На правах рукописи

Jacon -

ЗАЙЦ АЛЬБЕРТ ВИКТОРОВИЧ

БИОМИМЕТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И СВОЙСТВА КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩЕГО ГИДРОКСИЛАПАТИТА

02.00.04 – Физическая химия (химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Нижний Новгород 2019

Работа выполнена в федер	оальном государственном бюджетном образовательном			
«Омский государ	ственный университет им Ф.М. Достоевского»			
Научный руководитель:	доктор геолого-минералогических наук, профессор Голованова Ольга Александровна			
Официальные оппоненты:	Князев Александр Владимирович доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», декан химического факультета			
	Трубянов Максим Михайлович кандидат технических наук, ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева», старший научный сотрудник кафедры «Нанотехнологии и биотехнологии»			
Ведущая организация:	ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск			

Защита состоится «16» мая 2019 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.165.06 при Нижегородском государственном техническом университете им. Р.Е. Алексеева по адресу: 603950, г. Нижний Новгород, ул. Минина, д. 24.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородского государственного технического университета им. Р.Е. Алексеева и на сайте университета: https://www.nntu.ru/structure/view/podrazdeleniya/fpsvk/obyavleniya-o-zashhitah

Автореферат разослан «9» апреля 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Copord

Соколова Т.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

В современном мире рынок биоматериалов имеет емкость ~40 млрд евро, предполагаемый годовой прирост составляет 7-12 %, требуемые объемы для удовлетворения спроса в материалах оцениваются на уровне десятков тонн. Вместе с тем, ежегодно наблюдается увеличение числа больных, нуждающихся в операции по восстановлению целостности кости. К 2020 году планируется увеличить долю отечественных медицинских изделий с 30 до 40 %.

Известно, что биоматериалы должны обладать рядом химических, механических, а также биологических свойств. Так, к химическим относят отсутствие побочных реакций с тканями и межтканевыми жидкостями, коррозионная устойчивость; важнейшими механическими характеристиками являются прочность, трещиностойкость, сопротивление замедленному разрушению, износостойкость; а к биологическим свойствам относят отсутствие реакций со стороны иммунной системы, срастание с костной тканью, стимулирование остеосинтеза. Главным недостатком биоинертных материалов является малое время их эксплуатации ввиду экранирования механических нагрузок, часто приводящих к резорбции костной ткани, прилегающей к имплантату, и к утрате последнего. Тем не менее, на данный момент подобные материалы не имеют альтернативы как заменители, например, тазобедренного сустава.

Основные представители биоактивных материалов относятся к веществам на основе гидроксилапатита (ГА) – Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂. Главным преимуществом ГА является то, что это соединение представляет собой минеральный аналог костной ткани и на современном этапе развития науки рассматривается как более перспективный материал для замещения костных дефектов. Главным недостатком ГА можно назвать невысокие показатели механических характеристик, не позволяющие создавать крупные нагружаемые имплантаты. Для устранения данного недостатка разрабатываются методики по созданию композитных материалов, таких как титан-кальций фосфатное покрытие.

В современных исследованиях по данному направлению все больше внимания уделяется созданию модифицированного гидроксилапатита в полимерной матрице. Данный факт обусловлен тем, что полимерный матрикс играет важную роль в процессе удерживания структуры гидроксилапатита при высоких нагрузках и динамических ударах. Необходимость модифицирующей добавки объясняется разнообразным применением ГА в зависимости от целей и задач. Так, для наилучшего сращивания костей целесообразно применять в качестве допанта для ГА кремний, так как он участвует в процессе роста и перестройки хрящевой ткани. При введении кремния в биоматериалы наблюдается повышение синтеза коллагеновых волокон ввиду увеличения их дифференциации и пролиферативной активности остеобластов. Также содержание кремния в составе материалов на основе ГА улучшает усвоение кальция, который необходим для формирования кости, а на начальных этапах процесса минерализации кости наблюдается возрастание содержания кремния, что объясняется его важной ролью в процессе роста и перестройки костной и хрящевой ткани. На этапах формирования гидроксилапатита количество кремния снижается, в «зрелой» кости его содержание не превышает 1 масс. %.

Известно, что главными составляющими костной ткани являются коллаген типа I (~20 %), минеральная фаза (~60 %), вода (~9 %), неколлагеновые белки (~3 %), остаток – полисахариды и липиды. Органическая часть костной ткани представлена волокнами коллагена и белками, такими как остеокальцин, остеонектин, фибронектин. Желатин является природным полимером, образующимся при гидролизе коллагена. В отличие от последнего он более стабилен и проявляет меньшую патогенность, вследствие чего может быть эффективно использован в качестве органической матрицы биоматериалов

на основе фосфатов кальция. Желатин содержит биологически активные функциональные группы аминокислот и является перспективным материалом для регенерации костной ткани, в том числе в комбинации с гидроксилапатитом. Поэтому исследование свойств гидроксилапатита, синтезированного в матрице желатина (ГАЖ) в условиях, приближенных к физиологическим, представляет собой перспективную и актуальную физико-химическую задачу

Цель работы – установление закономерностей изменения физико-химических свойств, фазового состава кремнийсодержащего гидроксилапатита в желатиновой матрице, синтезированного из раствора биомиметическим методом, от параметров модельного раствора, имитирующего внеклеточную жидкость человека (simulated body fluid, SBF).

Задачи исследования

1. Определить влияние природы Si-aгентов, условий кристаллизации на состав, структуру и свойства сформировавшегося фосфата кальция (ФК) из раствора SBF при варьировании концентрации и природы добавки.

2. Предложить условия получения твердого композита на основе Si-ГA, ГАЖ, Si-ГAЖ из модельного раствора SBF.

3. Исследовать термическую стабильность и биоактивность полученных материалов. Провести анализ процессов деструкции и установить кинетические закономерности растворения образцов Si-ГA, ГAЖ и биокомпозитов на их основе.

4. Изучить возможность получения биокомпозитных покрытий на основе Si-ГA, ГАЖ и Si-ГАЖ на сплавах титана BT1-0. Определить оптимальные условия физикохимической обработки используемых сплавов. Выявить покрытие, обладающее лучшими адгезионными и биоактивными свойствами.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Рекомендованы новые способы получения кремнийсодержащего гидроксилапатита в зависимости от физико-химических условий синтеза. Установлены строение и свойства Si-ГА ГАЖ, Si-ГАЖ, полученных из модельного раствора SBF. Выявлено влияние природы кремниевого агента – силиката натрия и тетраэтилсиликата – на процессы растворения модифицированного гидроксилапатита в различных модельных средах и при варьировании условий эксперимента. Получены новые данные по формированию образцов Si-ГА в желатиновой матрице. Установлены процессы термодеструкции и кинетика растворения (биоактивность) образцов Si-ГА, ГАЖ, Si-ГАЖ. Предложен новый способ получения биомиметических покрытий «биокомпозит-металл» на поверхности титанового сплава BT1-0 с различными способами обработки (шлифование; травление в растворе смеси плавиковой и азотной кислот; перфорацией поверхности; без обработки поверхности; обработанные мощным ионным пучком). Оценены адгезионные процессы, в результате которых выбраны модельные растворы с оптимальным соотношением энергии адгезии и когезии. Определена биоактивность материалов в растворах, имитирующих физиологические условия организма человека.

Практическая значимость

Полученные в работе данные могут быть использованы для контроля процессов роста и перестройки костной и хрящевой ткани для постановки методики получения Si-ГА (патент 2580728), композитов на основе Si-ГАЖ (патент 2626604). Результаты данного исследования рекомендуются для получения керамических материалов для медицины, а именно: для использования в ортопедии, стоматологии, реконструктивновосстановительной хирургии, травматологии и для разработки новых форм медицинских препаратов, способствующих адресной доставке лекарственных средств при лечении больных, страдающих остеопорозом.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты процессов осаждения кремнийсодержащего гидроксилапатита при варьировании концентрации и природы кремниевого агента в системе, имитирующей внеклеточную жидкость человека.

2. Условия получения биоматериалов на основе ГА и желатина. Взаимосвязь химической активности синтезированных образцов с составом и условиями проведения биомиметического синтеза.

3. Данные термических эффектов образцов и фазовых переходов; закономерности биоактивности образцов, содержащих Si-ГA, ГAЖ, в зависимости от природы и степени замещения модифицирующей добавки.

4. Параметры получения биоактивных Si-ГA, ГAЖ, Si-ГAЖ покрытий на титановых подложках и их физико-химические свойства в зависимости от условий обработки поверхности титанового сплава и состава модельного раствора.

Достоверность и надежность

Результаты получены с применением отработанных методик расчетов, современных комплексов взаимодополняющих физико-химических исследований, воспроизводимостью результатов повторных экспериментов, проведением статистической обработки данных, а также в согласии с имеющимися литературными данными.

Апробация работы на конференциях

Результаты работы представлены на следующих научных конференциях: Школа – конференция молодых ученых, посвященная памяти профессора С.В. Земскова «Неорганические соединения и функциональные материалы» (Новосибирск, 2013, 2015); Международная научная конференция «Методы исследования состава структуры функциональных материалов» (Новосибирск, 2013); Всероссийская научная конференция

«Химия под знаком сигма: исследования, инновации, технологии» (Омск, 2014, 2017); V Международная конференция «Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства» (Омск, 2015, 2017); Международная конференция «Кинетика и механизм кристаллизации» (Иваново, 2016, 2018); XII Международная конференция «Радиационно-термические эффекты и процессы в неорганических материалах» (Ялта, 2016); Международный симпозиум «Биокостные взаимодействия в природных и антропогенных системах» (Санкт-Петербург, 2014, 2018); II Всероссийская научная конференция «Омские научные чтения-2018» (Омск, 2018).

Публикации

По результатам проведенных исследований опубликовано 17 работ, в том числе 5 статей в журналах из перечня Web of Since и Scopus, 4 статьи из перечня ВАК, 6 тезисов докладов, 2 патента.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ в рамках научного проекта: 15-29-04839 офи_м).

Личный вклад автора состоит в критическом обзоре имеющихся литературных источников по теме работы, который позволил сформулировать задачи исследования и спланировать эксперименты. Основная часть результатов, приведенных в диссертации, получена непосредственно автором или при его личном участии. Физико-химические исследования частично проведены на базе ОНЦ СО РАН. Соискателем самостоятельно выполнена обработка, анализ и обобщение полученных данных.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 174 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, выводов и списка литературы, включающего 191 ссылку, содержит 34 таблицы, 68 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Во введении показана актуальность работы, определены цели и задачи эксперимента, отмечена научная новизна и практическая значимость исследования.

Первая глава посвящена обзору литературы. В ней приведены общие сведения о составе, структуре и способах получения фосфатов кальция и материалов на их основе. Особое внимание уделено изоморфным замещениям и использованию этого эффекта для изменения свойств синтезированных гидроксилапатитов. Приведены различные способы нанесения кальций-фосфатных покрытий на титановые образцы, изучены методы их закрепления на металлической подложке и физико-химические свойства.

Вторая глава содержит сведения о наборе современных физико-химических методов, использованных в работе (рентгенофазовый анализ (РФА), ИК-спектроскопия, ДТА, РЭМ и др.), о методах синтеза образцов из раствора SBF и твердофазного синтеза, о методе изучения биоактивности твердых фаз, а также их термостабильности; о способах обработки титановых образцов и закреплении покрытий на них. При проведении эксперимента по получению гидроксилапатита, модифицированного силикат-ионами, использовались значения диапазона концентраций основных неорганических компонентов модельного раствора (табл. 1). Эксперимент проводили в среде, имитирующей неор-

Таблица 1. Состав модельного pacmbopa и «Simulated Body Fluid»

Компонент-	Концентрация,
ИОН	ммоль/л
Ca ²⁺	2.5
Na ⁺	142
\mathbf{K}^+	5.0
Mg^{2+}	1.5
Cl	105
HPO ₄ ^{2–}	1.0
HCO ₃ ^{2–}	27
SO_4^{2-}	0.5

ганический состав внеклеточной жидкости человека. В качестве источников силикатных групп использовали силикат натрия, тетраэтилсиликат (ТЭС), которые наиболее часто используются для синтеза Si-ГA; в качестве заменителя коллагена использовали продукт его гидролиза – желатин.

Рентгенофазовый анализ твердых фаз проводили на дифрактометре «D8 Advance» (Bruker) с расшифровкой дифрактограмм в программном комплексе «EVA» (Bruker). ИК-спектры твердых фаз регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре «ФСМ 2202» (Инфраспек), пробы готовили прессованием в таблетки с КВг. Морфологию частиц исследовали с помощью оптической микроскопии

(микроскоп «XSP-104»). Закономерности процессов термопревращения соединений, слагающих образцы, изучали с помощью термического анализа («STA-449C Jupiter», Netzsch). Для исследования морфологии образцов твердой фазы применена сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) на микроскопе JSM-6610LV «JEOL» с использованием детектора вторичных электронов при ускоряющем напряжении 20 кВ. АСМ измерения выполнялись на атомно-силовом микроскопе MFP-3D SA (Asylum Research, США) в полуконтактном режиме сканирования на воздухе. Для измерений использовались кантилеверы серии GOLDEN NSG01 (NT-MDT SI, Россия) с резонансной частотой 150 кГц и радиусом закругления зонда 10 нм.

Химический состав осажденных твердых фаз устанавливали по разности начальных и конечных концентраций ионов Ca²⁺, PO ^{3–}₄ и SiO ^{4–}₄в маточных растворах. Ионы кальция определяли методом прямой потенциометрии с использованием ионоселективного электрода, фосфат-ионы – УФ-методом по образованию в кислой среде фосфорномолибденового комплекса, силикаты фиксировали в виде желтой формы молибдокремниевой кислоты согласно РД 52.24.433-2005.

Покрытия получали путем погружения титановых пластинок (BT1-0) в прототип модельного раствора SBF. Перед осаждением Si-ГA, ГAЖ, Si-ГAЖ на титановые подложки их обрабатывали различными методами: полировали, подвергали действию мощ-

ного ионизационного пучка (МИП); перфорировали (диаметр отверстия составлял 1,5 мм); травили (была подобрана травильная смесь HNO₃:HF 1:1); не подвергали никакой обработке. Модельную систему «титан-покрытие» выдерживали от 3 до 18 дней со сменой и без смены модельного раствора SBF, после чего пластинки извлекали из модельного раствора, сушили при комнатной температуре и анализировали с помощью оптической и растровой микроскопии. Качественный и количественный анализ полученных покрытий на титановой подложке определяли на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой Varian 710-ES.

1. Результаты процессов осаждения кремнийсодержащего гидроксилапатита при варьировании концентрации и природы кремниевого агента в системе, имитирующей внеклеточную жидкость человека

Результаты РФА и ИК-спектроскопии (рис. 1 и 2) полученных твердых фаз показали, что все образцы, синтезируемые в среде модельного раствора внеклеточной жидкости при варьировании концентрации силикат-ионов, однофазны и представляют собой гидроксилапатит.



Рис. 1. Дифрактограммы образцов ГА, модифицированных Na₂SiO₃: I – C Si исх. 0,5 %; II – C Si исх. 2,5 %.; ТЭС: III – C Si исх. 0,5 %; IV – C Si исх. 2,5 %

Рис. 2. ИК-спектры образцов ГА, модифицированных: 1 – Na₂SiO₃ C Si исх. 0,5 %; 2 и 3 – ТЭС C Si исх. 0,5 и 2,5 %

Видно, что на дифрактограммах образцов присутствуют рефлексы ГА при 25,8° (002), 31,7° (211), 32,2° (112) и 32,9° (300) (рис. 1). Следует отметить, что дифрактограммы, соответствующие твердым фазам с различными источниками силикатных групп Na₂SiO₃/TЭC, имеют схожий вид. Таким образом, природа реагента, содержащего SiO₄⁴⁻-ионы, не влияет на структуру гидроксилапатита. Размеры кристаллитов полученного немодифицированного ГА составили 6,3 нм, для Si-ГА – 6,0÷7,1 нм, что указывает на образование соединений в нанокристаллическом состоянии. Параметры кристаллической решетки твердых фаз (Si-ГA) увеличены (табл. 2) по сравнению с немодифицированным гидроксилапатитом, что подтверждает возможность замещения различных по размеру ортофосфат-ионов силикат-ионом (значение размеров Si-O = 1,66 Å, Р-O = 1,55 Å). Увеличение параметра *с* свидетельствует о том, что силикат-ион занимает преимущественно позицию фосфат-иона в структуре ГА, а не гидроксил-иона. Из данных табл. 2 следует, что большая степень замещения соответствует образцам, полученным в присутствии ТЭС, для которых значения параметров кристаллической решетки искажаются сильнее, что, по нашему мнению, может быть связано с влиянием геометрических параметров разветвленной формулы тетраэтилсиликата.

Образец Концентрация силикат ионов в модельном растворе, %	Концентрация силикат ионов	Постоянные решетки, Å			
	а	с			
ΓА	_	9.414	6.865		
$\Gamma A-Na_2SiO_3$	0.5	9.466 ± 0.007	6.885 ± 0.007		
$\Gamma A-Na_2SiO_3$	2.5	9.413±0.005	6.877 ± 0.005		
ГА-ТЭС	0.5	9.490±0.001	7.320±0.001		
ГА-ТЭС	2.5	9.546±0.007	6.975 ± 0.008		

Таблица 2. Параметры кристаллической решетки синтезированных фаз

На ИК-спектрах образцов, полученных в присутствии силикат-ионов, присутствуют полосы поглощения, характерные для гидроксилапатита (рис. 2). Структуру ГА определяют следующие полосы: 1040-1080 (v₃), 960, 840 (v₂), 602, 574 (v₄) и 473 (v₂) см⁻¹, соответствующие колебаниям фосфатных групп, широкая полоса при 3440-3570 см⁻¹ соответствует деформационным колебаниям ОН⁻-групп и валентным колебаниям адсорбированной воды. На ИК-спектрах присутствует полоса поглощения низкой интенсивности колебания связей силикатной группы при 511 см⁻¹, обусловленная деформационными колебаниям связей Si–O. Полоса поглощения колебания Si–O связи при 945 см⁻¹ перекрывается с полосой поглощения, соответствующей колебаниям Р–O связи при 960 см⁻¹.

Концентрация	Концентр	ация Si	Соотношен			
силикат-ионов	в твердой фазе, %		в твердой	і фазе	Состав твердой	
в модельном	LA No.SiO.		LA No.SO.		фазы	
растворе исх. Si, %	1 A-1Na25103	1A-15C	I A-INa ₂ SIO ₃	1A-19C		
0.50	0.008	0.002	2.48	2.34	Кальций-	
2.50	0.110	0.110	2.31	2.23	избыточный	
5.00	0.690	0.670	2.30	2.28	гидроксилапатит	

Таблица 3. Концентрация силикат-ионов в твердой фазе, состав твердых фаз

Методами химического анализа установлено, что с увеличением концентрации силикат-ионов, вводимых в модельный раствор SBF, наблюдается изменение их концентрации в маточном растворе, что косвенно подтверждает рост содержания силикатных групп в синтезированных твердых фазах (табл. 3), причем их содержание значительно возрастает при увеличении начальной концентрации силикат-ионов в исходном растворе. Соотношение Ca/P в синтезируемых порошках превышает заданное значение 1,67, характерное для стехиометрического гидроксилапатита, и соответствует фазе кальцийизбыточного ГА (табл. 3). Это свидетельствуют об уменьшении количества фосфатионов в полученных твердых фазах, что доказывает возможность замещения фосфатных групп на силикатные.

2. Условия биомиметического синтеза материалов на основе ГА и желатина. Взаимосвязь химической активности синтезированных образцов с составом и параметрами синтеза.

При содержании желатина 1 % синтез ГА происходил медленно и привёл к получению мелкодисперсных кристаллитов ГА. При увеличении содержания желатина до 3 % наблюдалось образование кристаллической модификация ГА, о чем свидетельствуют данные рентгенофазового анализа (рис. 3) и результаты оптической микроскопии (рис. 4). Результаты РФА показали, что полученные образцы имеют рефлексы, присущие ГА при 25.8° (002), 31.7° (211), 32.2° (112) и 32.9° (300).





Рис. 3. Дифрактограмма порошка закрис-таллизованного ГА в присутствии 3 % раствора желатина

Рис. 4. Порошок закристаллизованного ГА в присутствии 3 % раствора желатина (увеличение 100x)

Табл	ица 4. Параме	етры кристаллической ре	чиетки синтезированны:	х фаз
	05	Концентрация желатина	Постоянные решетки, Å	

Образец	Концентрация желатина	Постоянные решетки, А			
Образец	в модельном растворе, %	а	С		
ГА	_	9.414	6.865		
ГА-Желатин	3	9,432	6,881		

В ходе кристаллографического анализа установлены параметры кристаллической решетки полученных твердых фаз (табл. 4). Видно, что они увеличены по сравнению с немодифицированным ГА, это объясняется возможной сорбцией желатина на кристаллитах ГА.

С помощью оптической микроскопии (рис. 4) выявлено, что в результате биомиметического синтеза из модельного раствора SBF формируются кристаллы ГА крупных размеров. Полученные таким образом материалы являются биокомпозитами, состоящими из гидроксилапатита, синтезированного в желатиновой матрице.

Данный синтез может быть использован для получения биосовместимых материалов, которые способны ускорять процесс интеграции биокомпозита при восстановлении костных дефектов и уменьшить возможность отторжения имплантата из организма человека.

3. Данные термических эффектов синтезированных образцов и их биоактивность в зависимости от природы и степени замещения агента.

При исследовании процессов резорбции используют растворение материала в слабокислой среде (для изучения активной фазы резорбции остеокластами) и растворение в физиологических растворах (для изучения пассивной фазы резорбции).

При растворении образцов Si-ГA с различной степенью замещения в соляной кислоте (рис. 5) при температуре 20 °C установлено значительное изменение pH раствора. Избыток ионов кремния при растворении сегрегируется на поверхности частиц твердой фазы и в виду своей большей растворимости обеспечивает рост pH на начальных стадиях растворения, а при повышении содержания силикатных групп в составе осадка скорость растворения возрастает.

При увеличении температуры до 80 °С (рис. 5в) максимальное значение pH наблюдается уже на 10 минуте, тогда как при температуре 20 °С максимальная скорость резорбции фиксируется на 20 минуте.



Рис. 5. Кинетические кривые растворения Si-ГA в соляной кислоте при t = 20 °C: a - npu t = 20 °C реагент-носитель кремния Na₂SiO₃; $\delta - npu t = 20$ °C реагент-носитель кремния TЭC; b - npu t = 80 °C.

При смене растворителя на изотонический раствор наблюдается увеличение pH (рис. 6), вероятно, из-за образования силанольных группировок на поверхности, при этом скачок pH фиксируется при повышении степени замещения в Si-ГA (рис. 6а). Растворение замедляется, так как параллельно протекает реакция гидролиза (1):

 $\begin{array}{c} Ca_{10}(PO_{4})_{6-x}(SiO_{4})_{x}(OH)_{2-x} + (n-1)H_{2}O \leftrightarrow 10Ca^{2+} + 6[x_{1}PO_{4}{}^{3-} + x_{2}HPO_{4}{}^{2-} + x_{3}H_{2}PO_{4}{}^{-} + x_{4}H_{3}PO_{4}] + \\ & + nOH^{-} + xSiO_{4}{}^{4} \end{array} \tag{1}$



Рис. 6. Кинетические кривые растворения Si-ГA в изотоническом растворе: $a - npu t = 20^{\circ}C; \ 6 - npu t = 80^{\circ}C$

При повышении температуры до 80° С (рис. 6б) определить скачок pH не представилось возможным. Кривые растворения ниспадающие, что свидетельствует об уменьшении количества свободных силанольных группировок за счет связывания с фосфатными группировками при повышении температуры (2):

$$\equiv \text{Si-OH} + \text{HPO}_4^{2-}(\text{pactb.}) = \equiv \text{Si-O-PO}_3^{2-} + \text{H}_2\text{O}$$
(2)

Одним из наиболее распространенных буферов, имитирующих физиологическую среду организма человека, является трис-HCl буфер, pH которого составляет 7,4. Именно он был выбран нами в качестве растворителя для имитации физиологической среды.

Анализ кинетических кривых растворения Si-ГA (рис. 7) показал, что при резорбции в растворе трис-HCl буфера имеют место те же стадии, что и в 0,9 % растворе хлорида натрия и солянокислом сольвенте, а именно, наблюдается насыщение раствора ионами кальция в две стадии. Отличие заключается в том, что скорость процесса растворения выше в образцах Si-ГA, при синтезе которого использовали допант силикат натрия. В результате экспозиции в трис-HCl буфере (рис. 7) установлено, что образец, где в качестве агента силикат-ионов использовалась органическая компонента, на протяжении всего времени эксперимента практически не растворился, что, вероятнее всего, связано с тем, что Si-ГA частично экранированы этильными группами ТЭС, которые и блокировали процесс резорбции.

В результате обработки кинетических кривых (табл. 5) установлено, что с повышением степени замещения образцов силикат-ионами наблюдается уменьшение энергии активации в независимости от природы добавки. Для образцов, где в качестве добавки использовался силикат натрия, наблюдается увеличение скорости резорбции, а для образцов Si-ГA, где в качестве носителя ионов кремния использовали ТЭС, зависимость скорости растворения от степени замещения Si-ГA не обнаружена.



Рис. 7. Кинетические кривые растворения Si-ГA в растворе трис-HCl буфера: a - npu t = 20 °C; 6 - npu t = 80 °C

Образец	Концентрация	Энергия	Скорость рас-
	силикат-ионов	активации,	творения,
	в модельном	Дж/моль	моль*см ² *с ⁻¹
	растворе, %		
	0.50	526.31	6.0*10 ⁻⁴
	1.00	-	1.8*10 ⁻³
$\Gamma A-Na_2SiO_3$	1.50	-	1.7*10 ⁻³
	2.50	-	$2.2*10^{-3}$
	5.00	472.79	$2.5*10^{-3}$
	0.50	461.58	3.0*10 ⁻³
ГА-ТЭС	1.00	-	$1.7*10^{-3}$
1.50		-	2.3*10 ⁻³
	2.50	-	2.9*10 ⁻³
	5.00	435.81	3.4*10-3

Таблица 5. Параметры растворения Si-ГА
в зависимости от концентрации силикат-ионов в 0,01 М НС

В ходе термогравиметрического анализа установлено, что в интервале температур 25-1000 °С наблюдается уменьшение массы образцов Si-ГА. При этом наибольшее значение соответствует диапазону температур 25-400 °С (табл. 6, 7), что связано с удалением адсорбционной и кристаллизационной воды и легколетучих примесей для образцов с органической добавкой кремния.

Образцы ГА-Na ₂ SiO ₃							
	Концентр	ация силика	т-ионов в м	одельном ра	астворе, %		
<i>t</i> , ° <i>C</i> прокаливания	0.50	1.00	1.50	2.50	5.00		
		Ma	асса образца	а, г			
200	0.0110	0.0299	0.0105	0.0062	0.0113		
400	0.0137	0.0223	0.0143	0.0155			
600	0.0252	0.0332	0.0296	0.0325	0.0383		
800	0.0356 0.0385 0.0339 0,0244 0						
1000	0,0289	0,0355	0,0507	0,0357	0,0384		
Таблица 7. Изменение ма	ассы синтез	ируемых обр	разцов при п	пермическої	й обработке		
	Обр	разцы ГА-Т	ЭC				
	Концентр	ация силика	т-ионов в м	одельном ра	астворе, %		
<i>t</i> ,, ⁰ С прокаливания	0.50	1.00	1.50	2.50	5.00		
		M	асса образца	а, г			
200	0.0608	0.0259	0.0105	0.0104	0.0102		
400	0.0159	0.0263	0.0148	0.0174	0.0130		
600	0.0782	0.0442	0.0383	0.0311	0.0268		
800	0.0804	0.0348	0.0358	0.0354	0.0389		
1000	0.0840	0.0514	0.0400	0.0389	0.0447		

Таблица 6. Изменение массы синтезируемых образцов при термической обработке

В интервале температур 600-1000 °С происходит дальнейшее удаление карбонатионов из структуры Si-ГA, а также частичное разложение кальций-избыточного ГА с образованием стехиометрического соединения и фазы β-трикальция фосфата (рис. 8).

Из табл. 7 следует, что большая потеря массы характерна для образцов Si-ГA, полученных в присутствии ТЭС, что связано с удалением органической компоненты из структуры Si-ГA при повышении температуры. Таким образом, кремнийсодержащие ГA, синтезированные в присутствии силиката натрия, характеризуются наибольшей термической стабильностью.

По данным РФА выяснено, что состав твердых фаз во всем температурном интервале одинаков и в основном состоит из гидроксилапатита (рис. 8). Размеры кристаллитов модифицированного силикат-ионами гидроксилапатита составляют 6,1÷7,1 нм, что указывает на образование соединения в нанокристаллическом состоянии.



Рис. 8. Дифрактограмма Si-ГA в зависимости от температуры термической обработки (промоутер Na₂SiO₃)

При исследовании термических эффектов образцов гидроксилапатита, синтезированного в присутствии желатина, отмечена непрерывная потеря их массы (рис. 9). Наибольшая убыль массы (рис. 9) наблюдается при 400 °C, но, в отличие от кремнийсодержащего гидроксилапатита, такое изменение массы образцов обусловлено не только удалением воды из структуры ГА, но и выгоранием желатиновой составляющей образцов ГАЖ, что подтверждается результатами РФА (рис. 10).



Рис. 9. Диаграмма результатов термогравиметрического анализа образцов ГАЖ

Рис. 10. Результаты рентгенофазового анализа образцов ГАЖ после термической обработки

При 600 °С наблюдается незначительная убыль массы, тогда как при 800 °С массовые потери увеличиваются в 2 раза (по сравнению с 600 °С), что соответствует началу фазового перехода при 600 °С (изменения массы незначительны), и происходит частичное превращение ГА в β -Ca₃(PO₄)₂ при увеличении температуры 800 °С. Из результатов РФА-образцов (рис. 10), сделанных после термической обработки, видно, что расщепление пика образца ГАЖ (в отличие от Si-ГА) происходит при 400 °С.

4. Параметры получения биоактивных Si-ГA, ГАЖ, Si-ГAЖ покрытий на титановых подложках и их физико-химические свойства в зависимости от условий обработки поверхности титанового сплава и состава модельного раствора

На первом этапе в качестве адгезионного материала использовался кремнийсодержащий ГА, синтезированный из модельного раствора SBF.

Используя результаты измерения краевого угла смачивания и поверхностного натяжения, на основании уравнения Юнга–Дюпре была рассчитана энергия адгезии к поверхности титановых образцов по формуле (3).

$$W_{\rm a} = \sigma_{01}(1 + \cos\Theta), \tag{3}$$

где W_a – энергия адгезии; σ_{01} – поверхностное натяжение на границе газ-жидкость; соѕ Θ – косинус краевого угла смачивания.

Для характеристики получаемых покрытий важным для использования материалов является установление соотношения значений энергии адгезии и когезии (W_k). Для определения соотношения между этими видами энергии уравнение Юнга–Дюпре было преобразовано:

$$\frac{W_a}{W_k} = \frac{1 + \cos\theta}{2} \,. \tag{4}$$

Расчет показал, что с увеличением концентрации силикат-ионов в составе твердой фазы (с неорганическим носителем иона SiO_4^{4-}) происходит уменьшение поверхностного натяжения и краевого угла смачивания (табл. 8). Это обусловлено частичным растворением полученного Si-ГА и образованием в растворе неорганических ПИВ. Для образцов, в которых в качестве иона SiO₄⁴⁻ выступал ТЭС, изменение концентрации силикатионов приводит к неоднозначным результатам.

Образец	Концентрация допанта в модельном растворе, %	σ ₀₁ , МДж/м ²	cosΘ	W _a , МДж/м ²	W _k , МДж/м ²	W_a/W_k
	1.00	85.12	0.73	147.26	170.24	0.87
ΓA -Na ₂ SiO ₃	2.50	76.16	0.26	115.76	152.32	0.76
111111125103	5.00	76.82	0.44	110.62	153.34	0.72
	1.00	66.04	-1	0	132.08	0
ГА-ТЭС	2.50	64.57	0.26	81.36	129.14	0.63
	5.00	66.67	-0.76	16.00	133.3	0.12
ГА-Желатин	3.00	—	0.99	_	_	_

Таблица 8. Адгезионные характеристики суспензии Si-ГА, ГАЖ (10 % масс.) на титане

Так, поверхность титанового сплава с содержанием силикат-ионов в модельном растворе SBF 1,00 масс. % и 5,00 масс. % является несмачиваемой, а для образца с содержанием силикатных ионов 2,50 масс. % наблюдается переходная область от несмачиваемой к смачиваемой поверхности (табл. 8).

При измерении краевого угла смачивания ГАЖ установлена смачиваемость поверхности, что объясняется присутствием в желатиновой составляющей гидрофильных группировок.

Таким образом, для нанесения покрытий на титановые сплавы в качестве адгезионного материала использовали суспензию кремнийсодержащего гидроксилапатита, полученного из модельного раствора SBF с массовым содержаниям силиката натрия 1,00 масс. % и гидроксилапатита в желатиновой матрице с массовым содержанием желатина 3 масс. %.

Анализ поверхностных характеристик и морфологии модифицированных ионами кремния фосфатных покрытий указывает, что более полное осаждение Si-ГA на титановой подложке происходит в случае травления поверхности подложки (табл. 9). Покрытие, полученное на данных образцах, однородное, плотное и мелкозернистое, при этом наблюдается рост кристаллов в виде дендритов (рис. 11).

При определении площади покрытия синтезированных Si-ГA (табл. 9) установлено, что наибольший процент осаждения на подложку происходит в течение первых трех дней выдерживания образцов в модельном растворе SBF.

Данный факт объясняется тем, что основное время растворения Si-ГА в статическом состоянии происходит именно за данный период, после чего в системе устанавливается равновесие. При смене исходного модельного раствора SBF были получены не только большая площадь покрытия подложки, но и более равномерное покрытие как по размеру, так и по однородности кристаллитов (табл. 9).

	Время н	Время нахождения образца в модельном растворе, дни						
Обработка поверхности титана	3	6	3+3	3+6	3+3+6			
	Пл	ощадь п	окрытия ти	танового об	разца, %			
Протравленные	72	75	79		85			
Без обработки	60	67	70	_	78			
Перфорированные и протравленные	30	—		73				
Перф. без обработки	25	—		79				
Обработанные МИП	—	60		—				
Обработанные лазером, n=1	20			30				
Обработанные лазером, n=2	23		—	35	—			
Обработанные лазером, n=3	25			40				
Обработанные лазером, n=5	27	_		44				
Перфорированные и обработанные	10			26				
лазером, n=1	19			20				

Таблица 9. Площадь покрытия поверхности образцов в зависимости от обработки титановой подложки

После осаждения Si-ГА на титановых образцах покрытия закрепляли с помощью МИП с j=50 A/см² (рис. 11). В результате получено равномерное плотное покрытие с оплавленными краями, на поверхностях подложек отмечены кристаллы в виде дендритов, что может способствовать дальнейшему росту Si-ГА при обновлении модельного раствора SBF.



Рис. 11. Морфология поверхности Si-ГA, выращенных на поверхности сплава титана BT1-0 после облучения МИП с j = 50 А/см² (увеличение 100х)

Аналогичный эксперимент проводили и для образцов ГАЖ. На рис. 12 представлена морфология поверхности образцов титана ВТ1-0 с покрытием ГАЖ, полученная с помощью растровой электронной микроскопии. Во всех случаях получено покрытие ГАЖ с характерной гексагональной структурой кристаллов гидроксилапатита (рис. 12б). При большой толщине покрытия на его поверхности наблюдаются трещины, которые образовались при высыхании нанесенного покрытия (рис. 12а).



Рис. 12. Морфология поверхности ГАЖ, выращенных на шлифованной поверхности сплава титана ВТ1-0

В табл. 10 представлены результаты качественного и количественного анализа биокомпозита на титановой подложке в разных ее точках (рис. 12в, табл. 10). Видно, что образование кристаллов ГАЖ происходит по всей поверхности образца, но с различной интенсивностью. Полученное покрытие неоднородно, данный факт объясняется состоянием поверхности, сформированной в результате предварительной обработки титанового образца (шлифование). Поскольку сформированное покрытие ГАЖ на титановом имплантате имеет рыхлое строение и плохую адгезию с имплантатом, необходимо закрепить его на поверхности титановой подложки. Одним из таких способов является метод быстрого расплавления поверхностного слоя титанового сплава с закристаллизованными кристаллами ГАЖ, для этой цели был использован мощный ионный пучок наносекундной длительности.

Тошка	Соотношение		Массовое содержание, %								
ТОчка	Ca/P	С	0	Na	Mg	Р	S	Cl	K	Ca	Ti
1	1.50	5.58	41.70	0.93		0.68				1.02	50.07
2	1.80	9.71	58.05	3.45	1.23	8.00	0.14	1.70	0.67	14.39	2.66
3	1.63	1.22	8.23	7.99		3.04		39.66	32.23	4.95	2.68
4	1.38	8.88	50.02	1.24	0.35	1.20				1.66	36.66

Таблица 10. Элементный и количественный анализ полученной керамики

Таким образом, после нанесения слоя ГАЖ на титановую подложку образцы подвергались воздействию мощного ионного пучка (МИП). Из рис. 13 видно, что облучение МИП способствовало прочному закреплению слоя ГАЖ на поверхности образцов, а кристаллы ГА при оплавлении приобретают округлую форму. Важно отметить, что до обработки МИП толщина слоя на основе ГАЖ на поверхности титанового образца неоднородна и встречаются места с различной толщиной покрытия. Но после закрепления биополимера на титановой подложке наблюдается практически полное его заполнение покрытием на основе ГАЖ.



Рис. 13. Морфология поверхности ГАЖ, полученного на шлифованной поверхности сплава титана BT1-0, после облучения МИП

На следующем этапе в качестве адгезионной композиции на титановую подложку наносили Si-ГA в желатиновой матрице (Si-ГAЖ). На рис. 14 представлена морфология поверхности образца с нанесенным покрытием. Видно, что кристаллы Si-ГAЖ на поверхности титановой подложки имеют неправильную форму с размерами ~10–200 мкм.

Как и в предыдущих экспериментах, закрепление биокомпозита проводили с помощью МИП, за счет высоких температурных градиентов подложки и ионного пуч-

ка происходило расплавление поверхностного слоя титанового имплантата и частичное перемешивание слоя покрытия и подложки. На рис. 15 представлена морфология биокомпозита, нанесенного на поверхность сплава титана после облучения МИП. Видно, что в облученной зоне наблюдается образование кристаллов ГА размером ~0,3 мкм и строгой гексагональной огранки. Формирование ГА в такой модификации характеризует высокую биосовместимость образцов, так как кристаллиты ГА могут выполнять роль зародышей при зарастании дефектов костной ткани.



Рис. 14. Морфология поверхности Si-ГАЖ, нанесенного сплав титана BT1-0



Рис. 15. Морфология поверхности гидроксилапатита, нанесенного на сплав титана BT1-0 после облучения МИП

На дифрактограммах (рис. 16) полученных покрытий отмечены пики как от титановой подложки, так и от нанесенной суспензии из Si-ГАЖ.

Таким образом, после закрепления данного покрытия на титановой подложке с помощью мощного ионного пучка получен биокомпозит с высокими прочностными характеристиками без значимых изменений в структуре Si-ГАЖ.



Рис. 16. Дифрактограммы: 1 – сплав титана ВТ1-0; 2 – Si-ГАЖ C(Si)=2,50 % до облучения; 3 – Si-ГАЖ C(Si)=2,50 % после МИП

Для более детального исследования кристаллов Si-ГАЖ была использована атомносиловая микроскопия. На рис. 17 представлены ее результаты до и после облучения МИП. Видно, что до облучения образец имеет неоднородную структуру покрытия (рис. 17 а, б): рост кристаллов вверх в виде столбцов, растрескивание поверхности.

На изображениях АСМ после облучения образцов МИП наблюдается нивелирование перепадов по высотам за счет высокотемпературной обработки, что ведет к уплотнению биокомпозита и частичного связывания его с подложкой (рис. 17 в, г). Для биокомпозита после обработки МИП (рис. 17 г) не наблюдается растрескивание поверхности, что увеличивает процент покрытия поверхности титанового образца, а указанные свойства покрытий на металлических подложках повышают его устойчивость и биоактивные характеристики.



Рис. 17. Морфология поверхности ГА, выращенных на поверхности сплава титана ВТ1-0, амплитудный контраст – 2D ACM-изображение: до облучения МИП: а – высотный контраст, б – амплитудный контраст; после облучения: в – высотный контраст; г – амплитудный контраст

На рис. 18 представлена морфология слоя Si-ГАЖ на поверхности образцов, полученная с помощью СЭМ, после облучения МИП. Во всех случаях образовалось покрытие ГА с характерной гексагональной структурой кристаллов. Поверхность полученного покрытия имеет ярко выраженный рельеф и состоит из гидроксилапатита и титана (рис. 18). Видно, что образец имеет пористую структуру (рис. 18) и микротрещины, которые образуются в процессе оплавления, и это обуславливает дальнейшую возможность роста кристаллов и биодеградацию в живом организме.



Рис. 18. Морфология поверхности Si-ГАЖ, нанесенных на сплав титана BT1-0

выводы

- 1. Разработан и запатентован биомиметический синтез кремнийсодержащего гидроксилапатита в желатиновой матрице из раствора, приближенного по ионно-электролитному составу к внеклеточной жидкости человека. Определены состав, строение и свойства полученных образцов.
- 2. Экспериментально определены кинетические параметры растворения (энергия активации, скорость резорбции) синтезированных образцов в разных по природе растворителях. Установлено, что резорбция кремнийсодержащих образцов в соляной кислоте выше, чем в изотоническом растворе, и уменьшается в ряду HCl (0,01M), трис-HCl буфер, 0,9 % раствор NaCl.
- 3. Установлены фазовые превращения кремнийсодержащего гидроксилапатита в желатиновой матрице в температурном интервале 25-1000 °С. Термическая устойчивость образцов возрастает с увеличением концентрации силикат-ионов в составе твердой фазы. При 800 °С наблюдается образование двухфазной системы гидраксилапатит-трикальцийфосфат. Образцы ГАЖ (3 масс. % желатина) обладают низкой термической стабильностью, их деструкция происходит при 400 °С.
- 4. Определены поверхностные и морфологические характеристики синтезированных Si-ГА ГАЖ и Si-ГАЖ покрытий на титане BT1-0. Увеличение концентрации силикат-ионов в составе ГА приводит к уменьшению смачиваемости поверхности титанового образца и низким значениям энергии когезии, а осаждение Si-ГА, ГАЖ и Si-ГАЖ на поверхности титановых подложек лучше происходит на травленых образцах.
- 5. Выявлено, что образование покрытия Si-ГA, и ГАЖ и Si-ГAЖ на титане BT1-0 протекает в две стадии: образование кристаллитов в виде ячейки (для Si-ГA) и покрытие титановой пластинки желатиновой пленкой (для ГАЖ), далее протекает рост кристаллитов в виде дендритов. Облучение МИП поверхности титановых

образцов с нанесенным покрытием на основе Si-ГA, ГAЖ и Si-ГAЖ способствует прочному его закреплению и формированию центров кристаллизации для последующего роста.

6. Материалы, синтезированные в результате выполнения данного исследования, рекомендуются для использования в ортопедии, стоматологии, реконструктивновосстановительной хирургии, травматологии и для разработки новых форм медицинских препаратов, способствующих адресной доставке лекарственных средств.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в российских рецензируемых журналах:

- 1. Бердинская М.В., Голованова О.А., Зайц А.В., Дроздов В.И., Леонтьева Н.Н., Антоничева Н.В. Физико-химическое исследование структуры, состава и свойств гидроксилапатита, модифицированного силикат-ионами // Ж. структурной химии. 2014. Т. 55, № 5. С. 1000–1007.
- 2. Бердинская М.В., Зайц А.В., Голованова О.А. Синтез и исследования биорезорбируемости кремний-замещенного гидроксилапатита // Ж. Бутлеровские сообщения. Казань: Butlerov Communications. 2014. Т. 37, № 1. С. 48–55.
- 3. *Golovanova O.A., Zaits A.V.* Biomimetic Coating of a Titanium Substrate with Silicon-Substituted Hydroxyapatite // Inorganic Materials. 2018. V. 54, No. 11. P. 1124–1130 (*Голованова О.А., Зайц А.В.* Биомиметическое нанесение кремний-замещенных гидроксиапатитовых покрытий на титановую подложку // Неорганические материалы. 2018. Т. 54, № 11. С. 1189–1196).
- 4. Голованова О.А., Зайц А.В., Панова Т.В. Изучение процессов осаждения гидроксилапатита, допированного желатином на поверхности биоинертных сплавов титана // Вестник Омского университета. 2016. № 2 (80). С. 37–43.

Статьи в иностранных рецензируемых журналах:

- Golovanova O.A., Zayts A.V., Panova T.V. and Frangulyan T.S. Physics and chemistry of producing silicon-hydroxylapatite-titanium composite materials // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. 2015. V. 81. P. 1-9. 012066 doi:10.1088/1757-899X/81/1/012066.
- 6. *Golovanova O.A., Izmailov R.R., Chyngazov S.A., Zaits A.V.* Crystallization of modified hydrohyapatite on titanium implants // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineerin. 2016. V. 110. P. 1-6. 012023 doi:10.1088/1757-899X/110/1/012023.
- Golovanova O.A., Zaits A.V., Berdinskaya N.V., Mylnikova T.S. Study of thermal effects of silicate-containing hydroxyapatites // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineerin. 2016. V. 110. P. 1-6. 012024 doi:10.1088/1757-899X/110/1/012024.
- 8. *Golovanova O.A., Zaits A.V., Kuimova M.V.* A new approach to produce calciumphosphate coatings on titanium // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineerin. 2017. V. 168 P. 1-6. 012063 doi:10.1088/1757-899X/168/1/012063.
- Zaits A.V., Golovanova O.A., Kuimova M.V. Study of the effect of heat-treatment of hydroxyapatite synthesized in gelatin matrix // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineerin. 2017 V. 168. P. 1-6. 012108 doi:10.1088/1757-899X/168/1/012108.

Патенты РФ:

10. Патент № 2580728 опубл. 17.03.2016 «Способ получения монофазного кристаллического кремний-замещенного гидроксилапатита», авторы: Зайц А.В., Голованова О.А., Бердинская М.В. 11. Патент № 2626604 опубл. 28.07.2017 «Способ получения биомиметического кремнийсодержащего кальций-фосфатного покрытия на сплавах титана из модельного раствора межклеточной жидкости человека», авторы: Голованова О.А., Зайц А.В.

Тезисы докладов:

- 12. Зайц А.В., Бердинская М.В., Голованова О.А. Изучение растворимости фосфатов кальция, полученных из модельного раствора внеклеточной жидкости // Школа-конференция молодых ученых, посвященная памяти профессора С.В. Земскова «Неорганические соединения и функциональные материалы». 2013. С. 67–68.
- 13. Голованова О.А., Зайц А.В. Особенности осаждения гидроксилапатита, допированного желатином, на поверхности сплавов титана // IX Международная научная конференция «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы будущего». 2016. С. 195.
- 14. Zayts A.V., Golovanova O.A., Panova T.V., Berdinskaya M.V. Synthesis of siliconsubstituted hydroxyapatite on titanium substrates // V International symposium biogenetic-abiogenicinteractionons in natural and anthropogenic systems. 2014. P. 195–196.
- 15. Зайц А.В., Голованова О.А., Бердинская М.В. Изучение особенностей термических эффектов силикатсодержащих гидроксилапатитов // IV Всероссийская научная молодежная школа-конференция «Химия под знаком Сигма: исследования, инновации, технологии». 2014. С. 108–109.
- 16. Зайц А.В., Голованова О.А. Синтез гидроксиапатита модифицированного ионами кремния и нанесение его на титановые подложки в растворе SBF // V Международная научно-техническая конференция «Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства». 2015. С. 126–127.
- 17. Зайц А.В., Голованова О.А. Получение биомиметических покрытий кремнийсодержащего гидроксилапатита в желатиновой матрице на титановых образцах // Всероссийская научная конференция «Омские научные чтения». 2018. [Электронный ресурс]: http://conf.omsu.ru/Conference/ShowThesisthesisI.