

На правах рукописи



Лыткина Дарья Николаевна

**ПОЛУЧЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ПОРИСТЫХ БИОСОВМЕСТИМЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ
МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА И СОПОЛИМЕРА
ЛАКТИДА И ГЛИКОЛИДА**

02.00.01 – Неорганическая химия

05.16.09 – Материаловедение (химическая технология)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Томск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Научные руководители:

доктор технических наук, профессор
Козик Владимир Васильевич
доктор физико-математических наук, доцент
Курзина Ирина Александровна

Официальные оппоненты:

Сурменев Роман Анатольевич, доктор технических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Научно-исследовательский центр «Физическое материаловедение и композитные материалы», директор

Буякова Светлана Петровна, доктор технических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, заместитель директора по научной работе

Шилова Ольга Алексеевна, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук, лаборатория неорганического синтеза, заведующий лабораторией

Защита состоится 01 июля 2021 г. в 14 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета «НИ ТГУ. 02.02», созданного на базе химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36 (учебный корпус № 6 ТГУ, аудитория 311).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке и на официальном сайте федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» www.tsu.ru.

Материалы по защите диссертации размещены на официальном сайте ТГУ: <https://dissertations.tsu.ru/PublicApplications/Details/5c6cd697-3aa3-4751-949c-0ea79eae401f>

Автореферат разослан « ____ » мая 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Курзина Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Материалы на основе гидроксиапатита (ГА) и других фосфатов кальция широко применяются в реконструкции костных дефектов, образующихся в результате травм, хирургических вмешательств и патологических изменений в организме. Композиционные материалы на основе ГА, обладают рядом преимуществ – имеют высокую биосовместимость, остеointеграцию и резорбируемость. Полимерная составляющая в композиционном материале необходима для улучшения функциональных характеристик материалов и может быть представлена в виде полиэфиров молочной и гликолевой кислот. Актуальными и практически важными являются исследования, посвященные поиску эффективных способов получения композиционных материалов с открытой пористостью и выявлению фундаментальных закономерностей формирования композитов на основе фосфатов кальция и биосовместимых полимеров.

Степень разработанности темы исследования. Исследования, связанные с получением ион-модифицированных ГА и биосовместимых материалов на их основе проводятся в ряде ведущих исследовательских центрах России и за рубежом. Известны результаты групп Ray R., Degge J. (J. Bone Joint Surg. 1952), Х. Аоки и М. Ярчо (J. Bioengineering. 1977; Tokyo: JAAS, 1991). Значительный вклад в науку о синтезе и изучении свойств гидроксиапатита внесен учеными школы Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (И.В. Тананаев, В.П. Орловский), Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова (Ю.Д. Третьяков, И.В. Мелихов, Б.И. Лазорьяк, В.И. Путляев), Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (П.Д. Саркисов, Н.Ю. Михайленко, Е.С. Лукин, А.С. Власов), Института физико-химических проблем керамических материалов РАН (С.М. Баринов, В.С. Комлев). Обобщены подходы к синтезу С.М. Бариновым в 2005 г (М.: Наука) и Mucalo M. в 2015 г (Elsevier: Amsterdam). Так же в литературе встречаются исследования, направленные на ионную модификацию гидроксиапатитов (Т. Tite, 2015; Yang H., 2018; Kim Y.S. 2017), с целью придания им специфических свойств. Ряд работ посвящен получению ГА с использованием микроволнового излучения (А. Kumar, 2020; Л.А. Рассказова, 2019). Основная область применения полученных гидроксиапатитов сводится к созданию биоактивных покрытий на металлических изделиях и в качестве дисперсного наполнителя композиционных материалов с полимерной матрицей. Перспективным вариантом может являться получение биосовместимых композиционных материалов на основе пористого гидроксиапатитного каркаса, модифицированного различными ионами (серебро, цинк, медь и др.). Отсутствуют исследования, касающиеся получению композиционных материалов на основе ион-модифицированных гидроксиапатитов.

Цель работы – разработка научных положений создания новых биосовместимых композиционных материалов на основе гидроксиапатита, цинк- и серебро-модифицированного гидроксиапатита, и сополимера лактида и гликолида для использования в качестве материалов восстановления костных тканей.

Задачи:

– установление влияния модифицирующих ионов Ag^+ и Zn^{2+} на качественный и количественный фазовый состав, особенности формирования фазы $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и параметры ее кристаллической решетки, а также на соотношение ключевых элементов $[\text{Ca}/\text{P}]$ на поверхности образцов ГА и дисперсность материалов гидроксиапатит и модифицированный ионами гидроксиапатит с применением микроволнового воздействия;

– определение влияния порообразующих добавок и условий получения пористого гидроксиапатитного каркаса (температура спекания каркаса; тип, количество и условия удаления порообразователя) и исследование влияния порообразующей добавки – NaCl на элементный и фазовый состав получаемых материалов;

– разработка условий получения композиционных материалов на основе ГА-каркаса и СЛГ и установление факторов влияющих на формирование активной поверхности материалов (ГА-СЛГ) (элементный состав, концентрация кислотно-основных центров и их связь с величиной поверхностной энергии) в зависимости от структурных характеристик ГА-каркаса и параметров обработки раствором СЛГ (концентрации, времени взаимодействия, воздействия ультразвуком);

– исследование влияния цинк-модифицированного гидроксиапатита с различной концентрацией цинка (0,1 и 0,5 моль) на фазовый, элементный состав, структуру керамических каркасов и композиционных материалов и композиционных материалов состава цинк-модифицированный гидроксиапатит – сополимер лактида и гликолида ($\text{Zn}_x\text{ГА-СЛГ}$);

– исследование растворимости ГА в составе композиционных материалов гидроксиапатит – сополимер лактида и гликолида и цинк-модифицированный гидроксиапатит – сополимер лактида и гликолида в сравнении с индивидуальными компонентами (гидроксиапатит, цинк- и серебро-модифицированный гидроксиапатит);

– исследование возможности применения полученных композиционных материалов в регенеративной медицине по уровню цитотоксичности композиционных материалов гидроксиапатит – сополимер лактида и гликолида в сравнении с отдельными компонентами (гидроксиапатит, цинк- и серебро-модифицированный гидроксиапатит) от структурных и физико-химических характеристик.

Научная новизна исследования.

1. Установлено, что введение 0,3 и 0,5 моль Ag^+ и Zn^{2+} на 1 моль гидроксиапатита способствуют формированию многофазных систем: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2/\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2/\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2/\text{CaAgPO}_4$ с преимущественным содержанием (до 98 %) гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

2. Установлено, что использование NaCl (50 масс. %) позволяет формировать до 48 об.% порового пространства с сетью взаимосвязанных макропор до 70 μm и коэффициентом диффузии водных растворов до 4,1 $\text{m}^2/\text{с}$. Установлено, что при содержании 25 масс.% NaCl основной фазой является $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{5.55}(\text{HPO}_4)_{0.45}(\text{O}_{0.53}(\text{OH})_{1.39})$ – нестехиометрический гидроксиапатит, при соотношении $[\text{Ca}/\text{P}]=1,49$ на поверхности.

3. Установлено, что при введении серебра в гидроксиапатит растворимость варьируется с изменением фазового состава материала и наибольшую растворимость

$1,67 \cdot 10^{-3}$ моль/л имеет гидроксиапатит с содержанием серебра 0,3 моль на 1 моль гидроксиапатита, в составе которого имеется 3 различные фазы $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, CaAgPO_4 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Установлено, что с ростом содержания цинка (0,1–0,5 моль) в цинк-модифицированном гидроксиапатите наблюдается уменьшение растворимости, обусловленное уменьшением площади удельной поверхности и формированием твердого раствора Zn в гидроксиапатите.

4. Установлено три типа локализации полимерной составляющей: неравномерное покрытие (10–50 % поверхности) с формированием островковых агрегатов до 7 μm ; равномерное островковое покрытие (70 % поверхности) с 50–200 нм полимерных частиц; пленочное покрытие (100 % поверхности и толщина покрытия до 2 μm).

Теоретическая значимость диссертации заключается в том, что получены новые результаты, имеющие фундаментальное значение в области неорганической химии и материаловедения (химическая технология). Установлены фундаментальные положения создания ион-модифицированных (Zn^{2+} , Ag^+) гидроксиапатитов и биосовместимых композиционных материалов на их основе. Выявлена взаимосвязь между составом, строением и физико-химическими свойствами отдельных компонентов и композиционных материалов на их основе. Получены новые данные количественных зависимостей между растворимостью, цитотоксичностью и пористостью, локализацией полимера, соотношением Ca/P, кислотно-основными свойствами поверхности и количеством полимерной компоненты в композиционных материалах. Получены новые знания в области получения, особенностей структуры, фазообразования и физико-химическими свойствами поверхности композиционных материалов на основе ГА-СЛГ и $\text{Zn}_x\text{ГА-СЛГ}$. Установлены зависимости физико-химических свойств долговечности и эффективности использования в регенеративной медицине от фазового состава и структуры композиционных материалов на основе гидроксиапатитов и сополимера лактида и гликолида для использования в качестве материалов восстановления костных тканей. Установленные закономерности физико-химических процессов, происходящих на границах раздела фаз в композитах ГА-СЛГ вносят вклад в развитие знаний о композиционных материалах. Выявленные связи и закономерности при получении биосовместимых композиционных материалов на основе гидроксиапатита могут быть перенесены на широкий класс материалов.

Практическая значимость диссертации. Впервые разработаны методики получения новых пористых (35 об.%) биосовместимых композиционных материалов на основе сополимера лактида и гликолида и гидроксиапатита или модифицированного ионами цинка гидроксиапатита с содержанием цинка 0,1 и 0,5 моль на 1 моль ГА с соотношением компонентов: ГА-СЛГ = 93:7; ZnГА-СЛГ =94:6 с поверхностной концентрацией элементов $(\text{Ca}+\text{Zn})/\text{P} = 1,7\text{--}1,8$ близким к природной костной ткани. Новый способ получения композиционных материалов на основе гидроксиапатита и сополимера лактида и гликолида, подходящий для использования материалов в регенеративной медицине представлен в патенте РФ № 2669554 «Способ получения биodeградируемых композиционных материалов с открытой пористостью для восстановления костной ткани». Выявлена зависимость уровня цитотоксичности композиционных материалов ГА-СЛГ в сравнении с отдельными компонентами

(гидроксиапатит, цинк- и серебро-модифицированный гидроксиапатит) от структурных и физико-химических характеристик образцов, которая позволяет сделать вывод о возможности их использования в регенеративной медицине. Материал $\text{Zn}_{0,5}\text{ГА-СЛГ}$ может быть использован в медицинской практике в качестве компонента косных имплантатов.

Методология и методы диссертационного исследования. Методологическая основа исследований, проводимых в рамках диссертационной работы, основана на утверждении, что нанесение полимера на пористый керамический каркас позволяет получать композиционные материалы с подходящими свойствами для использования в качестве биосовместимого материала. Рабочая гипотеза состоит в том, что при контакте гидроксиапатита и сополимера лактида и гликолида на границе раздела фаз происходят слабые химические взаимодействия между компонентами для более полного имитирования натуральной костной ткани. Изменяя пористость керамического каркаса, можно варьировать состав и поверхностные свойства композиционного материала.

Всесторонний и комплексный анализ свойств полученных материалов проводился с использованием современных методов анализа. Для определения фазового состава использован рентгенофазовый анализ, для определения элементного состава поверхности – рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия и рентгеноструктурный микроанализ. Для исследования морфологии поверхности использована сканирующая электронная спектроскопия, для определения площади удельной поверхности и микро-мезопористости – низкотемпературная адсорбция азота. В диссертационной работе применены методики по исследованию кислотно-основных свойств материалов (индикаторный метод Гаммета), растворимости в фосфатном буфере, метод гидростатического взвешивания для определения открытой пористости. Определение коэффициента диффузии осуществлялось с использованием диффузионной ячейки Франца. Расчет поверхностной энергии методом лежащей капли, исследование способности формирования кальций-фосфатного слоя в растворе SBF. Исследования *in vitro* проведены с использованием методик выделения и посева макрофагов человека с последующим исследованием цитотоксичности с индикатором Alamar Blue и про- и противовоспалительные свойства с использованием метода иммуноферментного анализа (ELISA).

На защиту выносятся следующие положения:

1. Граничные концентрации Ag^+ и Zn^{2+} 0,3 и 0,5 моль на 1 моль гидроксиапатита при выбранных параметрах жидкофазного микроволнового синтеза способствуют формированию многофазных систем $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2/\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2/\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2/\text{CaAgPO}_4$, с преимущественным содержанием (до 98 %) гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ с изменением параметров решетки и площади удельной поверхности образцов.

2. Количественные зависимости растворимости от содержания цинка в цинк-модифицированном гидроксиапатите. Наблюдается уменьшение растворимости от $0,86 \cdot 10^{-3}$ моль/л для гидроксиапатита с содержанием цинка 0,1 моль; до $0,59 \cdot 10^{-3}$ моль/л для гидроксиапатита с содержанием цинка 0,5 моль, обусловленное уменьшением площади удельной поверхности и формированием новых фаз в составе материалов. При

введении серебра в гидроксиапатит растворимость зависит от фазового состава и наибольшую растворимость $1,67 \cdot 10^{-3}$ моль/л имеет гидроксиапатит с содержанием серебра 0,3 моль в составе которого имеются три фазы: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, CaAgPO_4 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

3. Роль порообразователя NaCl на пористость, элементный состав поверхности и соотношение фаз в образцах. При содержании 25 масс. % NaCl основной фазой является нестехиометрический гидроксиапатит состава $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{5,55}(\text{HPO}_4)_{0,45}(\text{O}_{0,53}(\text{OH})_{1,39})$, (ОКР 60 нм) при соотношении $[\text{Ca}/\text{P}] = 1,49$ на поверхности, характерном для природной кости.

4. Масса нанесенного сополимера лактида и гликолида определяется фазовым и элементным составом поверхности и величиной открытой пористости гидроксиапатитного каркаса и выявлено три типа локализации полимерной составляющей в композиционных материалах гидроксиапатит – сополимер лактида и гликолида: 1) неравномерное покрытие (10–50 % поверхности) с формированием островковых агрегатов до 7 μm ; 2) равномерное островковое покрытие (70 % поверхности) с 50–200 нм полимерных частиц; 3) пленочное покрытие (100 % поверхности и толщина покрытия до 2 μm). Для композитов с равномерным островковым покрытием наблюдается наибольшая величина коэффициента поверхностного натяжения – $42,71 \text{ мДж/м}^2$, концентрации кислотно-основных центров с $\text{pK}_a = 6,4; 6,9; 7,3; 12$, за счет уменьшения соотношения Ca/P в пределах 1.09–1.43, увеличения количества Ca и O и появления новых границ раздела фаз полимер-керамика.

Степень достоверности исследования обусловлена применением современных приборов и методов, сопоставлением полученных результатов с данными других исследований в области создания композиционных материалов на основе пористой гидроксиапатитной керамики и биоразлагаемых полимеров.

Апробация результатов. По результатам диссертационных исследований были сделаны доклады на 14 всероссийских и международных конференциях: XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII Международные конференции студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2015–2020 гг.); IV Международная научно-практическая конференция «Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине» (Томск, 2016 г); 6-ая Международная научная конференция «Новые оперативные технологии» (Томск, 2017 г); XIV Международная конференция "NEMs-2018" Высокоэнергетические и специальные материалы: демилитаризация, антитерроризм и гражданское применение (Томск, 2018 г); XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019 г); Mendeleeev 2019. XI International Conference on Chemistry for Young Scientists (Санкт-Петербург, 2019 г); V Всероссийская студенческая конференция с международным участием, посвященная Международному году Периодической таблицы химических элементов «Химия и химическое образование XXI века» (Санкт-Петербург, 2019 г); XXVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019» (Москва, 2019 г); Международная научная конференция «Полифункциональные химические материалы и технологии» (Томск, 2019 г).

Связь работы с научными программами и темами. Результаты получены, в том числе, при выполнении следующих научных проектов:

– проект № 0721-2020-0037 «Создание фундаментальных основ получения наноструктурированных и композиционных оксидных материалов с заданными функциональными свойствами», выполненный в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования (2020 г, руководитель – В. В. Козик, в числе соисполнителей – Д. Н. Лыткина);

– ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы» Минобрнауки РФ Соглашение № 14.575.21.0164 от 26.09.2017, уникальный идентификатор RFMEFI57517X0164 (2017–2019 гг, руководитель – Л.А. Покровская, в числе соисполнителей – Д. Н. Лыткина);

– проект № 17-03-00698 «Физико-химические основы синтеза и фазоформирования ион-модифицированного биосовместимого и биорезорбируемого гидроксиапатита в условиях микроволнового воздействия», выполненный при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (2017–2019 гг., руководитель – В. В. Козик, в числе соисполнителей – Д. Н. Лыткина);

– проект № 8.2.10.2018 «Разработка фундаментальных основ получения новых органических и полимерных соединений и материалов», выполненный в рамках программы государственной поддержки ведущих университетов Российской Федерации в целях повышения их конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров (проект 5-100), (2018–2020 гг., руководитель – И. А. Курзина, в числе соисполнителей – Д. Н. Лыткина);

– программа «У.М.Н.И.К.» № 7524ГУ/2015 «Разработка технологии получения биосовместимого материала для реконструкции костных тканей», выполненный при поддержке Фонда содействия инновациям (2015–2016 гг., руководитель – Д. Н. Лыткина).

Личный вклад автора состоял в планировании, подготовке и проведении экспериментальной работы, физико-химических исследований, в обработке результатов экспериментов, в самостоятельном формулировании выводов и научных положений. В постановке задач связанных синтезом неорганических веществ и обсуждении результатов принимал научный руководитель д-р техн. наук, проф. В.В. Козик и канд. хим. наук Н.М. Коротченко, а в проведении экспериментов, связанных с получением композиционных материалов и обсуждении результатов исследований научный руководитель д-р ф.-м. наук, доцент И.А. Курзина. Соавторы, принимавшие участие в отдельных направлениях исследований, указаны в списке основных публикаций по теме диссертации. Все результаты, составляющие научную новизну диссертации и выносимые на защиту, получены автором: самостоятельно выполнена разработка способа получения композиционных материалов, установлены закономерности формирования материалов на основе гидроксиапатита методами рентгенофазового анализа, ИК-спектроскопии, СЭМ, РФЭС и др., обработаны и интерпретированы полученные результаты, оформлены тексты статей, тезисов конференций по теме диссертации, составлен текст патента.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 23 работы, в том числе 2 статьи в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 1 статья в зарубежном научном журнале,

входящем в Web of Science, 1 статья в российском научном журнале, переводная версия которого входит в Scopus) 2 статьи в сборниках материалов конференций, представленных в зарубежных изданиях, входящих в Scopus, 3 статьи в прочих научных журналах, 15 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийской с международным участием научных и научно-практической конференций, съездов, получен 1 патент.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка условных обозначений и сокращений, списка литературы и двух приложений. Материалы диссертации изложены на 159 страницах и содержат 59 рисунков, 35 таблиц и 2 приложения.

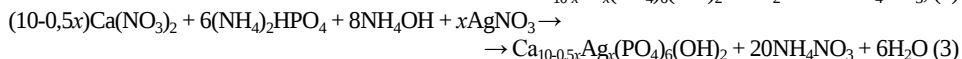
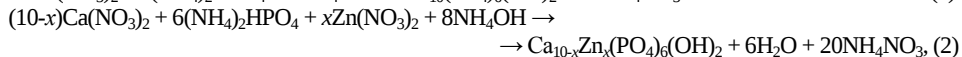
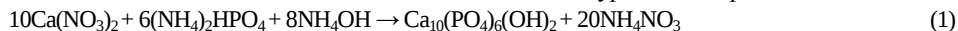
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, представлена научная новизна и приведены положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Современные материалы для реконструкции костных тканей и технологии их получения» представлен литературный обзор, в котором рассмотрены синтез и свойства биосовместимых материалов на основе гидроксиапатита, влияние ионной модификации на его свойства, а так же способы получения композиционных материалов на его основе.

Во второй главе «Материалы, методы и методология исследования» содержится информация о методиках эксперимента и методах исследования материалов

Третья глава «Синтез и свойства цинк- и серебро-модифицированных гидроксиапатитов» содержит результаты синтеза и исследования гидроксиапатитов, в т.ч. ион-модифицированных ионами цинка и серебра. Гидроксиапатит получен жидкофазным методом с использованием СВЧ-воздействия согласно уравнениям реакции 1–3:



где $x = 0,1; 0,3; 0,5$ (моль).

Методом рентгенофазового анализа показано, что частичное замещение ионов кальция меньшими по размерам ионами цинка приводит к некоторому уменьшению параметров решетки и объема элементарной ячейки (рисунок 1). Объем элементарной ячейки образцов ZnГА уменьшается, в то время как с увеличением количества Ag объем ячейки растет. Это может быть связано с размером модифицирующих ионов и характером встраивания ионов в решетку. Образцы, полученные в результате жидкофазного синтеза, в качестве основной содержат фазы гидроксиапатита и сохраняется гексагональная сингония кристаллической решетки. С увеличением количества ионов цинка и серебра, взятого в процессе синтеза, возрастает доля фазы $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, процесс ее формирования обусловлен дефицитом ионов кальция в структуре

гидроксиапатита. У образца с модификацией 0,3 моль серебра так же наблюдается смешанный фосфат кальция и серебра в составе (рисунок 1).

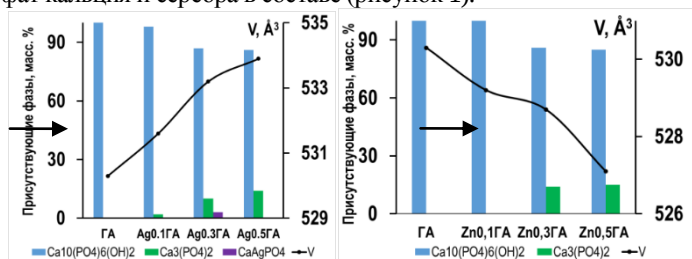


Рисунок 1 – Зависимость размера элементарной ячейки от фазового состава ZnGA, AgGA

Порошки GA представляют собой смесь агломератов, изменяющихся по размерам GA в интервале 1–12 мкм (рисунок 2). Образцы обнаруживают схожую морфологическую организацию. Для GA внесение ионов в кристаллическую решетку GA не изменяет морфологию материалов ZnGA и AgGA.

Из результатов РСМА (рисунок 3) также следует, что в образцах как немодифицированного, так и содержащего ионы серебра GA отношение Ca/P находится в пределах 1,66–1,77; что практически соответствует стехиометрическому соотношению (1,67).

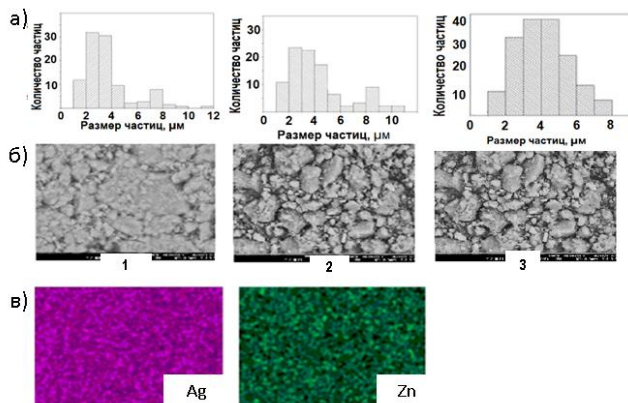


Рисунок 2 – а) гистограммы количественного распределения агломератов по размерам; б) СЭМ-фотографии поверхности образцов; в) распределение элементов Ag и Zn по поверхности AgGA и ZnGA; 1 – Ag_{0,3}GA; 2 – Zn_{0,3}GA; 3 – GA

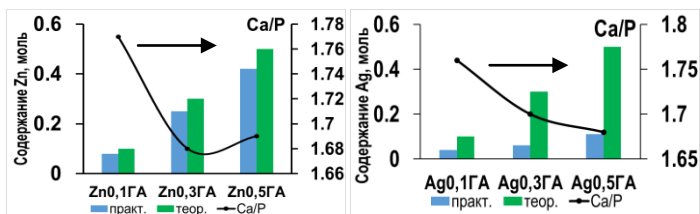


Рисунок 3 – Зависимость соотношения Ca/P и содержания ионов Ag и Zn в составе материалов ZnGA и AgGA

С увеличением количества модифицирующего иона происходит уменьшение площади удельной поверхности образцов и рост среднего размера пор (рисунок 4). При этом растворимость всех непрокаленных образцов Zn_xGA значительно выше по сравнению с немодифицированным ГА. При прокаливании образцов растворимость Zn_xGA сильно уменьшается. В то время как растворимость Ag_xGA остается практически неизменной (рисунок 5).



Рисунок 4 – Площадь удельной поверхности и средний размер пор Zn_xGA и Ag_xGA

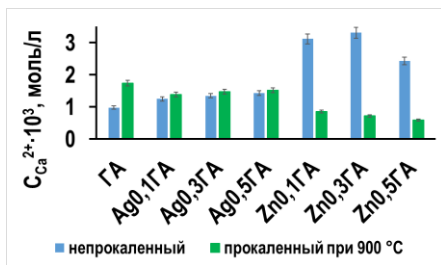


Рисунок 5 – Значения растворимости порошков ГА Zn_xGA и Ag_xGA при 37 °C

Для всех полученных материалов были проведены исследования биосовместимости (рисунок 6). Исследования, проведенные на макрофагах человека показали, что образцы Ag_xGA практически полностью убивают все клетки при инкубировании, Zn_xGA так же, являясь довольно токсичным, имеет значения близкие к чистому ГА. Внутри серий прослеживается концентрационная зависимость от роста количества Zn и Ag, цитотоксичность материалов растет.

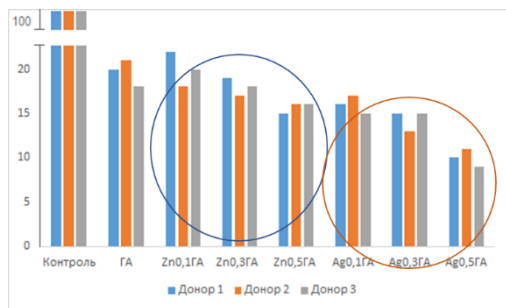


Рисунок 6 – Жизнеспособность макрофагов человека в присутствии образцов ГА Zn_xGA и Ag_xGA

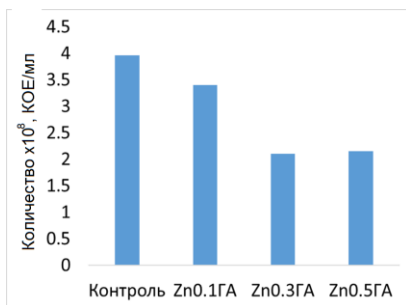


Рисунок 7 – Количество E. coli для образцов Zn_xGA

Дальнейшее биологическое тестирование образцов показало, что модифицированные ионами цинка гидроксиапатиты обладают противоречивыми свойствами, действуя на живой организм с различных сторон. Исследованные материалы обладают антимикробной активностью (рисунок 7) и, несмотря на некоторую цитотоксичность, данные образцы не вызывали существенных изменений как во внутренних органах, так и в общем состоянии лабораторных животных в течение всего эксперимента *in vivo*. Все выявленные цитотоксические эффекты были строго локальными. Общих негативных реакций организма на имплантаты выявлено не было.

Четвертая глава «Получение композиционных материалов на основе гидроксиапатита и сополимера лактида и гликолида» описывает закономерности получения пористого керамического каркаса и композиционных материалов на основе ГА, порообразователя NaCl и сополимера лактида и гликолида в качестве покрытия керамики. Для порообразования был выбран NaCl в количестве 10, 25 и 50 масс.%, который смешивали с ГА и формировали образцы прессованием. Образцы обозначены по количеству в них гидроксиапатита в исходной смеси, образцы с содержанием > 50 масс. % NaCl претерпевают разрушение при прокаливании (таблица 1).

Таблица 1 – Состав смеси для получения пористых каркасов материалов

Образец	ГА (90)	ГА (75)	ГА (50)
Содержание ГА в исходной смеси, масс. %	90	75	50
Содержание NaCl в исходной смеси, масс. %	10	25	50

Для образования пористости, прокаленные образцы ГА выдерживали в дистиллированной воде и высушивали. Фазовый состав материала ГА (75) изменился после прокаливании и удаления NaCl. Основной фазой являлся ГА нестехиометрического состава $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{5,55}(\text{HPO}_4)_{0,45}(\text{O}_{0,53}(\text{OH})_{1,39})$ (рисунок 8).

В составе ГА (90) и ГА (50) зарегистрирована фаза гидроксиапатита $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$. С увеличением количества NaCl происходит изменение параметров решетки и ОКР образцов (таблица 2).

Таблица 2 – Размер ОКР образцов

Образец	ГА исходный	ГА (90)	ГА (75)	ГА (50)	ГА (75) + NaCl после прокаливания
ОКР, нм	50	43	60	30	59

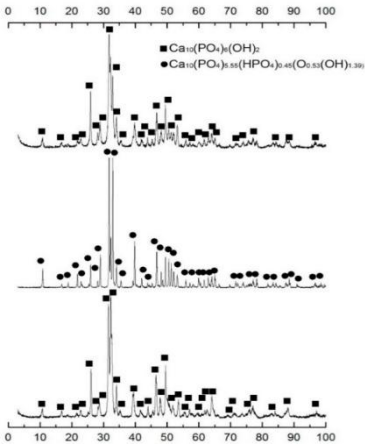


Рисунок 8 – Рентгеновские дифрактограммы пористых каркасов

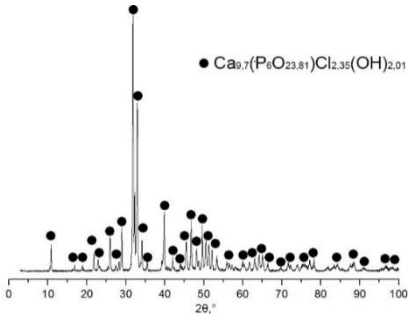
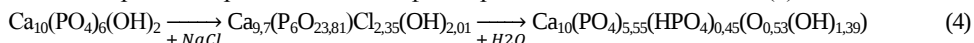


Рисунок 9 –Рентгеновская дифрактограмма ГА (75) после прокаливании с NaCl

При исследовании промежуточной стадии установлено, что после прокаливании образца ГА (75) в процессе частичного встраивания NaCl в структуру ГА образуется новая фаза хлормодифицированного ГА (рисунок 9). Далее после растворения хлорида натрия мы наблюдаем

новую фазу $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{5,55}(\text{HPO}_4)_{0,45}(\text{O}_{0,53}(\text{OH})_{1,39})$.

Процесс образования новой фазы происходит согласно схеме (4).



Итоговая фаза содержит в себе гидрофосфатные кислотные остатки, мы можем предполагать, что в процессе растворения NaCl происходит гидролитическое разложение хлормодифицированного ГА $\text{Ca}_{9,7}(\text{P}_6\text{O}_{23,81})\text{Cl}_{2,35}(\text{OH})_{2,01}$ с образованием нестехиометричного ГА состава $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{5,55}(\text{HPO}_4)_{0,45}(\text{O}_{0,53}(\text{OH})_{1,39})$, размер кристаллитов при этом практически не изменяется. Исследование поверхности материалов методом СЭМ показывает наличие пор размером 5–65 мкм с единичными порами до 300 мкм.

Таблица 3 – Элементный состав поверхности материалов полученный методом РФЭС

Образец	Содержание элемента на поверхности, ат. %			
	Ca	O	P	Ca/P
ГА (90)	25,3	58	16,6	1,52
ГА (75)	25,2	57,9	16,8	1,49
ГА (50)	24,7	58,7	16,4	1,50
ГА лит.	Ca/P расчетное = 1,67			1,48
Кость				1,49

Методом РФЭС проведено исследование химического состава поверхности образцов керамики (таблица 3). Разница элементного состава поверхности между ГА(90) – ГА(50) не выходит за пределы 1 %. Наиболее близкое к литературному

соотношению Ca/P для ГА имеет образец ГА (75), он же наиболее приближен по структурно-фазовому состоянию к натуральной кости.

Для покрытия пористых каркасов полимером СЛГ растворяли в хлороформе (концентрация 0,1 г/мл) и погружали таблетки в полученный раствор с последующей обработкой ультразвуком в течение 20 мин. Для каркасов ГА (90) – ГА (50) были получены композиты ГА(90)-СЛГ – ГА(50)-СЛГ (таблица 4). Установлено, что концентрация СЛГ влияет на содержание полимера в конечном композите (Рисунок 10).

Таблица 4 – Соотношения компонентов в материалах

Условные обозначения	ГА(90)-СЛГ	ГА(75)-СЛГ	ГА(50)-СЛГ
Содержание NaCl, масс. %	10	25	50
Содержание СЛГ, масс. %	5	7	17

С увеличением концентрации раствора увеличивается доля СЛГ в материалах. Однако, с увеличением концентрации выше 0,1 г/мл происходит уменьшение доли СЛГ в материалах, что связано с ростом вязкости растворов (рисунок 12). Можно предположить, что при концентрации выше 0,1 г/мл, межмолекулярные взаимодействия молекул полимера усиливаются, высокая вязкость раствора не позволяет СЛГ проникать более глубоко и закрепляться в каркасе ГА. Пористость материалов так же влияет на

количество полимера в материале, с увеличением количества порообразователя происходит увеличение количества СЛГ в композитах.

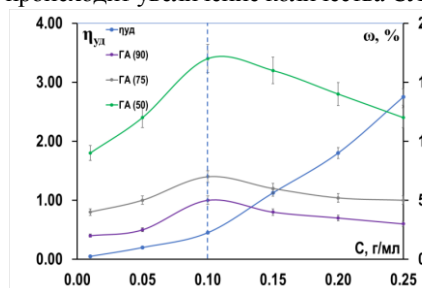


Рисунок 10 – Зависимость количества СЛГ, в композиционных материалах, от концентрации и вязкости раствора

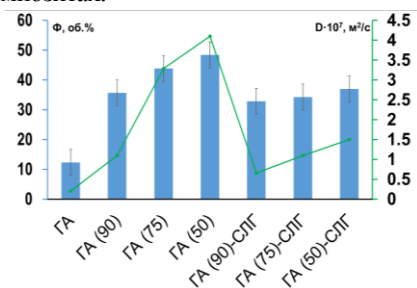


Рисунок 11 – Открытая пористость материалов до и после пропитки СЛГ (Φ, об. %) и значения коэффициента диффузии D для материалов ГА(90)-СЛГ – ГА(50)-СЛГ и исходной керамики

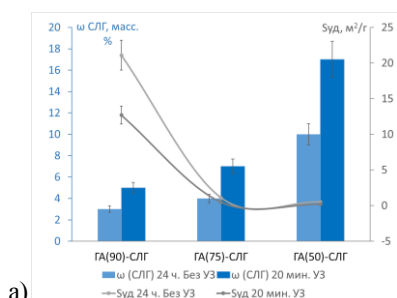
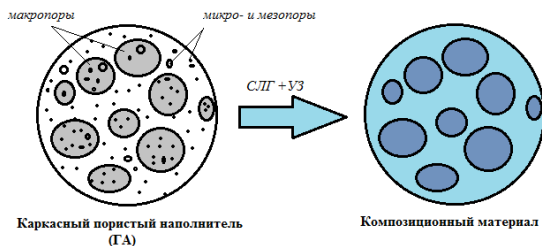


Рисунок 12 – а) зависимость площади удельной поверхности от содержания СЛГ в композиционных материалах, б) схема покрытия СЛГ пористой поверхности ГА



Установлено влияние ультразвуковой обработки на долю СЛГ в материале и изменение площади удельной поверхности. Выявлено, что с ростом количества СЛГ закономерно уменьшается (рисунок 12). Методом водопоглощения определен объем порового пространства образцов. После пропитки происходит уменьшение открытой пористости в материале за счет заполнения части пор СЛГ. Для подтверждения того, что пористость образцов открыта, с использованием ячейки Франца был рассчитан коэффициент диффузии (рисунок 11). Полученные данные находятся в прямой зависимости – с увеличением пористости материалов происходит увеличение коэффициента диффузии D.

Установлено три типа локализации полимерной составляющей в композитных материалах ГА-СЛГ в зависимости от соотношения компонентов и пористости ГА-композита: 1 тип – неравномерное покрытие (10–50 % поверхности) с формированием островковых агрегатов до 7 μм, для ГА(90)-СЛГ; 2 тип – равномерное островковое покрытие (70 % поверхности) с 50–200 нм полимерных частиц для ГА(75)-СЛГ; 3 тип – пленочное покрытие (100 % поверхности и толщина покрытия до 2 μм) для ГА(50)-СЛГ (рисунок 13).



Рисунок 13 – СЭМ изображения поверхности: а) ГА(90)-СЛГ, б) ГА(75)-СЛГ, в) ГА(50)-СЛГ

Методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии проведено исследование химического состава образцов композитов ГА(90)-СЛГ – ГА(50)-СЛГ. Покрытие керамики слоем СЛГ приводит к изменению соотношения Ca/P на поверхности, оно существенно снижается с ростом количества СЛГ в составе (таблица 5).

Таблица 5 – Элементный состав поверхности композитов

Образец	Содержание элемента на поверхности, ат. %				
	C	Ca	O	P	Ca/P
ГА(90)-СЛГ	31,77	12,58	46,90	8,75	1,43
ГА(90)-СЛГ	12,00	20,00	51,90	16,10	1,24
ГА(90)-СЛГ	18,35	17,57	47,98	16,10	1,09

Таблица 6 – Элементный состав поверхности композитов по углероду C1s

	ГА (90)-СЛГ	ГА (75)-СЛГ	ГА (50)-СЛГ
$\left[\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{C}}{\parallel}} \right]_m \cdots \left[\text{O}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{C}}{\parallel}} \right]_n$			
РФЭ-спектры C1s			
Доля C1s в спектре РФЭС, ат. %			
C1 (≈285,0 эВ)	49	83	44
C2 (≈286,8 эВ)	40	8	25
C3 (≈288,9; 289,3 эВ)	11	9	31

Соотношения химических связей углерода в композитах изменяется (таблица 6). В образцах ГА(75)-СЛГ, наблюдается увеличение площади пика C1s соответствующего связи C-C/C-H (1) и уменьшение площадей пика C1s для связи C-O/COOR (2) и (COOH) (3).

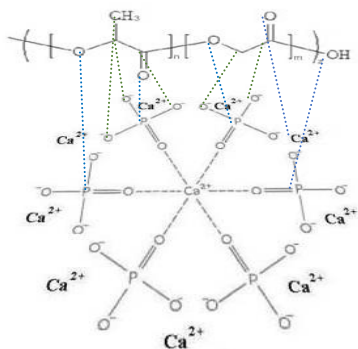


Рисунок 14 – Схема ориентирования функциональных групп СЛГ к поверхности ГА

Можно предположить, что уменьшение доли связей C-O/COOR (2) и (COOH) (3) в образце ГА(75)-СЛГ связано с тем, что связи ассоциированы с ГА на границах раздела фаз. Т.к. соотношение Ca/P в исходной керамике ГА(75) несколько ниже, чем у остальных образцов, это позволяет предположить, что можно сильнее ассоциировать молекулы СЛГ на поверхности ГА, в результате чего функциональные группы C-O/COOR (2) и (COOH) (3) ориентируются «внутри» к ГА в результате чего площадь С2 и С3 существенно уменьшается (рисунок 14).

Распределение функциональных центров на поверхности материалов по методу Гаммета (рисунок 15) показало что у чистого ГА ярко выражены центры с рКа -4,4; -0,29; 9,15; 16,8. Профиль композитов выглядит отличным от ГА и СЛГ. На них также присутствуют центры характерные для ГА, но в то же время появляются интенсивно выраженные центры в области рКа 6,4-6,9, рКа 9,45 и рКа 12. Появление новых центров связано со слабыми взаимодействиями между компонентами композиционных материалов. Наличие большого количества разделов фаз на поверхности материалов способствует образованию новых центров, при этом специфическое распределение СЛГ усиливает этот эффект.

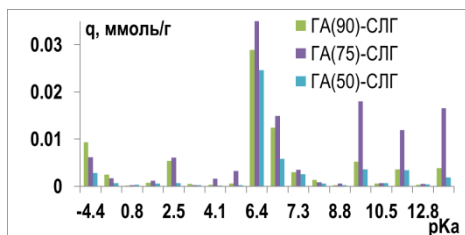
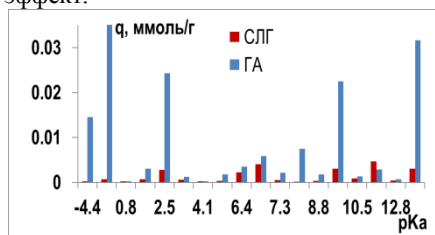


Рисунок 15 – Распределение кислотно-основных центров на поверхности композиционных материалов и исходных компонентов

ГА(75)-СЛГ имеет наибольшую поверхностную энергию среди композитов, этому способствует состав его поверхности, на которой преобладает количество кислотно-основных центров в области $pK_a = 6,4$, центры формируются за счет большого количества кислорода на поверхности материала, а также благодаря островковому покрытию керамики полимером. Присутствует созависимость между σ^P и концентрацией кислорода на поверхности материалов – с увеличением количества кислорода закономерно растет полярная составляющая поверхностной энергии (рисунок 16).

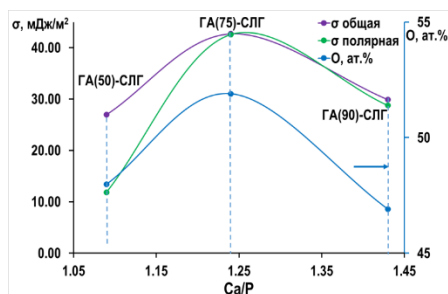


Рисунок 16 – Содержание кислорода и полярная составляющая поверхностной энергии от соотношения Ca/P

Фиксируя выделяемые клетками цитокины (рисунок 17), которые свидетельствуют о том, вызывает ли материал воспаление, установлено, что чистый СЛГ обладает провоспалительными свойствами, в то время как в композитах зафиксированы единичные реакции, это говорит о том, что материалы требуют тестирования на индивидуальную переносимость.

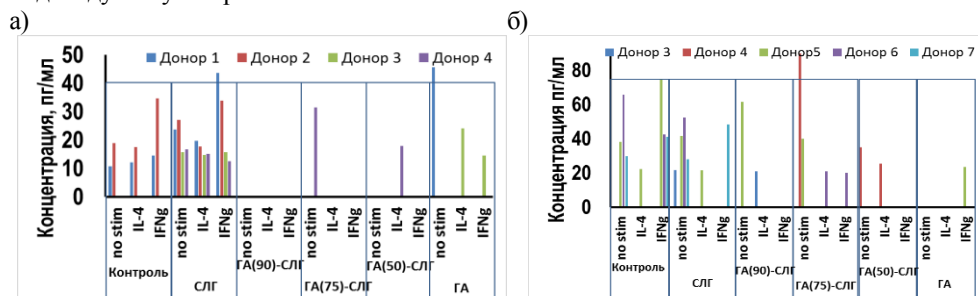


Рисунок 17 – Влияние композиционных материалов на секрецию цитокинов первичными человеческими макрофагам в зависимости от направления их дифференцировки: а) IL-1β; б) IL 6

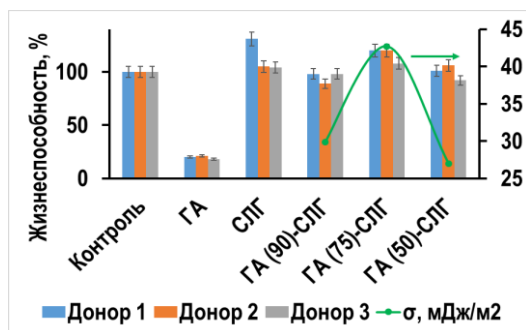


Рисунок 18 – Оценка жизнеспособности первичных моноцитарных макрофагов доноров в присутствии исходных компонентов и композитов

Тест на жизнеспособность показал, что клетки в образцах с СЛГ и композитов в целом сопоставимы с контрольным образцом (рисунок 18). Клетки в образцах с чистым ГА показывают низкую жизнеспособность. Несмотря на то, что чистый ГА обладает ярко выраженными цитотоксическими свойствами, добавление СЛГ позволяет существенно понизить поверхностную энергию и улучшить жизнеспособность материалов.

Пятая глава «Получение и исследование композиционных материалов на основе цинк-модифицированного гидроксиапатита и сополимера лактида и гликолида» посвящена получению композиционных материалов на основе цинк-модифицированного ГА. Для получения композитов на основе Zn_xGA был выбран каркас состава $GA:NaCl=75:25$. При увеличении количества заместителя Zn от 0,1 до 0,5 моль, в структуре каркаса закономерности по уменьшению среднего размера кристаллитов, объема и параметров ячейки сохранялись. Новых фаз обнаружено не было. На рентгенограммах керамики ГА наблюдается небольшой сдвиг дифракционных максимумов и уменьшение их интенсивности при увеличении количества цинка (рисунок 21). Доля СЛГ в составе материалов соответствует материалу на основе чистого ГА, что подтверждает существенное влияние исходной пористости на конечную пропитку (рисунок 22).

Результаты СЭМ показали, что композиты представляют собой агломераты частиц с характерной для гидроксиапатита формой и размерами.

Элементный состав поверхности каркасов Zn_xGA по результатам РСМА показывает, что атомное соотношение элементов $(Ca+Zn)/P$ составляет 1,7–1,8, что соответствует отношению элементов Ca/P для костной ткани (1,4–2,0) (таблица 7). Объем порового пространства так же близок к исходному композиту.

Таблица 7 – Элементный анализ Zn_xGA -СЛГ

Образец	Содержание элементов (ат.%)					$\frac{Ca+Zn}{P}$
	O	Ca	P	Zn	C	
$Zn_{0,1}GA$ -СЛГ	57,5	12,8	7,3	0,2	22,2	1,7
$Zn_{0,5}GA$ -СЛГ	56,3	15,9	9,6	1,3	16,8	1,8

Растворимость ГА в составе композитов значительно уменьшается относительно чистого каркаса, вероятно, это связано с тем, что диффузия ионов кальция сквозь слой полимера затрудняется (рисунок 19). При оценке скорости потери массы материалов, приведенных к площади удельной поверхности, можно увидеть, что добавка цинка существенно влияет на растворимость материалов (рисунок 20).

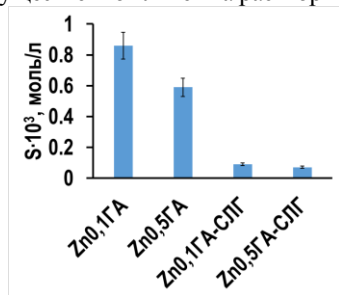


Рисунок 19 – Растворимость ГА в составе композитов Zn_xGA -СЛГ

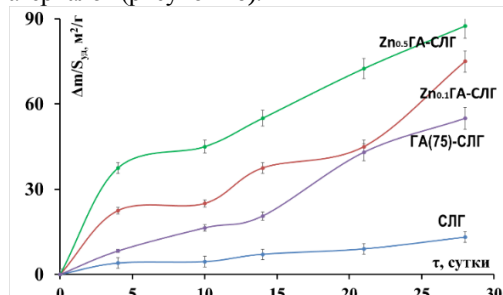


Рисунок 20 – Потеря массы материалов приведенная к единице площади удельной поверхности при выдерживании в фосфатном буфере pH = 7,4

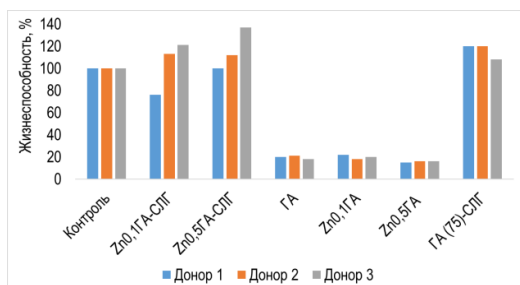


Рисунок 21 – Жизнеспособность макрофагов человека в присутствии композитов Zn_xGA-СЛГ

СЛГ. Так же можно наблюдать, что некоторые доноры имеют индивидуальную реакцию на материал – донор 1 показывает более низкую жизнеспособность относительно всех образцов.

Исследование антибактериальной активности показало, что цинк-модифицированные композиты оказали слабое подавляющее воздействие на численность золотистого стафилококка и кишечной палочки (рисунки 22, 23). Образцы композитов проявили антибактериальную активность несколько меньше, чем образцы Zn_xGA. Это может быть связано с меньшим выходом ионов цинка из данных образцов ввиду обволакивания частиц гидроксиапатита сополимером. Таким образом, удастся достичь некоторого баланса, когда материал имеет низкую цитотоксичность, и одновременно с этим способен подавлять бактерии.

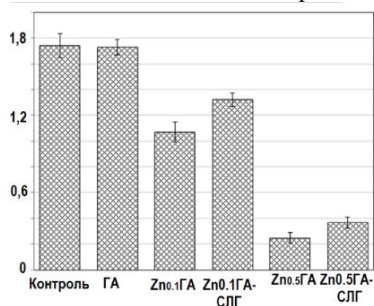


Рисунок 22 – количество бактерий золотистого стафилококка (*S. aureus*)

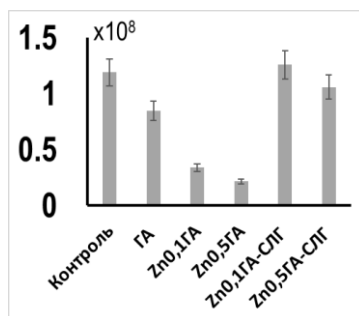


Рисунок 23 – Количество бактерий кишечной палочки (*E. coli*)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей диссертационной работе разработаны новые биосовместимые материалы, включающие цинк- и серебро-модифицированный гидроксиапатит и композиционные материалы на основе пористой гидроксиапатитной керамики и сополимера лактида и гликолида. Проведено комплексное исследование структуры, фазового состава и функциональных свойств композиционных материалов гидроксиапатит – сополимер лактида и гликолида и цинк-модифицированный

гидроксиапатит – сополимер лактида и гликолида в зависимости от состава полученных образцов. Полученные композиционные материалы характеризуются необходимым набором функциональных свойств и могут быть в дальнейшем рекомендованы в качестве имплантатов для регенеративной медицины.

На основании проведенных исследований сформулированы **выводы:**

1. Разработаны научные положения получения модифицированных ионами Ag^+ и Zn^{2+} порошков гидроксиапатитов и биосовместимых композиционных материалов на их основе, для использования в качестве материалов восстановления костных тканей. Подобраны концентрационные условия жидкофазного СВЧ-синтеза гидроксиапатита (ГА), модифицированного ионами Ag^+ , Zn^{2+} при содержании 0,1; 0,3; 0,5 моль на 1 моль гидроксиапатита.

2. С ростом содержания Zn^{2+} и Ag^+ в количестве 0,1; 0,3; 0,5 моль наряду с основной фазой $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (до 98 %) наблюдается образование и увеличение доли фаз $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (до 15 масс. %) и CaAgPO_4 (до 3 масс. %). При введении модифицирующих ионов Zn^{2+} происходит уменьшение параметров решетки и объема элементарной ячейки и уменьшение удельной поверхности от $106 \text{ м}^2/\text{г}$ (ГА) до $45 \text{ м}^2/\text{г}$ ($\text{Zn}_{0,1}\text{ГА}$); $34 \text{ м}^2/\text{г}$ ($\text{Zn}_{0,5}\text{ГА}$). В противоположность введение ионов Ag^+ приводит к увеличению параметров и объема элементарной ячейки ГА при уменьшении площади удельной поверхности $79 \text{ м}^2/\text{г}$ – $\text{Ag}_{0,1}\text{ГА}$ и $76 \text{ м}^2/\text{г}$ – $\text{Ag}_{0,5}\text{ГА}$.

3. С ростом содержания Zn^{2+} в цинк-модифицированном гидроксиапатите наблюдается уменьшение растворимости в физиологическом растворе от $0,86 \cdot 10^{-3}$ моль/л для $\text{Zn}_{0,1}\text{ГА}$ до $0,59 \cdot 10^{-3}$ моль/л для $\text{Zn}_{0,5}\text{ГА}$, обусловленное уменьшением удельной поверхности и формированием новых фаз. При введении серебра в ГА растворимость варьируется с изменением фазового состава $\text{Ag}_x\text{ГА}$ и наибольшую растворимость $1,67$ моль/л имеет $\text{Ag}_{0,3}\text{ГА}$ в составе которого имеется три различные фазы $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, CaAgPO_4 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

4. Выбраны условия получения пористых гидроксиапатитных каркасов с NaCl в качестве порообразователя (700°C – температура спекания, количество NaCl – 10:50 масс. %), обеспечивающие формирование до 48 об. % пористого открытого пространства с сетью взаимосвязанных макропор до 70 мкм и с коэффициентами диффузии водных растворов: $1,1 \text{ м}^2/\text{с}$ для ГА(90), $3,29 \text{ м}^2/\text{с}$ для ГА(75) и $4,1 \text{ м}^2/\text{с}$ для ГА(50).

5. Количество порообразователя NaCl влияет на пористость гидроксиапатитного каркаса, элементный состав поверхности и соотношение фаз в образцах. При содержании 25 масс. % NaCl, основной фазой является нестехиометрический гидроксиапатит состава $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{5,55}(\text{HPO}_4)_{0,45}(\text{O}_{0,53}(\text{OH})_{1,39})$, при соотношении элементов на поверхности $[\text{Ca}/\text{P}] = 1,49$, характерном для природной кости, а при других содержаниях порообразователя NaCl основной фазой является стехиометрический ГА $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ при составе $[\text{Ca}/\text{P}] = 1,52$ для 10 масс. % NaCl, $[\text{Ca}/\text{P}] = 1,50$ для 50 масс. % NaCl.

6. Композиционные материалы на основе пористого гидроксиапатитного каркаса и сополимера лактида и гликолида имеют соотношения компонентов ГА-СЛГ 95:5 (ГА(90)-СЛГ), 93:7 (ГА(75)-СЛГ), 83:17 ГА(50)-СЛГ с максимальной интеграцией между гидроксиапатитом и сополимером лактида и гликолида. С ростом количества полимерной составляющей в композиционном материале наблюдается уменьшение открытой

пористости относительно исходного ГА-каркаса (35–48 % до 32–37 %) и уменьшение коэффициента диффузии ($0,66 \text{ м}^2/\text{с}$ для ГА(90)-СЛГ и $1,5 \text{ м}^2/\text{с}$ для ГА(50)-СЛГ).

7. Композиционные материалы имеют 3 типа локализации полимерной составляющей в композиционных материалах гидроксиапатит – сополимер лактида и гликолида в зависимости от соотношения компонентов и пористости ГА-каркаса: 1 тип – неравномерное покрытие (10–50 % поверхности) с формированием островковых агрегатов до 7 мкм , для ГА(90)-СЛГ(5); 2 тип – равномерное островковое покрытие (70 % поверхности) с 50–200 нм полимерных частиц для ГА(75)-СЛГ; 3 тип – пленочное покрытие (100 % поверхности и толщина покрытия до 2 мкм) для ГА(50)-СЛГ и показано, что величина поверхностной энергии для 2 типа композиционного материала ГА(90)-СЛГ имеет наибольшую величину $42,71 \text{ мДж/м}^2$.

8. Концентрация кислотно-основных центров на поверхности композиционных материалов (особенно второго типа) в сравнении с ГА каркасами возрастает с $\text{pK}_a = 6,4; 6,9; 7,3; 12$ до $0,088 \text{ ммоль/л}$ и уменьшается до $0,0005 \text{ ммоль/л}$ для центров с $\text{pK}_a = -0,44; -0,29; 4,5; 9,45$ и $16,8$, вследствие изменения элементного соотношения Са/Р/О на поверхности относительно каркасов и появления новых границ раздела фаз полимер-керамика.

9. Каркасы на основе цинк-модифицированного гидроксиапатита с содержанием цинка $0,1$ и $0,5$ моль на 1 моль гидроксиапатита имеют меньшую площадь удельной поверхности каркасов $\text{Zn}_{0,1}\text{ГА}$ $0,3 \text{ м}^2/\text{г}$ и $\text{Zn}_{0,5}\text{ГА}$ $0,2 \text{ м}^2/\text{г}$ относительно каркаса ГА(75). Наблюдается увеличение растворимости приведенной к площади удельной поверхности до $0,87 \text{ г/м}^2$ для $\text{Zn}_{0,5}\text{ГА-СЛГ}$, $0,6 \text{ г/м}^2$ для $\text{Zn}_{0,1}\text{ГА-СЛГ}$, что значительно выше чем для композиционного материала ГА(75)-СЛГ на основе незамещенного цинком гидроксиапатита ($0,549 \text{ г/м}^2$).

10. Процесс накопления соединений на поверхности гидроксиапатита и модифицированного ионами Ag^+ , Zn^{2+} гидроксиапатита изменяется в ряду $\text{Ag}_{0,3}\text{ГА} > \text{Zn}_{0,3}\text{ГА} > \text{ГА}$. Скорость роста кальций-фосфатного слоя на поверхности материалов в SBF-растворе зависит от концентрации поверхностных ионов Ca^{2+} , доступных для роста кальций-фосфатного слоя $\text{ГА(90)-СЛГ} > \text{ГА(75)-СЛГ} > \text{ГА(50)-СЛГ}$, что объясняется затруднением диффузии растворителя к гидроксиапатиту через слой сополимера.

11. Наибольшую цитотоксичность проявляют материалы серебро-модифицированные гидроксиапатиты (количество жизнеспособных клеток 15–17 %), что делает их не перспективными для использования в медицинской практике. Зависимость цитотоксичности цинк-модифицированного гидроксиапатита от концентрации Zn^{2+} проявляется в меньшей степени и количество жизнеспособных клеток составляет $\approx 20 \%$.

12. Введение сополимера лактида и гликолида в композиционный материал значительно понижает уровень цитотоксичности и жизнеспособность композиционных материалов. Для композита ГА(75)-СЛГ количество жизнеспособных клеток выше контроля на 20 %; введение Zn^{2+} в композиционные материалы на основе цинк-модифицированного гидроксиапатита способствует снижению цитотоксичности и количество жизнеспособных клеток может составлять 140 % от контрольного.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:

1. **Lytkina D. N.** Synthesis and properties of zinc-modified hydroxyapatite [Electronic resource] / D. N. Lytkina, A. A. Gutsalova, D. A. Fedorishin, N. M. Korotchenko, R. R. Akhmedzhanov, V. V. Kozik, I. A. Kurzina // Journal of functional biomaterials. – 2020. – Vol. 11, № 1. – Article number 10. – 12 p. – URL: <https://www.mdpi.com/2079-4983/11/1/10> (access date: 18.11.2020). – DOI: 10.3390/jfb11010010. – 1,18 / 0,17 а.л. (*Web of Science*).

2. Рассказова Л. А. Полученные in situ биоактивные композиты на основе фосфатов кальция и олигомеров молочной кислоты / Л. А. Рассказова, **Д. Н. Лыткина**, Ш. Е. Шаповалова, В. В. Ботвин, М. А. Поздняков, А. Г. Филимошкин, Н. М. Коротченко, В. В. Козик // Журнал прикладной химии. – 2015. – Т. 88, № 4. – С. 639–645. – 0,49 / 0,1 а.л.

в переводной версии журнала, входящей в Scopus:

Rasskazova L. A. Bioactive Composites Produced in situ on the Basis of Calcium Phosphates and Lactic Acid Oligomers / L. A. Rasskazova, **D. N. Lytkina**, Sh. E. Shapovalova, V. V. Botvin, M. A. Pozdnyakov, A. G. Filimoshkin, N. M. Korotchenko, V. V. Kozik // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2015. – Vol. 88, № 4. – P. 669–675.

Статьи в сборниках материалов конференций, представленных в изданиях, входящих в Scopus:

3. **Lytkina D. N.** Solubility characteristics of the material based on porous hydroxyapatite ceramics coated with PLGA [Electronic resource] / D. N. Lytkina, A. A. Gutsalova, M. A. Pozdnyakov, L. A. Heinrich, V. V. Kozik // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. – 2019. – Vol. 597, № 1 : 16th International Conference of Students and Young Scientists on Prospects of Fundamental Sciences Development, PFSD. Tomsk, Russia, April 23–26, 2019. – Article number 012006. – 4 p. – URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/597/1/012006> (access date: 18.11.2020). – DOI: 10.1088/1757-899X/597/1/012006. – 0,22 / 0,04 а.л. (*Scopus*).

4. **Lytkina D. N.** Preparation of composite materials based on hydroxyapatite and lactide and glycolide copolymer [Electronic resource] / D. N. Lytkina, A. A. Berezovskaya, N. M. Korotchenko, I. A. Kurzina, V. V. Kozik // AIP Conference Proceedings. – 2017. – Vol. 1899, № 1 : 14th International Conference of Students and Young Scientists on Prospects of Fundamental Sciences Development, PFSD. Tomsk, Russia, April 25–28, 2017. – Article number 020015. – URL: <https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.5009840> (access date: 18.11.2020). – DOI: 10.1063/1.5009840. – 0,39 / 0,07 а.л. (*Scopus*).

Патент Российской Федерации:

5. Патент 2669554 Российская Федерация, МПК А61L 27/10, А61L 27/58. Способ получения биodeградируемых композиционных материалов с открытой пористостью для восстановления костной ткани / **Лыткина Д. Н.** (RU), Березовская А. А. (RU), Курзина И. А. (RU), Коротченко Н. М. (RU), Козик В. В. (RU), заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Национальный

исследовательский Томский государственный университет» (ТГУ) (RU) – № 2017145165; заявл. 22.12.2017, опубл. , 10.12.2018, Бюл. № 29. – 5 с.

Публикации в прочих научных изданиях:

6. Смирнов С. С. Исследование биосовместимости композиционных материалов на основе гидроксиапатита и сополимера лактид-гликолида на лабораторных мышах / С. С. Смирнов, А. А. Карпов, А. А. Гуцалова, И. А. Курзина, **Д. Н. Лыткина**, Е. А. Щепкина, Г. А. Плиско, В. Е. Карев, А. С. Ивкина // Лабораторные животные для научных исследований. – 2020. – № 3. – С. 43–48. – 0,59 / 0,07 а.л.

7. Решетова Э. А. Получение и исследование свойств композиционных материалов на основе цинк-модифицированного гидроксиапатита и биоразлагаемых полиэфиров [Электронный ресурс] / Э. А. Решетова, А. А. Гуцалова, **Д. Н. Лыткина** // Перспективы развития фундаментальных наук : сборник научных трудов XVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Томск, 21–24 апреля 2020 г. – Томск, 2020. – Т. 2 : Химия. – С. 152–154 URL: http://conf-prfn.org/Arch/Proceedings_2020_vol_2.pdf (дата обращения: 18.11.2020). – 0,18 / 0,06 а.л.

8. Федоришин Д. А. Изучение влияния ионов цинка на биосовместимость гидроксиапатита [Электронный ресурс] / Д. А. Федоришин, А. А. Гуцалова, **Д. Н. Лыткина** // Перспективы развития фундаментальных наук : сборник научных трудов XVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Томск, 21–24 апреля 2020 г. – Томск, 2020. – Т. 4 : Биология и фундаментальная медицина. – С. 85–87. URL: http://conf-prfn.org/Arch/Proceedings_2020_vol_4.pdf (дата обращения: 18.11.2020). – 0,22 / 0,07 а.л.

9. Гуцалова А. А. Влияние параметров получения керамических композиционных материалов на основе гидроксиапатита и сополи (лактид-гликолида) / А. А. Гуцалова, **Д. Н. Лыткина**, И. А. Курзина // Полифункциональные химические материалы и технологии : материалы Международной научной конференции. Томск, 22–25 мая 2019 г. – Томск, 2019. – Т. 1. – С. 47–48. – 0,12 / 0,04 а.л.

10. Гуцалова А. А. Исследование состава и растворимости композиционных материалов на основе гидроксиапатита и сополи (лактид-гликолида) [Электронный ресурс] / А. А. Гуцалова, **Д. Н. Лыткина** // Ломоносов–2019 : материалы XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Москва, 08–12 апреля 2019 г. – Москва, 2019. – С. 936. – URL: <http://vital.lib.tsu.ru/vital/access/manager/Repository/vtls:000787992> (дата обращения: 18.11.2020). – 0,08 / 0,04 а.л.

11. Гуцалова А. А. Получение и исследование прочности биосовместимых композитов на основе гидроксиапатита и биоразлагаемых полимеров / А. А. Гуцалова, **Д. Н. Лыткина**, И. А. Курзина // Химия и химическое образование XXI века : сборник материалов V Всероссийской студенческой конференции с международным участием. Санкт-Петербург, 25–29 марта 2019 г. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 103–104. – 0,06 / 0,02 а.л.

12. Gutsalova A. A. Membrane properties of porous composites based on hydroxyapatite and poly (lactic-co-glycolic acid) / A. A. Gutsalova, I. A. Kurzina, **D. N. Lytkina**, A. A. Berezovskaya // Mendelev 2019 : materials XI International Conference on Chemistry for

Young Scientists. Saint-Petersburg, Russia, September, 09–13, 2019. – Saint Petersburg, 2019. – P. 262. – 0,02 / 0,01 а.л.

13. Гуцалова А. А. Растворимость композиционных материалов на основе гидроксиапатита и сополимера лактида и гликолида [Электронный ресурс] / А. А. Гуцалова, **Д. Н. Лыткина**, И. А. Курзина // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии : сборник тезисов. Санкт-Петербург, 09–13 сентября 2019. – Санкт-Петербург, 2019. – Т. 26 : Химия и технология материалов. – С. 170. URL: <https://istina.ipmnet.ru/collections/234819622/> (дата обращения: 18.11.2020). – 0,04 / 0,02 а.л.

14. **Лыткина Д. Н.** Поверхностные свойства пористых биосовместимых материалов на основе гидроксиапатита и сополимера лактида и гликолида [Электронный ресурс] / Д. Н. Лыткина, А. А. Гуцалова, Л. В. Домрачева // Перспективы развития фундаментальных наук : сборник трудов XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Т. 2 : Химия. Томск, 23–26 апреля 2019 г. – Томск, 2019. – Т. 2 : Химия. – С. 129–131. URL: <http://earchive.tpu.ru/handle/11683/55906> (дата обращения: 18.11.2020). – 0,15 / 0,05 а.л.

15. Гуцалова А. А. Исследование пористости керамических композиционных материалов на основе гидроксиапатита и биоразлагаемых полиэфиров [Электронный ресурс] / А. А. Гуцалова / А. А. Березовская, **Д. Н. Лыткина** // Перспективы развития фундаментальных наук : сборник трудов XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Томск, 24–27 апреля 2018 г. – Томск, 2018. – Т. 2 : Химия. – С. 96–98. URL: http://conf-prfn.org/Arch/Proceedings_2018_vol_2.pdf (дата обращения: 18.11.2020). – 0,19 / 0,06 а.л.

16. Березовская А. А. Мембранные свойства пористых композиционных материалов на основе гидроксиапатита и сополи (лактид-гликолида) / А. А. Гуцалова, А. А. Березовская, **Д. Н. Лыткина**, И. А. Курзина // Высокоэнергетические и специальные материалы: демилитаризация, антитерроризм и гражданское применение : сборник тезисов XIV Международной конференции «NEMs-2018». Томск, 03–05 сентября 2018 г. – Томск, 2018. – С. 180–181. – 0,08 / 0,02 а.л.

17. Березовская А. А. Получение пористых композитов на основе гидроксиапатита и сополимера лактида и гликолида [Электронный ресурс] / А. А. Березовская, **Д. Н. Лыткина** // Перспективы развития фундаментальных наук : сборник трудов XIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Томск, 25–28 апреля 2017 г. – Томск, 2017. – Т. 2 : Химия. – С. 148–150. – URL: <http://earchive.tpu.ru/handle/11683/44508> (дата обращения: 18.11.2020). – 0,2 / 0,1 а.л.

18. Березовская А. А. Исследование биоактивных свойств композиционных материалов на основе гидроксиапатита и сополи (лактид-гликолида) и оценка их цитотоксичности с индикатором Alamar Blue / А. А. Березовская, **Д. Н. Лыткина**, И. А. Курзина // Новые оперативные технологии 2017 (НОТ–2017) : сборник трудов 6-ой Международной научной конференции. Томск, 28 сентября – 01 октября 2017 г. – Томск, 2017. – С. 16–17. – 0,15 / 0,05 а.л.

19. Березовская А. А. Получение пористых композитов на основе гидроксиапатита и сополимера лактида и гликолида [Электронный ресурс] / А. А. Березовская, **Д. Н. Лыткина** // Перспективы развития фундаментальных наук : сборник трудов XIII

Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Томск, 26–29 апреля 2016 г. – Томск, 2016. – Т. 2 : Химия. – С. 74–76. URL: http://science-persp.tpu.ru/Arch/Proceedings_2016_vol_2.pdf (дата обращения: 18.11.2020). – 0,18 / 0,06 а.л.

20. **Лыткина Д. Н.** Композиты с открытой пористостью на основе гидроксиапатита и сополи (лактид-гликолид)а / Д. Н. Лыткина, А. А. Березовская, Н. М. Коротченко, И. А. Курзина, А. Г. Филимошкин // Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине : материалы IV Международной научно-практической конференции. Томск, 13–15 октября 2016 г. – Томск, 2016. – С. 65–68. – 0,18 / 0,04 а.л.

21. **Lytkina D. N.** Composites with a system of interconnected pores based on hydroxyapatite and lactide-co-glycolide / D. N. Lytkina, A. A. Berezovskaya, I. A. Kurzina, A. G. Filimoshkin, V. V. Kozik // BioNanoMat. – 2016. – Vol. 17, № S1. – P. 153–154. – 0,13 / 0,03 а.л.

22. Rasskazova L. A. Bioactivity and Physico-Chemical Properties of Composites on Basis of Hydroxyapatite with Lactic and Glycolic Acids Oligomers / L. A. Rasskazova, **D. N. Lytkina**, E. G. Shapovalova, V. V. Botvin, M. A. Pozdnyakov, I. V. Zhuk, A. G. Filimoshkin, N. M. Korotchenko, V. V. Kozik // Advanced Materials Research. – 2015. – Vol. 1085. – P. 394–399. – 0,35 / 0,04 а.л.

23. **Лыткина Д. Н.** Разработка технологии получения биосовместимого материала для реконструкции костных тканей [Электронный ресурс] / Д. Н. Лыткина, Л. А. Рассказова, Е. Шаповалова // Перспективы развития фундаментальных наук : сборник трудов XII Международной конференции студентов и молодых ученых. Томск, 21–24 апреля 2015 г. – Томск, 2015. – С. 444–446. URL: http://science-persp.tpu.ru/Previous%20Materials/Konf_2015.pdf (дата обращения: 18.11.2020). – 0,16 / 0,06 а.л.

Издание подготовлено в авторской редакции.
Отпечатано на участке цифровой печати
Издательства Томского государственного университета
Заказ № 7305 от «26» мая 2021 г. Тираж 100 экз.
г. Томск Московский тр.8, тел. 53-15-28
publish.tsu.ru