27.0; 28.6; 31.8; 33.2; 47.7; 53.8; ТКФ – 30.5; 35.2. ИК-спектры полученных образцов (рисунок 25) содержат набор полос, характерных для ФК.

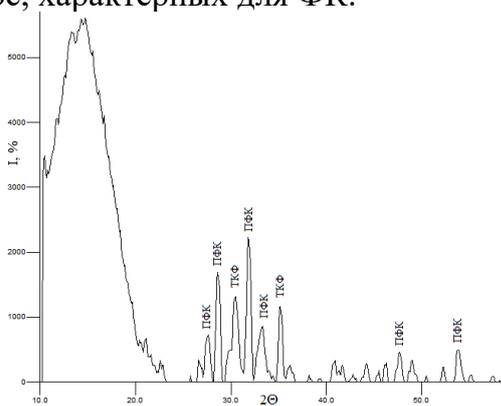


Рисунок 24 – Дифрактограмма керамического материала, полученного при температуре спекания 900°C.

При определении физико-механических свойств образцов установлено, что при повышении температуры увеличивается плотность полученной керамики, что обусловлено уменьшением количества крупных пор. А наибольшую прочность имеет образец, полученный при температуре спекания 1100°C, что обусловлено изначальной плотной укладкой образца и высокой температурой спекания (таблица 4).

Таблица 4 – Текстульные характеристики полученных образцов

Температура спекания образца, °C	Плотность, %	Удельная поверхность, м ² /г	Пористость, %	Прочность на изгиб, МПа
900	76	5,5	6,8	19
1000	81	4,4	4,5	23
1100	88	3,8	1,9	28

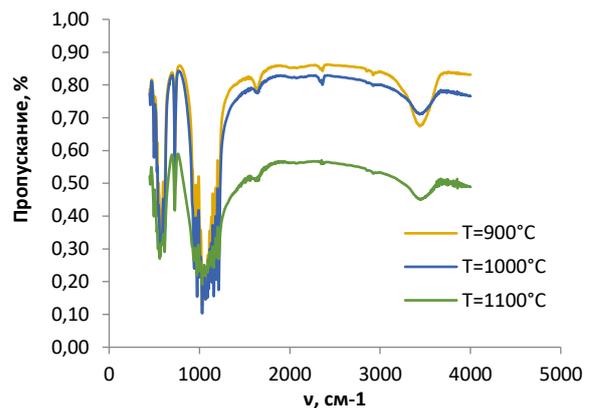


Рисунок 25 – ИК-спектры керамических материалов, полученных при варьировании температуры спекания.

На следующем этапе исследования было проведено определение скорости растворения образцов в 0,1 М растворе HCl, ацетатном буферном растворе и 0,9% растворе NaCl. Из полученных данных (рисунок 26) 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 рН среды растворения к нейтральным значениям снижается.

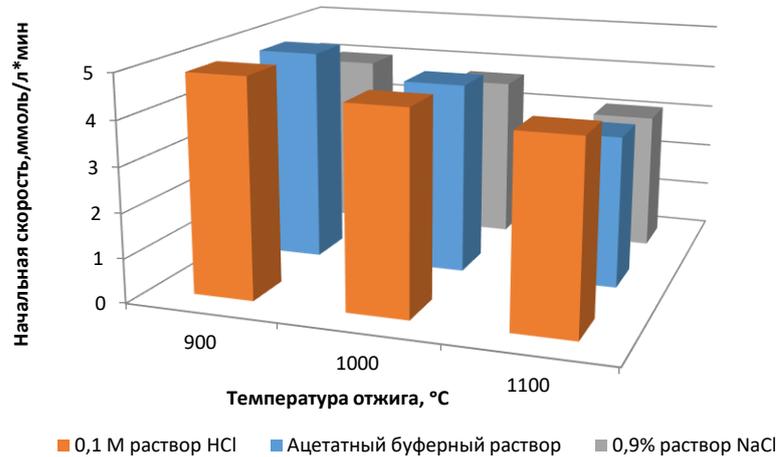
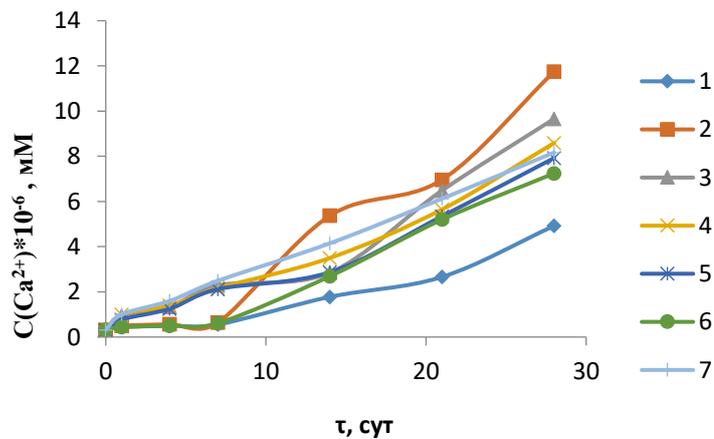


Рисунок 26 – Начальная скорость растворения керамических материалов в различных средах.

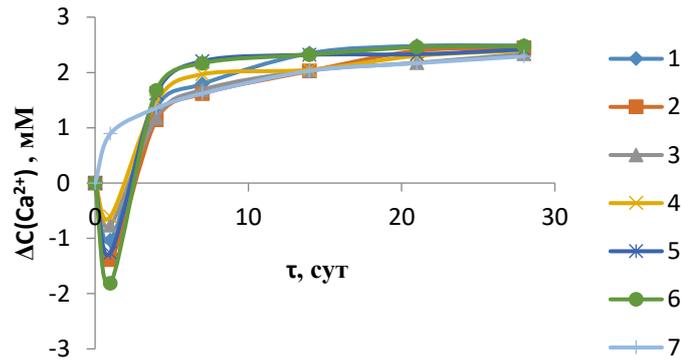
7. Исследование деградации образцов в среде трис-буферного физиологического раствора и модельного SBF раствора.

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

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 27).



А)



Б)

Рисунок 27 – А – Кинетические кривые растворения композиционных материалов в трис-буфере; Б – Кинетические кривые накопления ионов кальция на поверхности композитов из SBF раствора (1 – образец смеси ФК; 2 – композит ФК/Алг, 50/50, $T=400\text{ }^{\circ}\text{C}$; 3 – композит ФК/Хит, 10/90, $T=200\text{ }^{\circ}\text{C}$; 4 – композит ФК/ГК, 10/90, $T=200\text{ }^{\circ}\text{C}$; 5 – композит ФК/Алг-Хит, 10/90, $T=25\text{ }^{\circ}\text{C}$; 6 – композит ФК/Алг-ГК, 50/50, $T=200\text{ }^{\circ}\text{C}$; 7 – кальций фосфатная керамика, полученная при $T=1100\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Анализ кинетических кривых показывает (рисунок 27), 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. При этом в среде трис-буфера наблюдается постепенный переход ионов кальция с поверхности материала в раствор на протяжении всего эксперимента.

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.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1) Голованова, О. А. Направленный синтез октакальциевого фосфата и изучение его свойств / О. А. Голованова, А. А. Цыганова, Е. С. Чиканова // Физика и химия стекла. – 2016. – Т.42. – № 6. – С. 798-806.

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

3) 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.

4) 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.

5) 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(121). – С. 117–121.

6) Цыганова, А. А. Физико-химические свойства композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и гиалуроновой кислоты / А. А. Цыганова, О. А. Голованова // Журнал Сибирского федерального университета. Химия. – 2023. – Т. 16. – № 4. – С. 608–617.

7) 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.

Объекты интеллектуальной собственности:

8) Патент 2725882, РФ, МПК А61L 27/00 (2006.01), А61L 27/12 (2006.01), А61L 27/32 (2006.01), С04В 35/447 (2006.01), С01В 25/32 (2006.01). Композиционный материал, содержащий альгинат натрия и смеси фосфатов кальция, способ получения композиционного материала / Голованова О. А., Цыганова А. А.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского» – № 2019114101, заявл. 06.05.2019. опубл. 07.07.2020. Бюл. № 19.

9) Патент 2765546, РФ, МПК А61L 27/00 (2006.01), А61L 27/12 (2006.01), А61L 27/20 (2006.01), А61L 27/46 (2006.01), С08L 5/04 (2006.01), С04В 35/447 (2006.01) С01В 25/32 (2006.01). Композиционный материал для заполнения костных дефектов, содержащий альгинат-хитозановый полиэлектролитный комплекс / Голованова О. А., Цыганова А. А.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского» – № 2020126378, заявл. 05.08.2020. опубл. 02.07.2022. Бюл. № 4.

Тезисы докладов и материалы конференций:

10) Цыганова, А. А. Влияние органических и неорганических добавок на процесс кристаллизации октакальций фосфата / А. А. Цыганова, Е. С. Чиканова // X Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Крестовские чтения). Тезисы докладов. – Иваново. – 2015. – С. 183–184.

11) Цыганова, А. А. Влияние органических и неорганических добавок на процесс кристаллизации октакальций фосфата / А. А. Цыганова, Е. С. Чиканова // Школа-конференция молодых учёных «Неорганические соединения и функциональные материалы» ICFM-2015. Программа и тезисы докладов. – Новосибирск. – 2015. – С. 132.

12) Цыганова, А. А. Роль органических и неорганических примесей при кристаллизации октакальций фосфата / А. А. Цыганова // Молодежь третьего тысячелетия. Сборник научных статей. – Омск. – 2016. – С. 17–20.

13) Цыганова, А. А. Термодинамическое и экспериментальное моделирование процесса кристаллизации октакальций фосфата / А. А. Цыганова, Е. С. Чиканова // IX Международная научная конференция «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы будущего». Тезисы докладов. – Иваново. – 2016. – С. 35.

14) Голованова О. А. Действие органических и неорганических добавок на кристаллизацию октакальций фосфата из системы $\text{CaCl}_2\text{-Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaOH}$ / О. А. Голованова, А.А. Цыганова, Е. С. Чиканова // Химия под знаком СИГМА:

исследования, инновации, технологии: тезисы докладов V Всероссийской научной молодежной школы-конференции. – Омск. – 2016. – С. 351–352.

15) Цыганова, А. А. Влияние органических добавок на кристаллизацию фосфатов кальция / А. А. Цыганова // IV Школа-конференция «Неорганические соединения и функциональные материалы (ICFM-2017)». Программа и тезисы докладов. – Новосибирск. – 2017. – С. 116.

16) Цыганова, А. А. Влияние белка-альбумина на кристаллизацию в системе $\text{CaCl}_2\text{--Na}_2\text{HPO}_4\text{--Альбумин--H}_2\text{O}$ / А. А. Цыганова // Омские научные чтения: материалы Второй Всероссийской научной конференции. – Омск. – 2018. – С. 834–837.

17) Цыганова, А. А. Получение и изучение свойств композиционного материала на основе фосфатов кальция и альгината натрия / А. А. Цыганова // X Международная научная конференция «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения». Тезисы докладов. – Суздаль. – 2018. – С.384–385.

18) Цыганова, А. А. Синтез композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и хитозана / А. А. Цыганова, А. Н. Еловский // VII Региональная конференция магистрантов, аспирантов и молодых ученых по физике, математике и химии. Сборник статей. – Омск. – 2019. – С. 186-189.

19) Цыганова, А. А. Сравнительная характеристика композиционных материалов на основе смеси фосфатов кальция и полисахаридов / А. А. Цыганова, А. Н. Еловский // «Химическая термодинамика и кинетика». Сборник материалов Десятой Международной научной конференции. – Великий Новгород. – 2020. – С. 262–264.

20) Голованова, О. А. Композиционный материал на основе смеси фосфатов кальция и ПЭК / О. А. Голованова, А. А. Цыганова // 2-ая научно-практическая конференция ученых России и Хорватии в Дубровнике. Сборник тезисов докладов. – Москва–Дубровник. – 2020. – С. 37.

21) Цыганова, А. А. Физико-химические свойства материалов на основе смеси фосфатов кальция и полисахаридов / А. А. Цыганова, О. А. Голованова // Теоретическая и экспериментальная химия: материалы VII Международная научно-практическая конференция, посвященная 50-летию химического факультета и 100-летию Первого декана проф. Р.Г. Омаровой. – Караганда. – 2023. – С. 349–351.

22) Цыганова, А. А. Синтез композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и гиалуроновой кислоты / А. А. Цыганова, О. А. Голованова // Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии. VII Всероссийская научная молодёжная школа-конференция. Сборник тезисов докладов. – Омск. – 2023. – С. 119–120.

Благодарность. Автор выражает искреннюю признательность и благодарность научному руководителю Головановой Ольге Александровне за помощь на всех этапах выполнения диссертации. А также огромную благодарность всем тем, кто принял участие в подготовке, представлении и обсуждении диссертации.