

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ МАТЕРІАЛОЗНАВСТВА
ім. І.М. ФРАНЦЕВИЧА

УЛЬЯНЧИЧ НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА



УДК 666.3.12; 661.842; 616-74; 606.61

**ФОРМУВАННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ КАЛЬЦІЙ-ФОСФАТНОЇ
КЕРАМІКИ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ**

Спеціальність: 05.02.01 – Матеріалознавство

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата технічних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті проблем матеріалознавства
ім. І.М. Францевича Національної Академії Наук України

Наукові керівники: доктор фізико-математичних наук, професор
академік НАН України,
Фірстов Сергій Олексійович,
Інститут проблем матеріалознавства
ім. І. М. Францевича НАН України, м. Київ,
заступник директора з наукової роботи.

доктор технічних наук, професор
Уварова Ірина Володимирівна
Інститут проблем матеріалознавства
ім. І. М. Францевича НАН, м. Київ

Офіційні опоненти: доктор технічних наук, професор
Савчук Петро Петрович,
Луцький національний технічний університет
кафедра матеріалознавства, м. Луцьк

доктор технічних наук, старший науковий співробітник
Саєнко Сергій Юрійович,
Національний науковий центр «Харківський
фізико-технічний інститут» НАН України, м. Харків
начальник відділу газостатичних і плазмових технологій

Захист відбудеться “11” травня 2021 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради
Д 26.207.03 Інституту проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України за
адресою: 03142, м. Київ, вул. Кржижанівського, 3

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Інституту проблем
матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України за адресою: 03142, м. Київ, вул.
Кржижанівського, 3.

Автореферат розісланий “31” березня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
к.т.н.



О.В.Хоменко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Зважаючи на стрімкий розвиток можливостей реконструктивно-відновлювальної медицини, яка заснована не на заміщенні, а на регенерації кісткової тканини, виникла нагальна потреба в біосумісних матеріалах, які б стимулювали утворення кісткової тканини і могли використовуватись в тканино-інженерних конструкціях як носії живих клітин. Завдяки аналогії з мінеральним компонентом кісткової тканини, найбільш поширеними до використання в пластиці кісткової тканини з синтетичних матеріалів є кальцій-фосфатна кераміка (КФК) на основі гідроксиапатиту (ГАП) та β -трикальційфосфату (β -ТКФ), яка має ідеальну біосумісність та спорідненість до кісткової тканини. Значний внесок у розвиток синтетичних матеріалів на основі фосфатів кальцію для відновлення кісткової тканини зроблений вітчизняними вченими: Є.П. Подрушняк, В. А. Дубок, Л.А. Іванченко, З.З. Зиман, В.Л. Карбівський, та закордонними дослідниками з яких основними засновниками цього напряму досліджень є К. de Groot, L.L. Hench, M. Vallet-Regi, T. Kanazawa, D.F. Williams, R. LeGeros, J. LeGeros, J.C. Elliott, H. Aoki, M. Jarcho, J. Kay, D.H. Kim, H.E. Kim, У. Ньюман, М. Ньюман, Л. Слуцкий, Я. Ветра., С.М. Баринов, М. Еппле та ін. В результаті цих робіт отримано однофазні керамічні матеріали з ГАП та β -ТКФ та двофазну КФК, властивості яких ретельно досліджено в залежності від способу отримання та параметрів синтезу. З появою нового напрямлення в медицині - інженерії кісткової тканини, почався пошук матеріалів, які б взаємодіяли з організмом на клітинному рівні.

Відомо, що на остеоіндуктивні властивості КФК впливає поліфазність кераміки, легування остеотропними елементами, наноструктурування, геометрія мікроструктури поверхні, структура пор. Є інформація, що трифазна КФК (α -ТКФ, β -ТКФ і ГАП) володіє остеоіндуктивними властивостями за рахунок різної розчинності трьох фаз. Створення трифазної кераміки ускладнюється тим, що фаза з найбільшою розчинністю (α -ТКФ) утворюється при високих температурах внаслідок фазового переходу β -ТКФ \rightarrow α -ТКФ. Відомо, що для одержання трифазної КФК використовують досить складні високотемпературні методи. Є також інформація про отримання метастабільної фази α -ТКФ з аморфного фосфату кальцію при низьких температурах, яка при температурі 800 °С знову переходить в β -ТКФ, та стабілізацію α -ТКФ кремнієм вже при високих температурах, але вплив технологічних параметрів на утворення трьох фаз КФК більш простим методом хімічного осадження в даний час не досліджений. Відомостей про утворення, трифазної КФК та встановлення закономірностей впливу співвідношення фаз на її властивості в даний час недостатньо.

Теоретично передбачається, що чим більше складових з різною розчинністю, з яких складається композиційна КФК, тим ефективніше вона буде заміщуватись регенератом. Основні вимоги до такої кераміки, це наявність наноструктури, система пор різного розміру, що сполучаються між собою та швидкорозчинний компонент, який виділяючи в фізіологічне середовище іони кальцію та фосфату, продовжує змінювати пористу структуру КФК та покращує сорбційні властивості композиту. Є інформація про створення композитної КФК, армованої менш розчинними частинками ГАП голчатої форми для зміцнення КФК, але вплив такої структури на остеоіндуктивні властивості композитної кераміки не досліджено.

Інша проблема, що виникає в регенеративній медицині в умовах пластики великих дефектів в комбінації з процедурою заміщення дефекту остеогенними матеріалами, полягає в необхідності застосування титанових імплантатів, поверхні яких повинні мати остеоінтегративні і антибактеріальні властивості. При використанні антибіотиків відразу гальмуються регенеративні процеси, тому більш перспективним для створення антибактеріальної поверхні є срібло. В останній час з'явилась інформація, що наносрібло нанесене на поверхню імплантатів ефективно для створення її антибактеріальних властивостей. Вплив комбінованих покриттів з ГАП та наносрібла на антибактеріальні властивості поверхні імплантатів не досліджено.

Таким чином, **актуальність роботи** обумовлена необхідністю: виявлення впливу технологічних параметрів обробки синтезованого осаду нестехіометричного ГАП розчинами органічних кислот та легування його кремнієм на фізико-хімічні та біологічні властивості отриманої КФК; створення наноструктурованої композитної кераміки, що містить компоненти різні за розчинністю; створення біосумісної антибактеріальної поверхні з ГАП зі сріблом на титанових імплантатах для розробки матеріалів, що використовуватимуться в регенеративній медицині з метою пластики великих кісткових дефектів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація відповідає основним науковим тематикам Інституту проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України та виконана в рамках тем відомчого замовлення НАН України та конкурсних проєктів № 0115U004616 "Розробка та впровадження у виробництво нових біоматеріалів для відновлення кісткової тканини та функції пошкодженого органу при обширних травмах опорно-рухового апарату" 2015-2016 рр.; № 0116U004773 "Розробка та дослідження нового покоління біосумісних матеріалів для реконструктивно-відновлювальної хірургії на основі сплавів титану, кальційфосфатних матеріалів, біоситалів та біоінертної кераміки" 2016-2018 рр.; № 0117U001807 "Відпрацювання технологій виготовлення та використання новітніх біосумісних титанових сплавів з оптимальними механічними властивостями в комбінації з біологічно активними матеріалами для реконструктивно-відновлювальних операцій опорно-рухового апарату" 2017-2021 рр.; № 0117U800180 "Розробка новітніх технологій створення наноструктурних матриць на основі вуглецю та фосфатів кальцію з підвищеними адсорбційними та бактерицидними властивостями" 2017-2021рр.; №0118U006216 "Розробка технології виготовлення заготовок з нового титанового сплаву та порошків з біоактивної кераміки з різними функціональними властивостями для дентальних імплантатів" 2018-2019рр.; № 0118U006214 "Створення біоматеріалів з остеоіндуктивними властивостями для відновлення кісткової тканини та функцій травмованих кісток" 2018-2019 рр.; № 0118U001671 "Розробка технологічного процесу виготовлення ендопротезів кульшового суглобу з використанням нових біосумісних матеріалів та технологій " 2018 р.; № 0119U100819 "Новітні біоматеріали із підвищеними біологічною та механічною сумісністю" 2019-2021 рр.; № 0119U102083 "Розробка та доведення до впровадження в клінічну практику кісткових імплантатів різного призначення з новітніх біоматеріалів для відновлення кісткової тканини та функції кісток після поранень в бойових діях" Етап 2019 року"; № 0115U002983 "Нові композиційні наноматеріали медичного призначення" 2015-2019

Мета і завдання дослідження. Мета роботи - виявлення закономірностей впливу технологічних параметрів обробки синтезованого нестехіометричного ГАП та добавок до

нього кремнію і срібла, на фізико-хімічні та функціональні властивості отриманих матеріалів, створення наноструктурованої композитної кальційфосфатної кераміки та дослідження її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Досягнення цієї мети вимагало вирішення наступних **задач**:

1. Визначити вплив змін рН (від 7 до 4) осаду нестехіометричного гідроксиапатиту, під дією аскорбінової та лимонної кислот, на фазові, структурні та фізико-хімічні властивості після термообробки в температурному інтервалі 800-1300 °С.

2. Визначити вплив легування синтезованого нестехіометричного ГАП кремнієм на фазові, структурні зміни та фізико-хімічні властивості КФК після термообробки в інтервалі температур від 800 °С та 1300 °С, перевірка біологічних властивостей матеріалу визначеного за результатами досліджень.

3. Дослідити фізико-хімічні та біологічні властивості КФК з наноструктурованою композитною структурою.

4. Дослідити вплив структурного стану срібла та способу його введення на антибактеріальні властивості покриттів з ГАП.

Об'єкт дослідження: процеси структурних перетворень та фазових змін КФК, їх вплив на розчинність в рідині, що імітує фізіологічну, та адсорбційну активність, модифікування покриттів сріблом.

Предмет дослідження: вплив обробки осаду нестехіометричного ГАП органічними кислотами та легування, кремнієм на фазові зміни та фізико-хімічні властивості КФК після відпалу в температурному інтервалі 800-1300 °С, сполучення нанорозмірних компонентів з різною розчинністю на фізико-хімічні та біологічні властивості КФК, вплив структурного стану срібла на антибактеріальні властивості покриттів.

Методи дослідження. Структурний склад контролювали методами: рентгенофазового аналізу (РФА) з використанням рентгенівського дифрактометра Ultima IV ("Rigaku", Японія) при довжині хвилі λ (Cu-K α -випромінювання) = 0,154187 нм; Отримані дані обробили у програмі «PowderCell 2.4» та інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії в діапазоні частот 4000–400 см⁻¹, застосовуючи Фур'є-спектрофотометр ФСМ1202 ("Инфраспектр", РФ); синтезовані та відпалені при різних температурах гранули КФК було досліджено методом скануючої та просвічуючої електронної мікроскопії (СЕМ, ПЕМ). Стан кремнію та НЧ срібла на поверхні покриття з ГАП вивчали методами електронної мікроскопії (СЕМ). Мікроскоп було укомплектовано системою NKL CHANNEL 5 фірми OXFORD — для дифракції електронів із локальної ділянки з розміром понад 10 нм.; хімічний склад визначали за допомогою енергодисперсійного рентгенфлуоресцентного поелементного аналізу із застосуванням експрес-аналізатора хімічного складу Expert 3L ("ІНАМ", Україна); визначення адсорбційної активності КФК проводили згідно з ГОСТ 4453-74. Насичення порошків та гранул проводили водним розчином метиленового синього; розчинність матеріалів визначалась по кількості виділених іонів кальцію в розчин, що імітує рідину організму, методика експерименту полягала у витримці зразків КФК протягом доби при 37 °С в оцтово-ацетатному буферному розчині при рН-5,5, близькому до рН фізіологічної рідини при розчиненні біологічного гідроксиапатиту. Іони кальцію в розчині визначали методом прямої потенціометрії з використанням іонселективного електроду, дослідження остеогенних властивостей *in vitro* та *in vivo* проводились в ДП «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Інституті молекулярної біології і генетики Національної академії наук України, Білоцерківському національному аграрному

університеті та ДП "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України" відповідно до стандартів ДСТУ ISO 10993.

Наукова новизна одержаних результатів

1. Вперше показано, що при обробці осаду нестехіометричного ГАП аскорбіновою кислотою, а також при легуванні його кремнієм, виділяється фаза α -ТКФ в температурному інтервалі 800 -1100 °С.
2. Вперше виявлено, що на фазоутворення після відпалу в інтервалі температур 800 °С-1300 °С осаду нестехіометричного ГАП, обробленого органічними кислотами, впливає тип кислоти. Обробка осаду аскорбіновою кислотою сприяє утворенню трифазної КФК (ГАП, β -ТКФ, α -ТКФ) в інтервалі температур 800-1300 °С, а при обробці лимонною кислотою трифазна КФК утворюється тільки при 1100 °С.
3. Вперше встановлено, що введення тонкодисперсного колоїдного діоксиду кремнію до осаду нестехіометричного ГАП, приводить до утворення трифазного КФК (ГАП, β -ТКФ, α -ТКФ) в інтервалі 800 - 1200 °С, а оптимізований за структурою, фазовим складом та адсорбційними властивостями матеріал має виражені остеоіндуктивні властивості, що підтверджено доклінічними дослідженнями.
4. Вперше показано, що розроблений композиційний наноструктурований матеріал з трифазної КФК, армованої голкоподібними частинками β -ТКФ, для збереження об'єму матеріалу в процесі заміщення кістковою тканиною, може індукувати розвиток кісткових клітин за рахунок сполучення більш розчинних наночасток сфероїдної форми і менш розчинних часток голчатої структури, та завдяки створеній системи пор від нано- до макророзміру, що сполучаються між собою і поступово збільшуються під впливом фізіологічної рідини, ефективно заміщуватись повноцінною кістковою тканиною. Біологічні властивості матеріалу підтверджені доклінічними дослідженнями.
5. Вперше встановлено, що покриття нанесені мікроплазмовим напиленням на титанові імпланти, з ГАП, легованого сріблом, та покриття з ГАП, на яке нанесені наночастинки срібла плазмовим диспергуванням у вакуумі, мають майже однаковий антибактеріальний вплив на відомі збудники госпітальних гнійно-запальовальних захворювань.

Достовірність та обґрунтованість результатів, положень та висновків

забезпечується використанням сучасних методів дослідження, точністю використаних засобів вимірювання, значним обсягом одержаних результатів.

Практичне значення одержаних результатів

Отримані результати дозволять визначати технологічні параметри модифікування синтезованого нестехіометричного ГАП та оптимальну температуру його термообробки з метою отримання КФК з контрольованою резорбцією та здатністю до заміщення.

На основі проведених в роботі досліджень розроблено і отримано принципово нову наноструктуровану композиційну КФК, яка завдяки високій біоактивності та здатності зберігати свій об'єм в кістковому дефекті до повного заміщення, може використовуватись як самостійно, так і в якості основи для культивування кісткових клітин в регенеративній медицині. Використання такого матеріалу в великих кісткових дефектах збереже міцність травмованої кістки до повного відновлення кісткової тканини.

Дослідження КФК, легованої кремнієм перспективне для використання в інженерії кісткової тканини. Попередні дослідження його використання в сполученні з плазмою крові, збагаченої тромбоцитами, показали не тільки виражені остеоіндуктивні властивості,

але й сприяння утворенню хрящової тканини, що дуже перспективно для відновлення суглобів.

Отримані антибактеріальні покриття методом мікроплазмового напилення ГАП, легованого сріблом, та покриття з ГАП, на яке нанесені наночастинки срібла плазмовим диспергуванням у вакуумі дозволять уникнути їх розхитування та відторгнення шляхом сприяння надійної інтеграції з кістковою тканиною та уникнення загрози інфікування. На відміну від інших методів забезпечення антибактеріальних властивостей, розроблені матеріали не впливають негативно на репаративні процеси. Мікробіологічні дослідження з використанням тест-штамів відомих збудників госпітальних гнійно-запальовальних захворювань - грамнегативних (*Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*) та грампозитивних (*Staphylococcus aureus*) бактерій проведені ДП "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України" відповідно до стандартів ДСТУ ISO 10993.

Базуючись на дослідженнях нестехіометричного ГАП в композиції з аскорбіновою кислотою, створена БАД «Остеїн» для нормалізації мінерального обігу в організмі.

Остеоіндуктивні властивості оптимізованих за адсорбційною активністю матеріалів підтверджені звітами по дослідженням їх остеогенних властивостей *in vitro* та *in vivo* ДП «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», та Білоцерківського національного аграрного університету.

По розробленим матеріалам та покриттям отримано Сертифікати відповідності технічному регламенту №753 щодо медичних виробів згідно з вимогами ISO 13485, які дають дозвіл на використання в клініках України №UA.TR.039.1204, №217 та №UA.TR.039.1380, №229.

Особистий внесок здобувача

Автором проведено аналіз літератури, визначено мету і задачі роботи, за участю наукового керівника узагальнені одержані результати, сформульовані висновки. В співробітництві з фахівцями Інституту проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України (Гарбузом В.В., Кузьменко Л.М.) обговорювались особливості отримання β-ТКФ та методи визначення розчинності КФК), в співробітництві з фахівцями, Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України (Борисовим Ю.С, Войнаровичем С.Г.), Інституту надтвердих матеріалів ім. В.М. Бакуля НАН України (Логіною О.Б.) були визначені методичні підходи до постановки і проведення експериментів по біосумісним та антибактеріальним покриттям. Були сплановані і реалізовані спільно з фахівцями з Білоцерківського національного аграрного університету (Рубленко М.В., Андрійцем В.Г., Чемеровським В.О.), ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (Гайко Г. В., Підгаєцьким В.М.), ДП «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України» (Васильєвим Р. Г., Новіковою С. М.), Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України (Півень О.О), Ужгородським медичним університетом (Шимоном В.М.), ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України» (Харченко Т.Ф.), дослідження *in vitro* та *in vivo* біологічних властивостей розроблених матеріалів.

Отримання та проведення експериментальних досліджень нестехіометричного ГАП, модифікованої КФК проведено спільно з Коломійцем В.В.; рентгенофазовий аналіз проведено спільно з Биковим О.І.; ІЧ-спектроскопію проведено спільно з Тамілою Т.В.;

скануюча електронна мікроскопія виконана спільно з Ковалем О.Ю. та в ТОВ «Наномедтехніка» спільно із Скориком А.М.

Апробація результатів дисертації Основні результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на VI міжнародному медичному форумі: Інновації в медицині – здоров'я нації та IV Міжнародний медичний конгрес. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України, «Актуальні питання біомедичної та реабілітаційної інженерії» (Київ, 2015), на Першій науково практичній конференції біомедичних інженерів і технологів України: Сучасний стан та перспективи біомедичної інженерії і медичної промисловості України. (Київ, 2015, КП), міжнародному форумі «Інноваційні напрямки в генетичній та регенеративній медицині» (Київ, 2016), Участь у Тижні виробництва високотехнологічного обладнання (Китай, м. Фошань, 2017), в Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні напрями в генетичній та регенеративній медицині», (2017, Київ), в міжнародній конференції «Передові методики лікування патології кульшового та колінного суглобів», (Харків, 2019), в Міжнародній науково-технічній конференції «Інженерія поверхні і реновація виробів», (2019, м. Свалява), в 6-тій міжнародній конференції HighMatTech, (2019 Київ, КП), в Міжнародній конференції: Наука, технології, таланти (2019, Китай, Шаньтоу), в Міжнародній конференції: Наука, технології, таланти (2019, Китай, Гуканджоу), в інформаційно-комунікативному заході «Перспективи науково-технологічного забезпечення оборонно-промислового комплексу України», (2015, Київ), в 20 Міжнародній конференції «Якість, стандартизація, контроль: теорія та практика», (2020, м. Одеса) та ін.

Публікації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано **23** наукових праць з яких **2** монографії, **5** статті - у фахових з технічних наук вітчизняних та закордонних виданнях, які індексуються наукометричними базами даних "Scopus" та ін., **7** тез доповідей у збірниках відповідних наукових конференцій та отримано **5** патентів України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із анотації, переліку умовних скорочень, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел і 2 додатків. Загальний обсяг дисертації складає 6,7 авторських аркушів, що включає 51 рисунок, 8 таблиць. Список використаних літературних джерел складається із 171 найменувань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

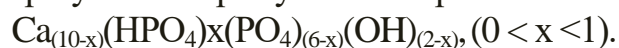
У **вступі** обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовано мету та завдання роботи, визначено методи досліджень, показано наукову новизну одержаних результатів та їх практичне значення, наведено відомості щодо апробації роботи та публікації за темою дисертації.

У **першому розділі** проведено аналіз сучасного стану і шляхів розвитку матеріалознавства в області біоактивних біоматеріалів з фосфатів кальцію, їх властивостей і можливості використання в сучасному напрямку медицини – регенеративній медицині. Приведені дані по основним властивостям мінерального компонента кісткової тканини, умовам його кристалізації та дослідженню його структури, методам синтезу його аналогів, (фосфатів кальцію), впливу параметрів синтезу на властивості кінцевого матеріалу. Описана історія виникнення, існуючі проблеми та перспективи методу інженерії кісткової тканини. Показано перспективність використання саме КФК в інноваційних біомедичних тканино-інженерних продуктах для відновлення кісткових дефектів на основі клітин

людини та синтетичних керамічних імплантатів. Розглянуто та узагальнено основні вимоги до матеріалів, які можуть бути носіями (scaffold) для клітин при створенні інноваційних біомедичних тканино-інженерних продуктів та визначено, якими властивостями має володіти КФК для задоволення цих вимог. Розглянуті перспективні методи отримання КФК з остеоіндуктивними властивостями по створенню поліфазної кераміки, композитної та легованої остеотропними елементами. Розглянуті питання іонних заміщень в структурі гідроксиапатиту, їх впливу на властивості, зокрема увага приділена легуванню КФК кремнієм та сріблом. Відомо, що кремній є дуже важливим елементом в процесі росту і перебудови хрящової тканини, він впливає на синтез колагенових волокон, покращує засвоєння кальцію, який необхідний для формування кістки. З проведеного аналізу літературних даних по стабілізації фази α -ТКФ кремнієм було сплановано роботи по легуванню кремнієм КФК. Наведено власні ранні роботи, які стали передумовою досліджень даної дисертаційної роботи, по використанню аскорбінової кислоти для обробки осаду при розробці матеріалу для перорального вживання при остеопорозі з метою підвищення його активності після відпалу. На вибір лимонної кислоти вплинуло декілька факторів. При використанні лимонної кислоти в якості добавки, що вигорає при відпалі в процесі отримання пресовок з КФК, було помічено не характерні для двофазної кераміки фазові зміни. Крім того, в фізіологічних процесах розчинення мінерального компонента кісткової тканини приймають участь саме цитрати, тож був зроблений висновок, що саме цитрати можуть регулювати фазовий склад КФК з приведенням його до оптимального для мінерального обігу. Зважаючи на це було продовжено дослідження по впливу лимонної кислоти на фазові зміни активних частинок КФК. Також нами було проведено багато досліджень по легуванню сріблом ГАП та покриттям з чистого ГАП на титанових імплантатах, нанесених мікроплазмовим напиленням. На підставі аналізу всіх цих даних сформульовані мета і основні завдання дослідження, які послідовно розглянуті в наступних розділах.

У **другому розділі** викладено основні експериментальні методики, використані в роботі та наведені відомості по вихідним реагентам і синтезу фосфатів кальцію. Описано технологічні процеси обробки осаду нестехіометричного гідроксиапатиту аскорбіновою та лимонною кислотами до отримання рН гідрогелю 4, 6, та 7 (рН гідрогелю понижували від початкового значення 8,5) з подальшою їх термообробкою від 800 °С до 1300 °С. В роботі використовували такі реагенти: нітрат кальцію, гідрат ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), амоній фосфорнокислий двозаміщений ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) 25% -ний водний розчин аміаку (NH_4OH), аскорбінову кислоту ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$), лимонну кислоту ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$), оксид кремнію (SiO_2), срібло азотнокисле (AgNO_3).

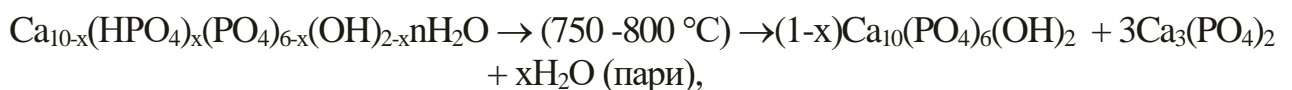
Синтез нестехіометричного ГАП проводили за методикою осадження з розчинів з розрахунку $1,5 < \text{Ca}/\text{P} < 1,67$, в результаті отримували матеріал:



Реакційну суміш відстоювали при кімнатній температурі (22 ± 2 °С) протягом 24 годин.

Отриманий осад у вигляді гідрогелю промивали дистильованою водою, відокремлювали від маточного розчину декантацією, далі сушили при 150 °С.

Нестехіометричний ГАП розкладається в результаті дегідратації відповідно до таких реакцій:



в результаті, після термічної обробки утворюється ГАП і β -ТКФ.

Для легування кремнієм використовували осаджений, відфільтрований та промитий нестехіометричний ГАП, з відношенням Са/Р - 1,6. Джерелом кремнію використано тонкодисперсний колоїдний діоксид кремнію, водну суспензію якого вводили в осад.

Для легування сріблом використано осаджений, відфільтрований та промитий нестехіометричний ГАП, з відношенням Са/Р - 1,65. Для напилення використовували висушений та відпалений при 1250 °С порошок з розміром частинок 40-63 мкм.

Синтез β -ТКФ з голкоподібною формою частинок було проведено методом хімічного осадження з розчину тих же солей, з відношенням (Са / Р - 1,5), розчини подавалися в реакційну ємність з підігрітою дистильованою водою (50 °С) одночасно, в процесі синтезу рН 6,5. Після синтезу осад відокремлювався, сушився, після розмелювання порошок обпалювали при 1100 °С.

При виготовленні композитної КФК в якості «матриці» використано осад нестехіометричного ГАП, обробленого аскорбіновою кислотою до рН -7,5 в який при перемішуванні додано 33 мас.% β -ТКФ, відпаленого при 1100 °С, що складався з частинок голчатого типу.

Всі отримані матеріали після сушки гранулювались і для подальших досліджень використовувались у вигляді гранул 0,6 – 0,8 мм та 0,8-1,0 мм.

Для визначення здатності розробленої КФК до біорезорбції був змодельований процес деградації матеріалу в біологічному середовищі шляхом ультразвукової обробки в рідині, що імітує фізіологічну, з подальшим порівнянням фазових, фізико-хімічних та морфологічних змін в матеріалі до та після обробки.

Покриття з ГАП, легованого сріблом, нанесено методом мікроплазмового напилення, установкою, розробленою в ІЕЗ ім. Є.О. Патона НАН України, наночастинки срібла нанесені на покриття з ГАП у вакуумній камері методом локалізованого іонно-плазмового розпилення в ІНМ ім. В.М. Бакуля НАН України.

У **третьому розділі** визначено особливості впливу змін рН осаду нестехіометричного гідроксиапатиту від 7 до 4 з застосуванням розчинів аскорбінової кислоти та лимонної кислоти на фазові перетворення, параметри ґратки, розчинність та сорбційні властивості після термообробки нестехіометричного ГАП в інтервалі 800 -1300 °С. Для зменшення впливу різних факторів на одержаний результат, всі дослідження проводились з одного синтезу нестехіометричного ГАП. Відомо, що реакційна здатність трифазних КФК збільшується зі збільшенням співвідношення ТКФ/ГАП, тому для досліджень був вибраний синтез нестехіометричного ГАП з розрахунку значення Са/Р - 1,53.

Для порівняння було досліджено вплив термообробки осаду нестехіометричного ГАП, не обробленого кислотами, рН якого 8,5, в інтервалі температур 800-950 °С на властивості КФК. Рентгенофазовий аналіз необробленого осаду показав, що після термообробки при 800 °С утворилась КФК розрахованого складу 70 мас. % β -ТКФ і 30 мас.% ГАП.

З цих даних можна зробити висновок, що без обробки осаду нестехіометричного ГАП органічними кислотами, при термічній обробці в інтервалі 800 - 950 °С одержано двофазну біоактивну КФК, в якій вміст фази β -ТКФ перевищує вміст фази ГАП, а утворення фази **α -ТКФ не спостерігається** (рис.1). Визначення розчинності двофазної КФК, утвореної в цьому інтервалі температур, показало (рис.2), що найвищу розчинність має КФК, відпалена при температурі 900 °С, що добре узгоджується з графіками фазових змін до розчинності в

оцтово-ацетатному буфері та після. На рис 1. видно, що найбільше розчинної фази β -ТКФ в КФК саме при 900 °С, а після розчиненні в буферному розчині співвідношення фаз змінилось зі зменшенням фази β -ТКФ при 900 °С (рис.3). Згідно зі змінами адсорбційної активності КФК (рис.4), отриманої при температурах відпалу від 800 °С до 950 °С, до дослідження на розчинність в оцтово-ацетатному буфері та після, кращими сорбційними властивостями володіє КФК, відпалений при 850 °С, завдяки створенню певної поруватості при розчинності фаз на цій температурі.

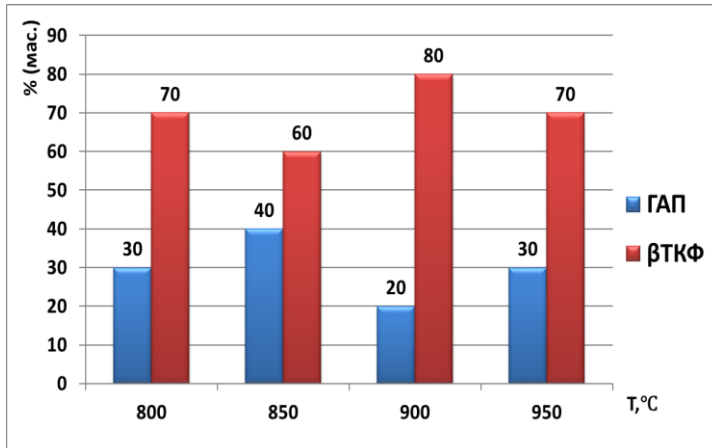


Рис.1 – Зміна фазового складу при термообробці нестехіометричного ГАП при температурах 800 – 950 °С

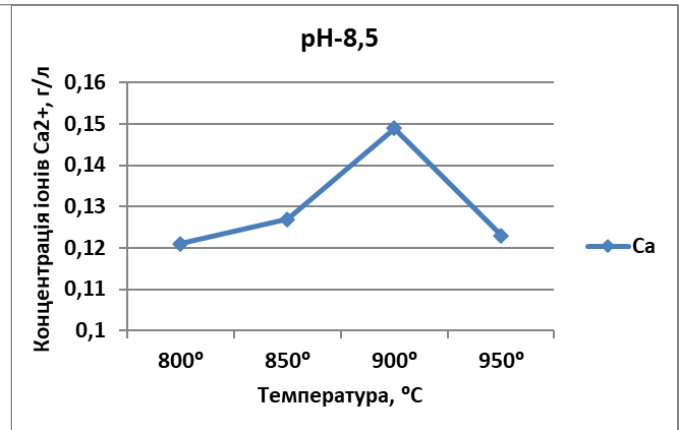


Рис.2 – Залежність концентрації іонів кальцію, після розчинення в оцтово-ацетатному буфері КФК від температури її термообробки

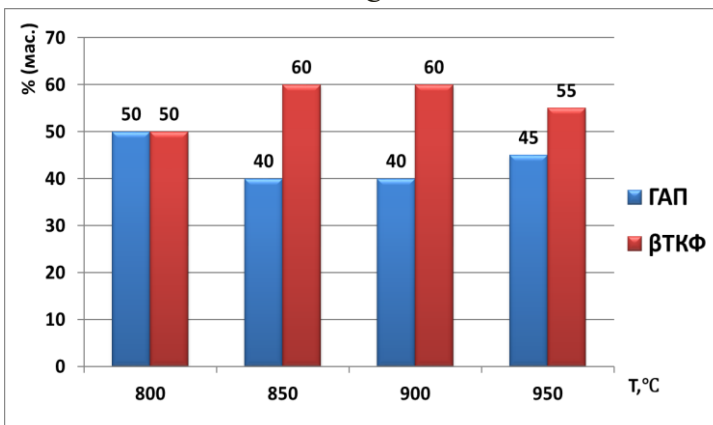


Рис.3 – Зміна фазового складу нестехіометричного ГАП після відпалу при температурах 800 – 950 °С та обробки в буферному розчині

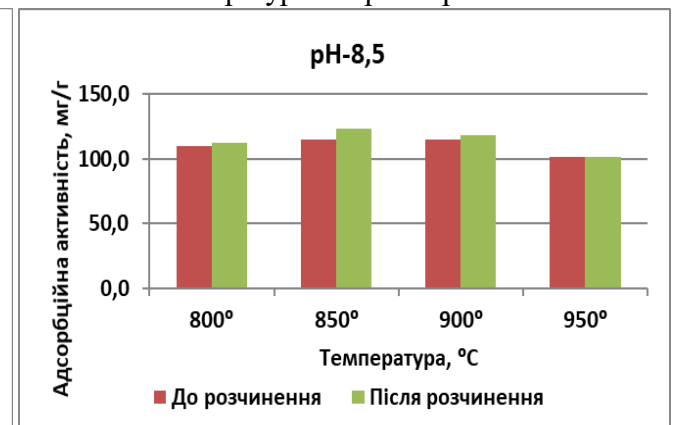
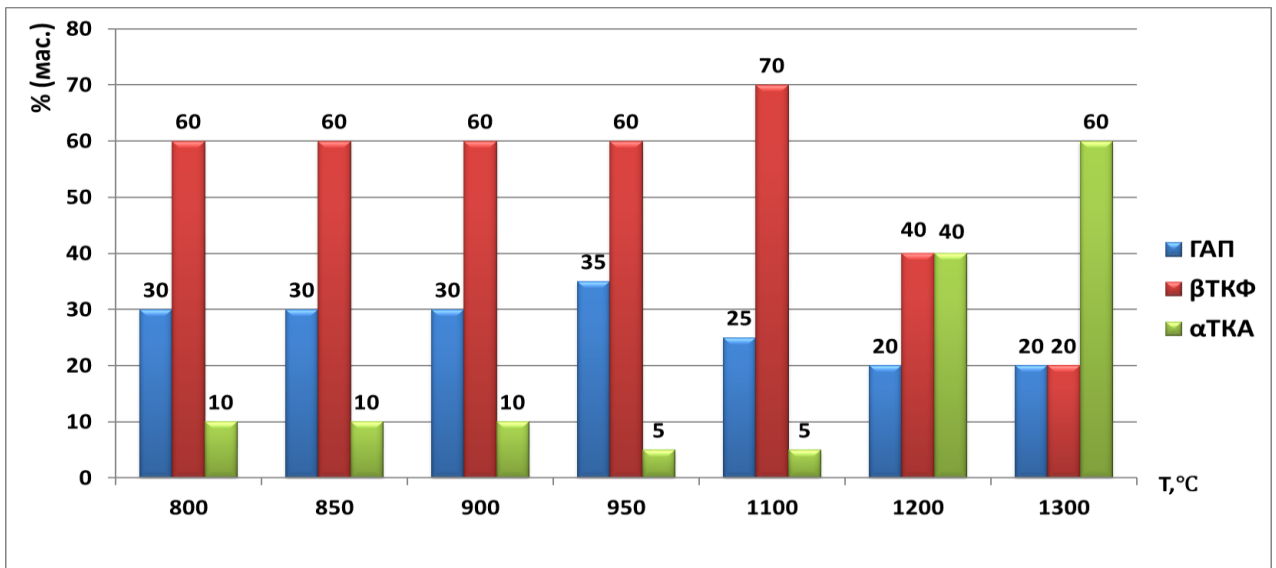


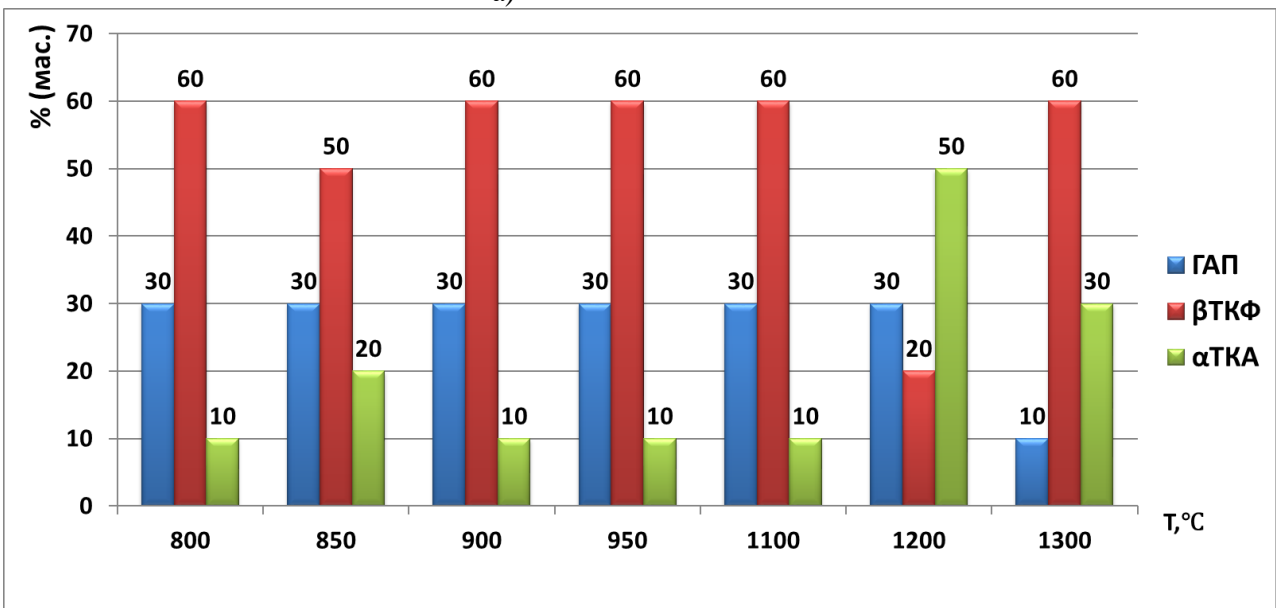
Рис.4 – Зміна адсорбційної активності КФК, отриманої при температурах відпалу від 800 °С до 950 °С, до та після УЗ обробки в оцтово-ацетатному буфері

Деякі не відповідні до літературних даних фазові зміни відбулись при температурі 900 °С, які привели до збільшення розчинності, і при цій же температурі різко змінився параметр a кристалічної решітки ГАП (9,407Å→9,4227Å), крім того, зважаючи на те, що відношення фаз ГАП та β -ТКФ відпаленої КФК при температурі 850 °С до та після розчинення не змінюється, відбувається однакове розчинення і фази β -ТКФ, яка має більшу розчинність, і фази ГАП, можливо до цього привели спотворення ґратки і мікронапруження, що виникли при термічній обробці нестехіометричного ГАП.

Після обробки осаду нестехіометричного ГАП аскорбіновою кислотою (доведення рН до 7 та 6) та термічної обробки в інтервалі 800 – 1200 °С фазовий склад порошків, одержаних з осадів при рН 7 та рН 6, подібний (рис.5 а, б). Видно, що утворились трифазні зразки, до складу яких входять фази β-ТКФ, ГАП та α-ТКФ. Слід відмітити, що при відпалі нестехіометричного ГАП, осад якого оброблений аскорбіновою кислотою до рН 6, при 1300 °С кількість високотемпературної фази α-ТКФ різко знизилась, а кількість низькотемпературної фази β-ТКФ зростає. Деяко схожі картини розчинності в обох випадках. Однаковий максимум розчинності на 950 °С, але в першому випадку розчинність після 1200 °С продовжувала підвищуватись, ймовірно за рахунок продовження збільшення кількості фази α-ТКФ, в другому випадку завдяки зниженню кількості α-ТКФ, розчинність перестає рости (рис. 6 а, б).

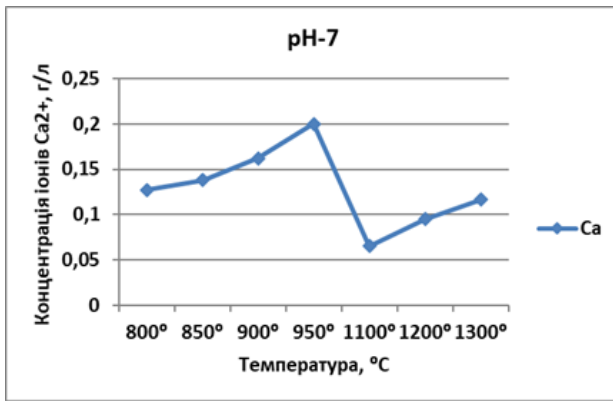


а)

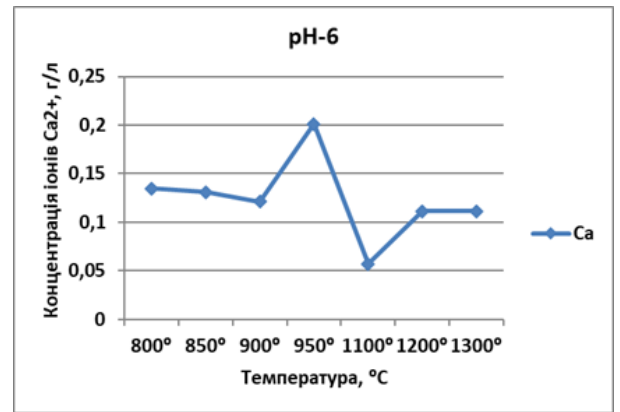


б)

Рис. 5 – Зміна фазового складу після термообробки в інтервалі температур від 800 °С до 1300 °С нестехіометричного ГАП, модифікованого аскорбіновою кислотою до рН 7(а) та рН 6(б)



а)

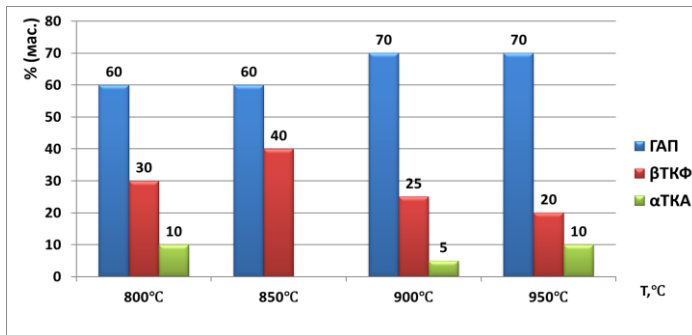


б)

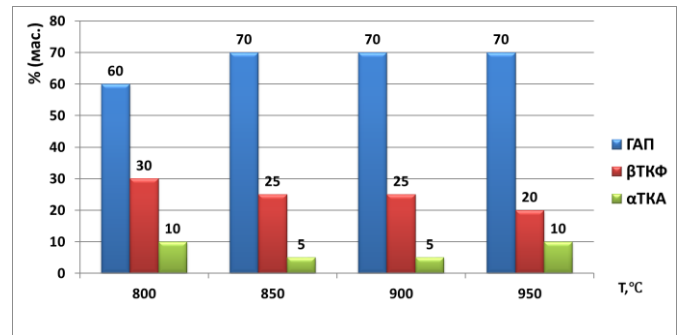
Рис.6 – Залежність концентрації іонів кальцію, що виділились в оцтово-ацетатний буфер з модифікованої аскорбіновою кислотою КФК (а-рН 7, б- рН 6), від температури її термообробки

Схожість поведінки цих КФК підтверджують і результати досліджень фазового складу зразків після визначення їх розчинності в оцтово-ацетатному буфері (рис. 7).

Відмінністю після витримки в оцтово-ацетатному буфері КФК, модифікованого аскорбіновою кислотою до рН 6 є зникнення фази α -ТКФ при 850 °С (рис.7а), але на рис. 5а видно, що фази α -ТКФ, саме на цій температурі було вдвічі менше до витримки в буфері. Відбуваються зміни і в сорбційних властивостях після впливу буферу, що можна пояснити зміною порової структури після витримки КФК в рідині, що імітує фізіологічну (рис.8)

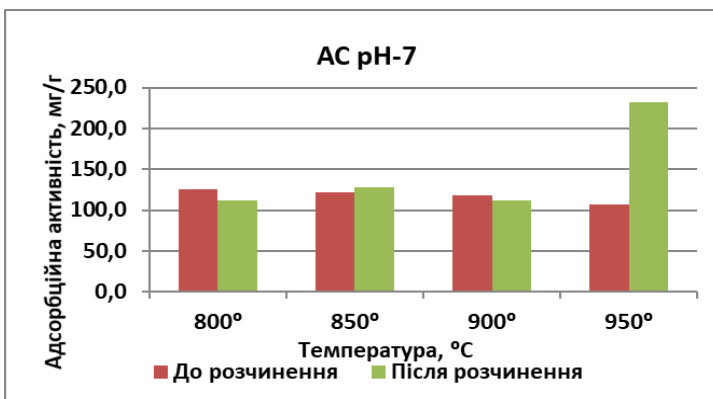


а)

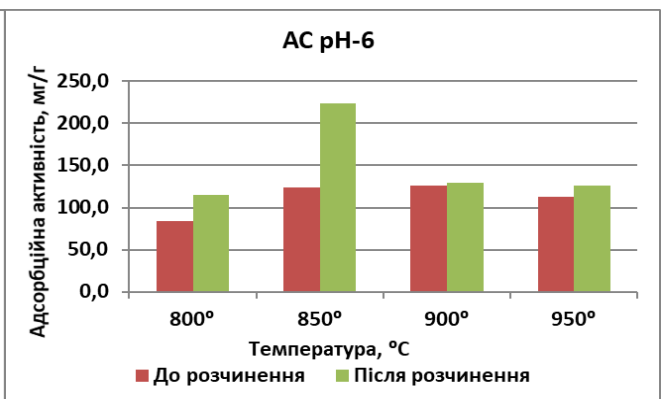


б)

Рис. 7 – Фазові зміни КФК, модифікованих аскорбіновою кислотою до рН 7(а) та рН 6 (б) після визначення їх розчинності в оцтово-ацетатному в інтервалі температур від 800 °С до 950 °С



а)



б)

Рис. 8 – Зміна адсорбційної активності КФК, модифікованої аскорбіновою кислотою до рН 7(а) та рН 6 (б), до дослідження на розчинність в оцтово-ацетатному буфері та після дослідження на розчинність

Таким чином, з отриманих даних можна зробити висновок, що вперше синтезовано трифазну біоактивну КФК (β -ТКФ, α -ТКФ та ГА) з різним співвідношенням фаз в інтервалі температур від 800 °С до 1300 °С; значно був розширений діапазон регулювання співвідношеннями фаз в інтервалі температур від 800 °С до 1300 °С; визначено потенційні температури відпалу для отримання структур більш схильних до резорбції, причому було виявлено, що більшою розчинністю може володіти матеріал, відпалений на більш високих температурах; завдяки запропонованій схемі досліджень було визначено температури обробки матеріалу, оптимальні для отримання матеріалу більш схильного для заміщення кістковою тканиною.

Обробка осаду лимонною кислотою.

Обробка осаду нестехіометричного ГАП лимонною кислотою була проведена до отримання рН 4. Фазові зміни в КФК, модифікованій лимонною кислотою та відпаленої в діапазоні від 800 °С до 1300 °С (рис. 9) відрізняються від фазових змін КФК, модифікованій аскорбіновою кислотою.

В інтервалі температур від 800 °С до 950 °С повністю відсутня фаза α -ТКФ, що відрізняє модифіковану лимонною кислотою КФК, від КФК, модифікованій аскорбіновою кислотою. Скоріше за все, як в біологічному ГАП, так і синтетичному, лимонна кислота регулює склад на користь сумісних фаз, тому перетворення β -ТКФ при термічній обробці далі пішло по класичному варіанту. Через найбільшу кількість фази β -ТКФ від 900 до 950 °С, розчинність КФК в цьому інтервалі однакова і максимальна (Рис.10), крім того, в цьому інтервалі температур параметри ґратки ГАП близькі до стехіометричних значень, на відміну від параметрів ґратки фази β -ТКФ, що ще раз підтверджує вплив лимонної кислоти на регулювання утворення стехіометричного ГАП. При 1100 °С відбувається різка зміна фазового складу з утворенням великої кількості α -ТКФ, при цьому розчинність різко знижується, незважаючи на те, що утворилась більш розчинна фаза α -ТКФ, але це можна пояснити тим, що при відпалі на цій температурі значно змінилась і щільність матеріалу.

Порівнюючи фазові зміни КФК, модифікованій лимонною кислотою після витримки в оцтово-ацетатному буфері (рис.10) з графіком розчинності (рис.11) та сорбційними властивостями (рис.12) слід відмітити, що незважаючи на однакове співвідношення фаз до розчинності на 900 °С і 950 °С, та однакову розчинність на цих температурах, сорбційні властивості на цих температурах різні, як до витримки в оцтово-ацетатному буфері, так і після.

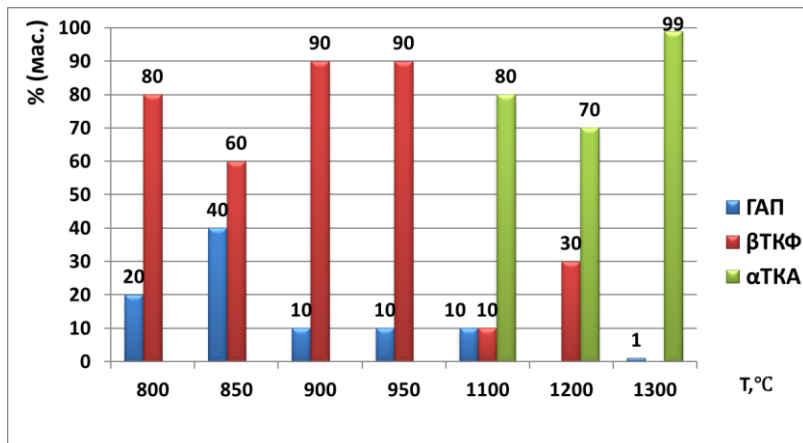


Рис. 9 — Фазові зміни КФК, модифікованій лимонною кислотою, після термообробки від 800 °С до 1300 °С

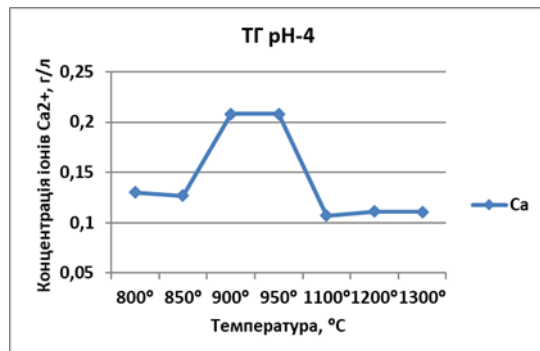
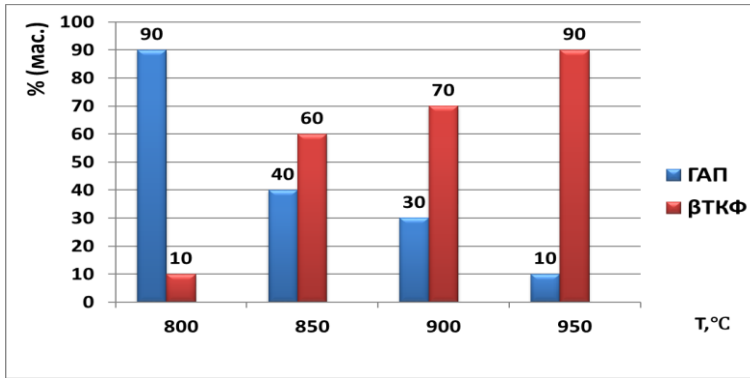


Рис 11 — Залежність концентрації іонів кальцію, що виділились в оцтово-ацетатний буфер з модифікованій лимонною кислотою КФК, від температури її відпалу.



б)

Рис. 10 – Фазові зміни КФК, модифікованої лимонною кислотою, після термообробки від 800 °C до 1300 °C, витриманої в оцтово-ацетатному буфері

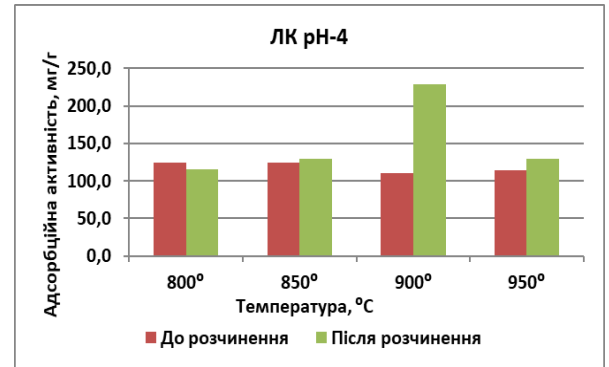


Рис. 12 – Зміна сорбційних властивостей КФК, модифікованої лимонною кислотою до та після витримки в буфері

Це можна пояснити тим, що при розчиненні фази β -ТКФ при цій температурі, збільшилась пористість і, таким чином збільшився доступ фізіологічних рідин до відкритої поверхні КФК. Зниження розчинності на 1100 °C можна пояснити тим же, що фаза β -ТКФ, скоріш за все була недоступна для буфера, але розчинність при 1200 °C трохи збільшилась, завдяки утворенню КФК з двох фаз ТКФ, α і β , а при подальшому підйомі температури, коли відбувся перехід до фази α -ТКФ, розчинність знову зменшилась, це можна пояснити кращим спіканням матеріалу через зменшення параметрів решітки α -ТКФ при цій температурі. Слід також відмітити, що розчинність цієї КФК, відпаленої в інтервалі температур від 1100 °C до 1200 °C має більшу розчинність з усіх, модифікованих в роботі КФК (рис.12.) відпалених при цій температурі.

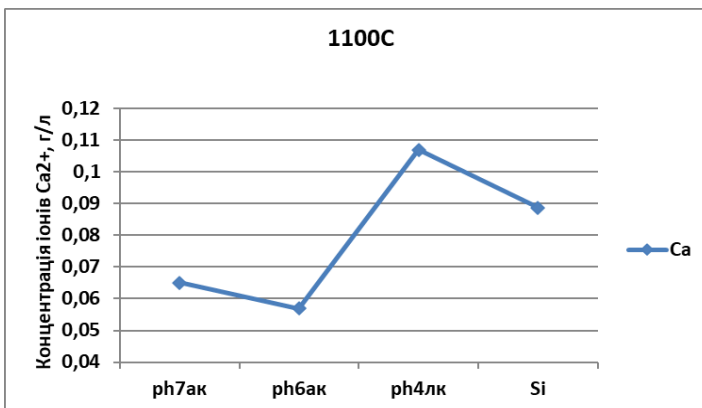


Рис. 12 – Концентрації іонів кальцію, що виділились в оцтово-ацетатний буфер з модифікованих КФК (рН осаду 7, рН осаду 6, рН осаду 4, легованого кремнієм), обпалених при 1100 °C

Таким чином, з характеру фазових змін видно, що модифікація лимонною кислотою КФК в інтервалі температур 800-1000 °C не сприяє утворенню фази α -ТКФ, що переключається з дослідженнями по впливу цитрат іонів на утворення біологічного ГАП. Трифазна КФК (α -ТКФ, β -ТКФ і ГАП) утворюється після відпалу осаду при 1100 °C, і розчинність цієї КФК вище розчинності всіх модифікованих КФК, отриманих після відпалу при 1100 °C. Ці дані, дуже важливі для отримання керамічних виробів для заміщення великих дефектів, адже спікання кераміки проводиться при високих температурах і для КФК 1100 °C, це оптимальна температура як для спікання, так і для розчинності, а за рахунок трьох фаз і для остеоіндуктивних властивостей.

Легування нестехіометричного ГАП кремнієм. Для продовження пошуку методів отримання трифазної біосумісної кераміки, що індукує остеогенез, проведено легування нестехіометричного ГАП колоїдним водним розчином тонкодисперсного діоксиду кремнію в кількості 1,5 мас.%. Проведено відпал одержаної суміші в інтервалі температур 800 -1300 °С для визначення оптимальних режимів отримання найбільш активної кераміки.

Згідно з даними рентгенофазового аналізу, КФК, легованої кремнієм, відпаленої в інтервалі температур від 800 до 1300 °С (рис.13), до 1200 °С в матеріалі присутні всі три фази а при 1300 °С матеріал складається з двох фаз ТКФ. Всі ці матеріали, завдяки наявності трьох фаз, які розчиняються з різною швидкістю, можуть утворювати систему сполучених пор, в тому числі і нанорозмірних, але при різній температурі вони відрізняються за розчинністю (рис.14).

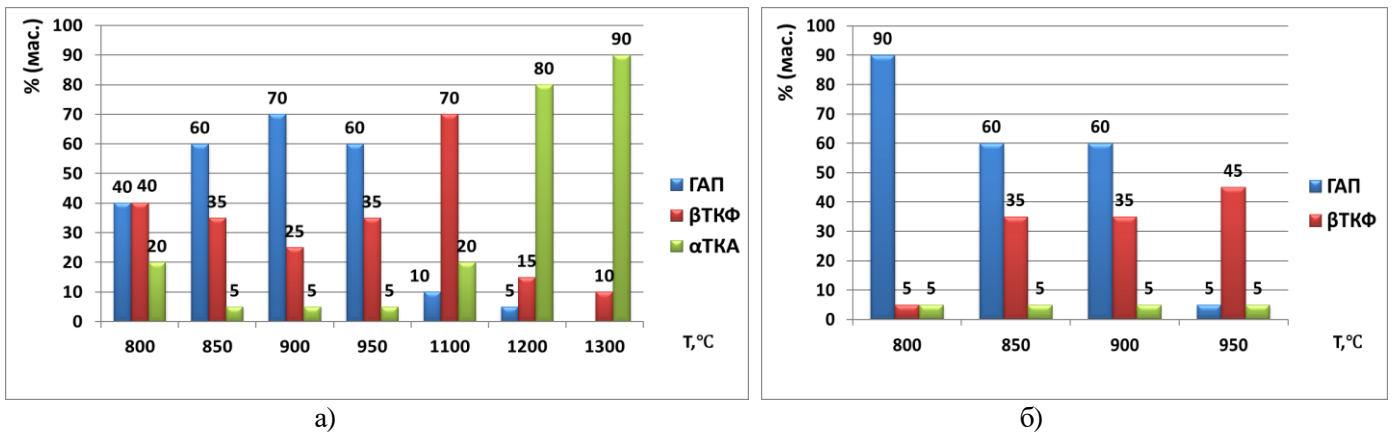


Рис. 13 — Фазові зміни КФК, модифікованої кремнієм, після термообробки від 800 °С до 1300 °С, до витримки в буферному розчині (а) та після (б)

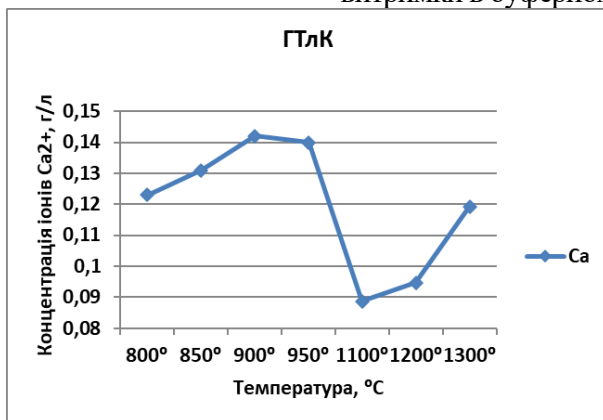


Рис.14 — Залежність концентрації іонів кальцію, що виділились в оцтово-ацетатний буфер з КФК, модифікованої кремнієм, від температури відпалу КФК.

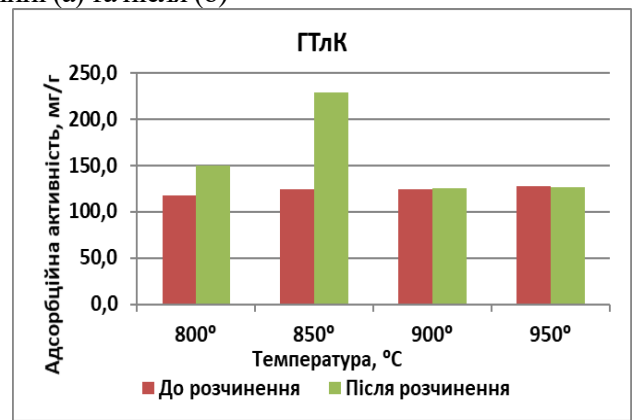


Рис.15 — Зміна адсорбційної активності КФК, модифікованої кремнієм до та після витримки в буфері

Судячи з графіку розчинності, найбільшу розчинність має КФК в області температур, від 850 °С до 950 °С, максимум розчинності на 900 °С, причому на 800 °С розчиняються саме фази ТКФ, на 850 °С скоріше за все рівномірно розчиняються всі три фази, а на 900 °С фаза α-ТКФ не змінюється, а розчиняється переважно фаза ГАП. Це може свідчити про те, що на температурі 800 °С заміщення силікат іоном в структурі ГАП ще не відбулось, при підйомі температури до 850 °С відбулось часткове заміщення, що привело до розчинності всіх трьох фаз і на 900 °С силікат іон ввійшов в структуру ГАП та привів до підвищення

його розчинності оскільки іонний радіус Si (0,042 нм) більший за іонний радіус P^{+5} (0,035 нм), а збільшення параметрів решітки ГАП є свідомством впровадження кремнію в структуру ГАП та подальшого розкладання ГАП з утворенням більшої кількості β -ТКФ при $950\text{ }^{\circ}\text{C}$. Аналіз форми смуг ІЧ-спектрів в залежності від температурної обробки КФК, легованої кремнієм, показав, що при $950\text{ }^{\circ}\text{C}$ є прояв слабких смуг поглинання з частотами $\nu \sim 792\text{ см}^{-1}$ і $\nu \sim 1120\text{ см}^{-1}$, які можна віднести до Si–O коливань. Також треба відмітити, що після $1100\text{ }^{\circ}\text{C}$ розчинність, з ростом фази α -ТКФ, почала різко рости і на $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$ мала найвищу розчинність серед всіх отриманих в роботі матеріалів. Що є ще одним гарним технологічним фактором для отримання міцної кераміки на $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$ з хорошою розчинністю. Зважаючи на підвищення сорбційних властивостей матеріалу на $850\text{ }^{\circ}\text{C}$ (рис. 15) після розчинення фаз на цій температурі утворюються кращі умови для проникнення фізіологічної рідини в порову структуру.

Для подальших досліджень була вибрана КФК, легована кремнієм, відпалена на $850\text{ }^{\circ}\text{C}$, як краща по прогнозу, згідно з вибраною методикою досліджень, по подальшому заміщенню в кістковій тканині. На мікрофотографіях гранули КФК, легованої кремнієм до розчинення (а) видно структуру пор і частинки - від нано- до мікророзміру. Судячи з того, що всі 3 фази КФК інтегровані між собою, виділити якусь фазу неможливо, але після обробки буферним розчином КФК, відпаленої на $850\text{ }^{\circ}\text{C}$ та розчином аскорбінової кислоти, видно нерівності контурів частинок, що утворились, також можна відмітити зменшення кількості маленьких частинок і збільшення пористості, після обробки КФК, легованої кремнієм. (рис. 16 б,в).

Згідно з результатами мікроаналізу за допомогою енергодисперсійного спектрометра кількість кремнію на поверхні злому в різних точках від 0,42 до 0,57 мас.%. За результатами рентенофлуоресцентного аналізу КФК, легованої кремнієм, кількість кремнію на різних зразках вища та складає 1,2 -1,3 мас.%.

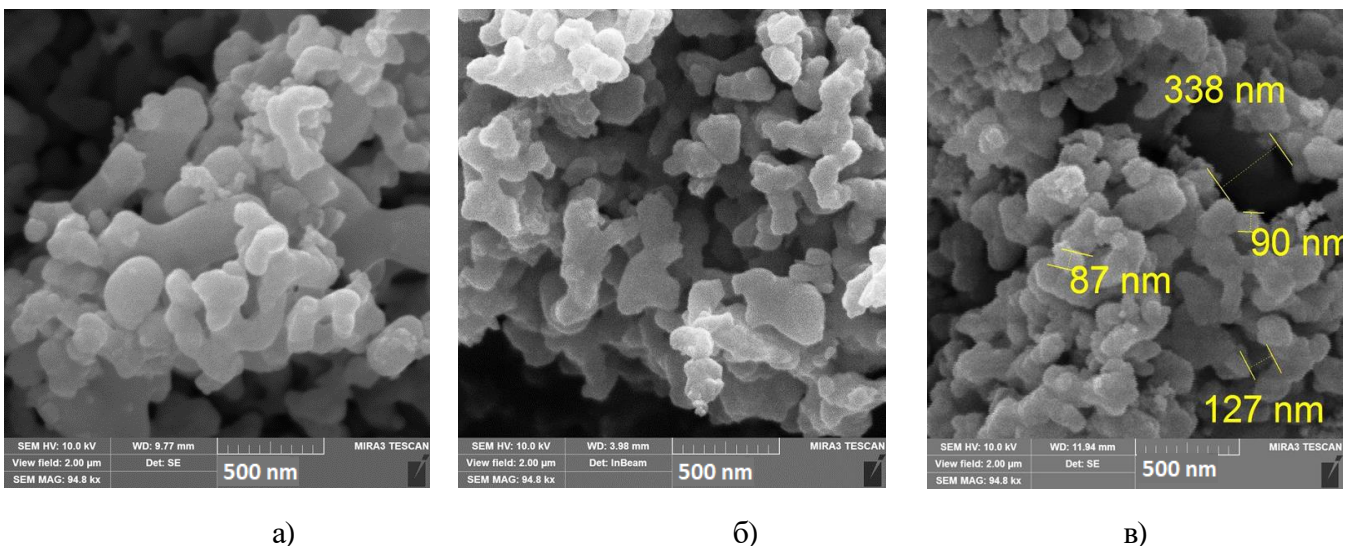


Рис. 16 – Мікрофотографії КФК, легованого кремнієм, відпаленого при $850\text{ }^{\circ}\text{C}$, до розчинення (а) після обробки буфером (б) після обробки розчином аскорбінової кислоти (в)

Встановлено, що легування КФК кремнієм дало змогу отримати трифазну кераміку після відпалу в інтервалі температур $800\text{--}1300\text{ }^{\circ}\text{C}$. Визначені оптимальні температури

відпалу КФК, яка має кращі показники до заміщення кістковою тканиною та розчинності. В експерименті *in vivo* порівняли остеогенні властивості КФК, легованої кремнієм, більш пористої, відпаленої при найнижчій температурі 800 °С, і відпалену при 850 °С, визначену, як найбільш потенційну до заміщення після визначення адсорбційної активності. Дослідження біологічних властивостей КФК по взаємодії з живими клітинами та заміщенню кістковою тканиною підтвердило правильність методу вибору оптимального по остеоіндуктивності матеріалу та показало його високий остеогенний потенціал.

В четвертому розділі приведені дослідження по впливу морфології частинок, наноструктуруванню кераміки та сполученню фаз з різною розчинністю на фізико-хімічні та біологічні властивості композитної КФК. Наряду зі створенням поліфазної КФК, коли невелика кількість більш розчинної фази створює наноструктуру після розчинення, все більше робіт присвячується композитним наноструктурним матеріалам. Композит повинен мати певну порову структуру, яка б стимулювала діяльність клітин і забезпечувала проростання судин та регенерату. Для створення такого композиту був використаний осад нестехіометричного ГАП, що складався з наночастинок нестехіометричного гідроксиапатиту (рис.17а), та β -ТКФ з частинок голчатої форми (рис.17б).

В процесі спікання компонентів, зміцнення композиту відбувалось за рахунок активних до спікання наночастинок нестехіометричного ГАП, а після спікання отримано фазу β -ТКФ, невелику кількість фази α -ТКФ (за рахунок обробки осаду аскорбіновою кислотою), та фазу ГАП, що утворились після розкладання нестехіометричного ГАП та були інтегровані між собою, і β -ТКФ голчатої форми.

Рентгенофазовий аналіз композиту був проведений після відпалу при температурі 850 °С та після ультразвукової обробки в рідині, що імітує фізіологічну, визначена розчинність і адсорбційна активність композиту до розчинення і після розчинення в оцтово-ацетатному буфері. Також визначався фазовий склад компонентів композиту: нестехіометричного осаду, який використовувався в композиті, після відпалу на цій же температурі 850 °С і розчинність вихідних компонентів. Результати досліджень представлені в таблиці 1. Відпалена при температурі 850 °С композиційна КФК була оброблена в ультразвуковій ванні оцтово-ацетатним буферним розчином і 1%-ним розчином аскорбінової кислоти для визначення можливих змін в структурі після таких обробок, для моделювання впливу фізіологічного середовища на складові композиту.

Структура вихідних компонентів та композитної КФК представлені на рис.17.

Таблиця 1 – Фізико-хімічні властивості компонентів композиту та самого композиту до та після обробки буферним розчином

Найменування	Фазовий склад,%		Розчинність, мг/л	Адсорбція, мг/г	
	ГАП	ТКФ		До обробки буфером	Після обробки буфером
Нестех. ГАП 850 °С	69	31	1,8 -2,4	—	—
ТКФ голчатий 1100 °С	—	100	0,8-1,2	—	—
Композит 850 °С	40	5- α -ТКФ 55- β -ТКФ	3,6-3,8	118	160
Композит 850 °С після розчинності	60	40			

На мікрофотографіях, отриманих методом просвічуючої та растрової електронної мікроскопії, видно різну за морфологією структуру складових композиту (рис. 17 а,б). На рис. 17 в, представлена мікрофотографія нестехіометричного ГАП, відпаленого при 850 °С без додавання голчатого β -ТКФ. На рис. 18 а представлена мікрофотографія композитної КФК після відпалу при 850 °С та зміни в структурі після обробки буфером (б) і після обробки кислотою (в), а саме, зменшення кількості часток округлої форми і утворення каркасу з голчатих кристалів.

В сумісних роботах з Ужгородським медичним університетом були проведені гістологічні дослідження кісткового дефекту в кістці кролів, заповненого композитними гранулами, які підтвердили поступове зменшення об'єму матеріалу з послідовним утворенням зрілої кісткової тканини на поверхнях гранул по всьому об'єму дефекту, це означає що відновлення кісткової тканини йшло не тільки зі сторони кістки, але й зі сторони матеріалу за рахунок утворення кісткових клітин і їх еволюції в зрілу кістку, що підтверджує остеогенні властивості матеріалу.

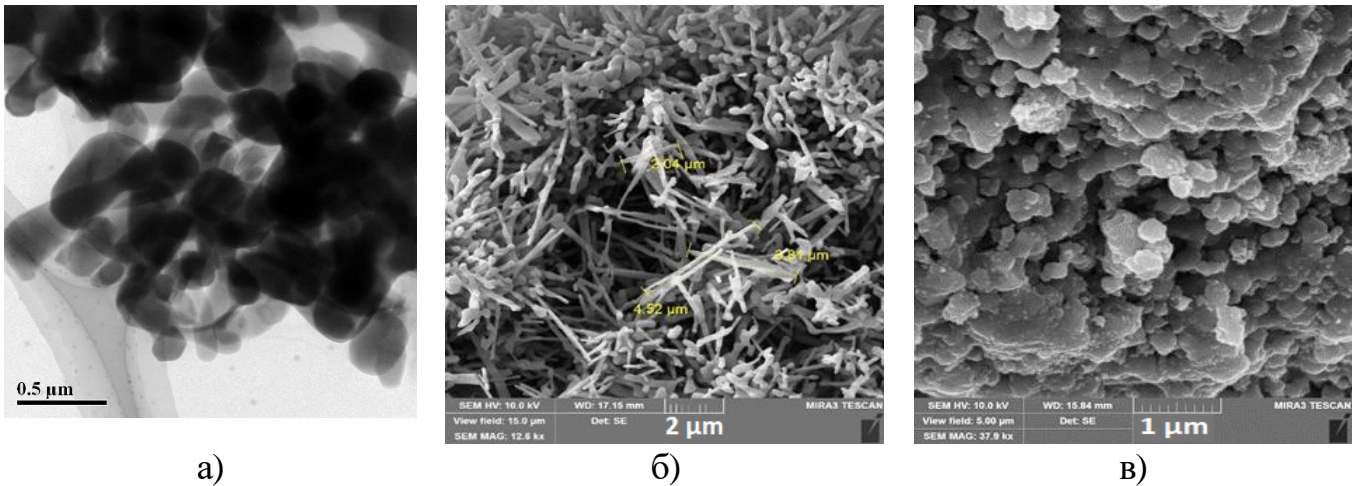


Рис.17 – Мікрофотографії вихідних компонентів композитної КФК: а- частинки нестехіометричного ГАП, б-частинки голчатої форми β -ТКФ, в- нестехіометричний ГАП, який, використовувався для композиції, після відпалу на 850 °С без змішування з β -ТКФ

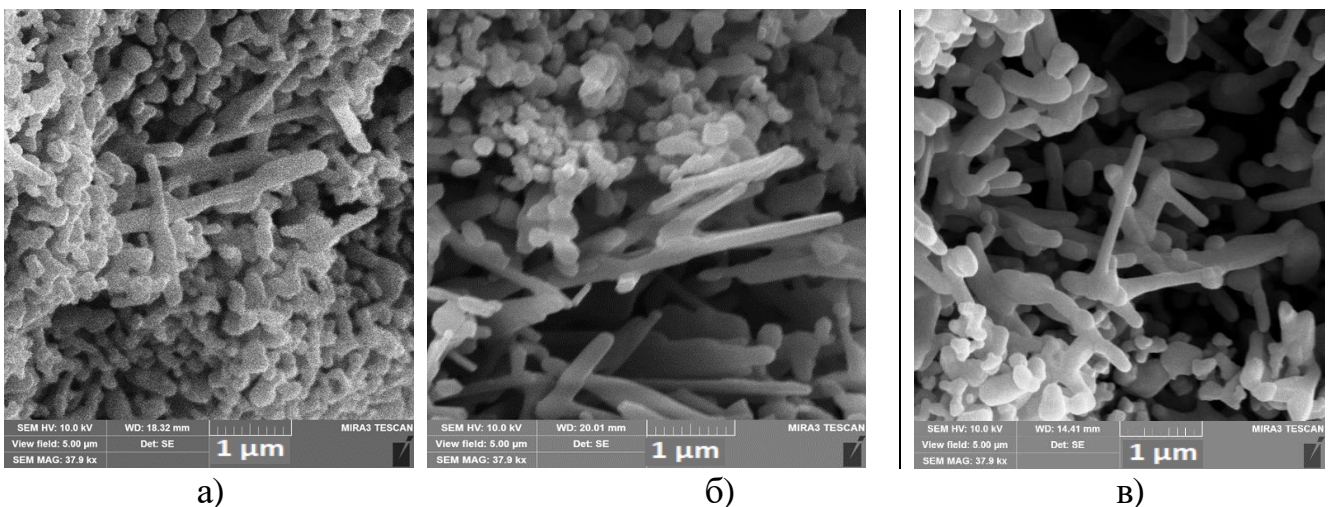


Рис.18 – Композитна КФК після відпалу при 850 °С (а), композитна КФК після витримки в буферному розчині (б), композитна КФК після відпалу при 850 °С, промита кислотою 1%-ним розчином аскорбінової кислоти (в)

Таким чином розроблено та досліджено новий композиційний наноструктурований матеріал на базі кальційфосфатної кераміки, який може індукувати розвиток кісткових клітин за рахунок поєднання більш розчинних наночасток сфероїдної форми і менш розчинних часток голчатої структури, та завдяки створеній системи пор від нано- до макророзміру, що сполучаються між собою.

В п'ятому розділі представлені результати досліджень антибактеріальних властивостей поверхонь покриттів з ГАП, легованого сріблом, нанесеного мікроплазмовим напиленням на титанову основу, та з гідроксиапатиту на яку нанесені наночастинки срібла плазмовим диспергуванням у вакуумі. Серед усіх антибактеріальних металів срібло має найбільшу ефективність за наднизьких концентрацій, і мікроорганізми не можуть виробити імунітету проти нього. Кількість нанесених частинок наносрібла розраховано з концентрацій сполук срібла летальних для мікроорганізмів, але практично не шкідливих для тварин і людини. Як відомо з літературних джерел, ГАП, легований сріблом, синтезовано в інтервалі концентрацій 0,1-10 мас.%. Зважаючи на це, легуванню ГАП сріблом присвячено багато робіт і розроблено різні способи його введення. Переважно ці матеріали отримували методом осадження з розчинів, застосовано і інші способи – золь-гель, твердофазний, мікрохвильовий, спів-розпилення та ін. Оскільки іонний радіус срібла (0,128 нм) більший за такий у кальцію (0,099 нм), спостерігали збільшення ґратки a у заміщеному апатиті. Як відомо з літератури, заміщення сріблом кальцію в ГАП, приводить до зниження його термічної стабільності, тому була проблема в розкладанні ГАП, легованого сріблом при високих температурах його напилення. За результатами наших робіт було визначено, що введення срібла в структуру ГАП більше 2 мас.% приводить до його виділення в окрему фазу, але при цьому структура ГАП зберігається, і для КФК, яка використовується для імплантації це не є негативним фактом, а її використання в умовах інфікування навіть дає кращий результат, але при високих температурах при напиленні таке срібло, скоріше за все випарується. Тому при виготовленні порошків ми вибрали кількість срібла 1 мас. %, до того ж, щоб попередити розкладання самого ГАП при надмірній кількості срібла.

Легування сріблом проводили по тій же методиці, що описана і в попередніх розділах. Для легування використовували вже осаджений і промитий осад, який обробляли водним розчином азотнокислого срібла. При порівнянні цього способу з методом осадження з розчинів, ми виявили, що він зручніший, і втраг срібла в процесі отримання матеріалу немає. З висушеного осаду готували порошок з розмірами частинок 40-63 мкм, який відпалювали при 1250 °С для стабілізації фази перед нанесенням на титанові зразки методом мікроплазмового напилення. Мікроструктура порошку представлена на рис. 19. Характеристика порошків і покриттів представлена в табл. 2.

За результатами рентгенофазового аналізу, в відпаленому порошок утворилась фаза стехіометричного ГАП, але в покриттях з'явилися фази α -ТКФ близько 5мас.% і фази β -ТКФ біля 10 мас.%. Слід відзначити, що фаза β -ТКФ в покриттях з ГАП, нанесених плазмовим напиленням завжди переходить в високотемпературну фазу α -ТКФ, яка має більшу розчинність. Отриманий результат є позитивним, тому, що такий фазовий склад сприятиме гарній адгезії поверхні імплантату з кістковою тканиною. За результатами визначення хімічного складу: в порошок після відпалу на 1250 °С - 0,8-0,9 мас. %Ag, а в покриттях - 0,4-0,5 мас.%, тобто половина срібла випаровується під впливом високих температур при нанесенні покриття.

аграрним університетом показано, що регенерація кісткової тканини відбувається в більш ранні терміни, в порівнянні з закордонним кальцій-фосфатним матеріалом, і з прямим заміщенням гранул кісткової тканиною по всьому об'єму дефекту, також спостерігалось утворення хряща на поверхні дефекту.

В ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. Л.І. Медведя МОЗ України проведена токсиколого-гігієнічна оцінка зразків зі сплаву титану з покриттями зі сріблом та кремнієм та визначені їх біосумісність і підтверджені антибактеріальні властивості покриттів зі сріблом.

За результатами досліджень зроблена спеціалізована оцінка клінічних даних Клінічною лікарнею «Феофанія» Державного управління справами, яка підтвердила можливість використання розроблених матеріалів в регенеративній медицині.

Спеціалізована оцінка клінічних даних була використана для отримання Сертифікатів відповідності технічному регламенту №753 щодо медичних виробів згідно з вимогами ISO 13485, №UA.TR.039.1204, №217 від 15.09.2020 року, та №UA.TR.039.1380, №229 які дають дозвіл на використання розроблених матеріалів в клініках України.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена актуальна науково-технічна задача розробки принципово нової наноструктурованої композиційної кальцій-фосфатної кераміки за результатами дослідження закономірностей впливу технологічних параметрів обробки синтезованого нестехіометричного гідроксиапатиту органічними кислотами, добавок кремнію і срібла на фізико-хімічні та функціональні властивості розроблених матеріалів та оптимізації технологічних параметрів їх отримання.

1. Встановлені закономірності впливу обробки осаду нестехіометричного ГАП аскорбіновою і лимонною кислотою, та легування кремнієм на фізико-хімічні властивості та фазові зміни КФК після термообробки в інтервалі температур 800-1300 °С, які є важливими, як для функціональних властивостей порошків і гранул з КФК, відпалених в інтервалі температур 800 - 900 °С так і для виготовлення з них об'ємних керамічних виробів, що спікаються в інтервалі температур 1100-1300 °С.

2. Показано, що обробка нестехіометричного осаду аскорбіновою кислотою, незалежно від рН обробленого осаду, сприяє утворенню фази α -ТКФ в температурному інтервалі 800 -1100 °С, а β -ТКФ, в інтервалі 1100 -1300 °С, що забезпечило можливість вперше отримати трифазну КФК (α -ТКФ, β -ТКФ, ГАП) в температурному інтервалі 800 - 1300 °С.

3. Показано, що модифікування КФК органічними кислотами та кремнієм сприяє утворенню наноструктури. Оптимальне співвідношення фаз та температура обробки КФК для модифікованих фаз з утвореною наноструктурою визначалась за результатами досліджень адсорбційних властивостей КФК після її обробки в рідині, що імітує фізіологічну, яка змінюється від 123 мг/л в немодифікованій КФК до 231 мг/л модифікованій аскорбіновою кислотою, 228,4 мг/л, модифікованій лимонною кислотою, 229,1 мг/л, легуваній кремнієм.

4. Встановлено, що обробка осаду лимонною кислотою, на відміну від аскорбінової кислоти, не сприяє утворенню α -ТКФ в модифікованій КФК в інтервалі температур 800 - 950 °С, але при температурі 1100 °С утворюється трифазна КФК, а після відпалу при 1200 °С утворюється двофазна КФК (α -ТКФ, β -ТКФ).

5. Встановлено, що легування нестехіометричного ГАП колоїдним водним розчином тонкодисперсного діоксиду кремнію в кількості 1,5 мас.%. сприяє утворенню трифазної КФК (ГАП, β -ТКФ, α -ТКФ) в температурному інтервалі від 800 °С до 1200 °С, а при 1300 °С матеріал складається з двох фаз ТКФ α - і β -ТКФ. Визначений оптимальний матеріал для продовження дослідження його біологічних властивостей. Дослідження *in vitro* та *in vivo* підтвердили правильність вибору.
6. В результаті комплексу проведених досліджень створено наноструктуровану композитну КФК, що складається з наночастинок сфероїдної форми з трифазної КФК (ГАП, β -ТКФ, α -ТКФ) та голчатого типу β -ТКФ. Від інших композитних КФК цей композит відрізняється тим, що складається не з голчатих кристалів ГАП, які отримують високовартісним методом, а голчатих кристалів β -ТКФ, отриманих методом хімічного осадження. Остеогенні властивості композиту підтверджено доклінічними дослідженнями.
7. Отримано антибактеріальні покриття з гідроксиапатиту методом мікроплазмового напилення ГАП, легованого сріблом, та покриття з ГАП, на яке нанесені наночастинки срібла плазмовим диспергуванням у вакуумі. Встановлено, що обидва типи покриттів чинять антибактеріальний вплив на всі досліджені патогенні тест-культури мікроорганізмів.
8. Дослідження КФК, легованої кремнієм, в комбінації зі стовбуровими клітинами та клітинами крові (PRF) показали значно кращі результати в порівнянні з традиційними методами отримання кісткових клітин зі стовбурових та з закордонними КФК високої активності в поєднанні з PRF.
9. За результатами доклінічних досліджень КФК та покриттів на титанових імплантатах Клінічною лікарнею «Феофанія» Державного управління справами зроблена спеціалізована оцінка клінічних даних, яка була використана для отримання Сертифікату відповідності технічному регламенту №753 щодо медичних виробів згідно з вимогами ISO 13485, №UA.TR.039.1204, №217 від 15.09.2020 року, це дає дозвіл на використання розроблених матеріалів в клініках України та №UA.TR.039.1380, №229.

ОСНОВНІ РОБОТИ, ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Монографії

1. Наноматеріали медичного призначення: монографія / І.В. Уварова, П.П. Горбик, С.В. Горобець, О.А. Иващенко, Н.В. Ульянович. Київ, 2014. 415с. (*Особистий внесок здобувача: написання розділу 2*).
2. Эндопротезы суставов человека: материалы и технологии: монография/ Киев. ИСМ им. В.Н. Бакуля НАН Украины. 2012, 528 с. (*Особистий внесок здобувача, приймала участь в написанні семи розділів*):

Статті:

3. Ivashchenko O. A, Perekos A. O., **Ulianchych N.V.**, Uvarova I.V., Protsenko L. S., Budylyna O.M., Holovkova M.Y., Yarmola T.M. Interaction of Ag-free and Ag-Doped hydroxyapatite with Ciprofloxacin solutions. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. Special Issue: Nanoscience and Nanotechnology: Biotechnologies*. 2011. Vol. 42, Issue 2. p. 98-108. (Wiley-VCH GmbH, Weinheim, indexed in SCOPUS, (режим доступу: <https://doi.org/10.1002/mawe.201100739>) (*Особистий внесок здобувача: синтез легованого сріблом ГАП, проведення досліджень, участь у написанні статті*)

4. Ivashchenko O. A., Protsenko, L.S., Budylyna, O.M., **Ulianchich, N.V.**, Uvarova I.V., Yarmola T.M. Influence of Silver Doping on Hydroxyapatite Properties. *Advanced Science, Engineering and Medicine*. 2013, Vol. 5, pp. 266-274. (режим доступу: <https://doi.org/10.1166/asem.2013.1248> (Особистий внесок здобувача: проведення досліджень, обговорення отриманих результатів, участь у написанні статті).
5. O. Sych, O. Otychenko, N. Ulianchych, T. Tomila, A. Bykov, L. Protsenko, O. Budylyna, I. Uvarova, V. Kolomiets, Mariia Demyda. Structure and adsorption activity of hydroxyapatite of different origin *Advanced. Nano-Bio-Materials and Devices*. 2018. Vol. 2(3). pp. 287-293; (режим доступу: https://sciedtech.eu/AdvNanoBioMD/ANBMD_2018_2_3_Sych.pdf (Особистий внесок здобувача: синтез синтетичного ГАП, обговорення отриманих результатів, участь у написанні статті).
6. L.D. Kisterskaya, O.B. Loginova, **N.V. Ulyanchich**, V.V. Kolomiets, V.N. Tkach, A.M. Panova, I.V. Uvarova . Antibacterial surfaces formed by silver nanoparticles on bone implants with bioactive coatings. *Powder Metallurgy and Metal Ceramics*. 2019. Vol. 58, issue 3-4, pp.189-196. (Springer, indexed in Scopus режим доступу: <http://www.materials.kiev.ua/article/2817 DOI 10.1007/s11106-019-00063-2> (Особистий внесок здобувача: синтез синтетичного ГАП, участь у проведенні досліджень, обговорення отриманих результатів, участь у написанні статті).
7. M. V. Rublenko, V. A. Chemerovskiy, V. G. Andriets, **N. V. Ulyanchich**, V. V. Kolomiets, A. S. Koryak. Evaluation of usage of silicon-doped hydroxyapatite ceramics for treatment of fragmented bone fractures in dogs. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 2020, т 22, № 99. р.29-37, (режим доступу: doi: 10.32718/nvlvet9905. (Особистий внесок здобувача: підготовка та дослідження матеріалів, обговорення результатів, участь у написанні статті)
8. **Ульянчич Н. В.**, Кулак Л. Д., Борисов Ю. С., Войнарович С. Г., Алексеева Т. А., Свирид Е. С., Ксензова О. В., Семенцов Ю. И. Особенности биоактивных покрытий на титановых имплантатах. *Літопис травматології та ортопедії*.2014, № 1-2. С.76-79. (Особистий внесок здобувача: підготовка матеріалів, участь у проведенні досліджень, написання статті)
9. **Ульянчич Н.В.**, Иващенко Е.А., Уварова И.В., Ксензова О.В., Свирид Е.С., Проценко Л.С., Будилина О.Н., Дацкевич О.В. Возможность использования кальцийфосфатной керамики в качестве носителя лекарственных средств. *Український морфологічний альманах*. 2010, Том 8, № 2, с. 44-46. (Особистий внесок здобувача: підготовка матеріалів, участь у проведенні досліджень, участь у обговоренні результатів, написання статті)
10. М.В. Рубленко, В.О. Чемеровський, В. М. Власенко, **Н.В. Ульянчич**. Оцінка остеointegraційних і остеoіндуктивних властивостей кераміки, легованої кремнієм, за модельних переломів стегнової кістки кролів. *Науковий вісник ветеринарної медицини*. 2018. №2. С.44-53. (Особистий внесок здобувача: підготовка матеріалів, участь у проведенні досліджень, обговорення результатів, участь у написанні статті).
11. Шимон В.М., Дедух Н.В., Меклеш Ю.Ю., Шимон М.В., **Ульянчич Н.В.** Регенерация кости после заполнения дефекта гранулами керамического биоматериала биомин ТГГ-2. *Georgian Medical News*. No 4 (301) 2020, p.170-177 (indexed in Scopus). (Особистий внесок здобувача: планування методу отримання композиту, дослідження його фізико-хімічних властивостей та фазового складу, участь у написанні статті).

Матеріали наукових конференцій:

12. **Ульянчич Н.В.**, Нові біоматеріали для відновлення кісткової тканини та функції пошкодженого органу при обширних травмах опорно-рухового апарату/Ульянчич Н.В. Кулак Л.Д., Фірстов С.О., Кузьменко М.М. Міністерство освіти і науки України. Матеріали інформаційно-комунікативного заходу «Перспективи науково-технологічного забезпечення оборонно-промислового комплексу України» 22-23 вересня 2015 року С. 129-130. *(Особистий внесок здобувача: участь у підготовці та дослідженні матеріалів, обговорення результатів, написання роботи, доповідь, очна участь)*
13. **N.V. Ulianchych**, Phase transformations of non-stoichiometric hydroxyapatite upon thermal treatment and their effects on its solubility in a biological solutionimitation/ N.V. Ulianchych S.O. Firstov, V.V. Kolomiets', O.I. Vykov, T.V .Tamila// Book of Abstracts of the 6th International conference High Math Tech 2019, October 28-30 Kyiv. — 2019. — p.138. *(Особистий внесок здобувача: участь у підготовці та дослідженні матеріалів, обговорення результатів, написання роботи, доповідь, очна участь)*
14. **N. V. Ulianchych**. Composite osteoinductive material based on bioactive ceramics and blood plasma enriched with platelets/ N. V. Ulianchych., S. O. Firstov, M. V.Rublenko, V. G. Andriets, V. V. Kolomiets', O. I. Vykov, T. V.Tamila,// Book of Abstracts of the 6th International conference High Math Tech 2019, October 28-30 Kyiv. — 2019. — p.139.. *(Особистий внесок здобувача: участь у підготовці та дослідженні матеріалів, обговорення результатів, написання роботи, доповідь, очна участь)*
15. **Ульянчич Н.В.** Дослідження впливу ультразвуку на питому поверхню та розподіл пор по розмірах у гранулах композитів з кальцій фосфатної кераміки/ Ульянчич Н.В., Фірстов С.О., Логінова О.Б., Коломієць В.В., Коряк О.С. Тез. 20 Міжнар. конф. «Якість, стандартизація, контроль: теорія та практика», 07-11 вересня 2020 р., м. Одеса, с. 140-142. *(Особистий внесок здобувача: участь у підготовці та дослідженні матеріалів, обговорення результатів, участь у написанні роботи, заочна участь)*
16. **Ульянчич Н.В.** Створення антибактеріальної поверхні на імплантатах із біоактивним покриттям з кальційфосфатної кераміки/ Ульянчич Н.В., Логінова О.Б., Кістерська Л.Д., Коломієць В.В.// Матеріали 19 Міжнар. науково-техн. конф.«Інженерія поверхні та реновація виробів», 20-24 травня 2019 р., м. Свалява, с. 174-176. *(Особистий внесок здобувача: участь у підготовці та дослідженні матеріалів, обговорення результатів, участь у написанні роботи, заочна участь)*
17. **Ульянчич Н.В.** Вітчизняні біоматеріали в реконструктивній хірургії/ Ульянчич Н.В., Кулак Л.Д., Фірстов С.О. //Матеріали II Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» 16-19 квітня 2013, С.19. *(Особистий внесок здобувача: участь у підготовці та дослідженні матеріалів, обговорення результатів, написання роботи, доповідь, очна участь)*
18. В.А.Чемеровський. Гистоморфологическая оценка репаративного остеогенеза при использовании керамики, содержащей α -трикальцийфосфат/ В.А. Чемеровський, **Н.В. Ульянчич**, М.В. Рубленко//материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию со дня рождения профессора Э. И. Веремея. Актуальные вопросы и пути их решения в ветеринарной хирургии 30 октября - 2 ноября 2019 г. ВГАВМ. — 2019. — с. 116-118. *(Особистий внесок здобувача: участь у підготовці та дослідженні матеріалів, обговорення результатів, участь у написанні роботи, заочна участь).*

Патенти на винаходи та корисні моделі:

19. Патент №48695 Україна А61F2/28, А61К6/033, А61L27/00 Керамічний матеріал для пластики кісткових дефектів/ Ашукіна Н. О., Дедух Н.В., Корж М.О., Філіпенко, **Ульянчич Н.В.**, Ліхнякевич Т. Г., В.А.,Авакумов А.Б., Малишкіна С. В., Авакумов О.Б. Заявл. 12.11.2001; Опубл. 15.08.2002 р. -Бюл. № 8.
20. Патент №45292 Україна А61В17/00 Металокерамічний імплантат для міжтілового спондилодезу/ Брехов О.М., Єлісеєв С.Л., **Ульянчич Н.В.**, Борисов Ю.С., Войнарович С.Г., Авакумов О.Б. Заявл. 03.12.2001; Опубл. 15.03.2002 р. -Бюл. № 3.
21. Патент № 47362 Україна А61Р19/10 Спосіб одержання порошку гідроксилапатиту/ **Ульянчич Н.В.**, Поворознюк В.В., Авакумов А.Б., Григор'єва Н.В. Заявл. 01.03.2002; Опубл. 17.06.2002 р. -Бюл. № 6.
22. Патент № 95634 МПК А61L 27/46 Спосіб прискорення репаративного остеогенезу в собак/ Рубленко М. В., Семеняк С. А., **Ульянчич Н.В.** Заявл. 30.07.2014; Опубл. 25.12.2014 р.- Бюл. № 24
23. Патент України № 70469 А61К35/78, А61К38/56. Лікарський засіб для профілактики та лікування системного остеопорозу в постменопаузальному періоді/ Поворознюк В. В., Григор'єва Н. В., Карпенко П. О., Вареник М. П., **Ульянчич Н. В.**, Авакумов А. Б. Заявл. 09.10.2003.; Опубл. 15.10.2004.; Бюл. №10.

АНОТАЦІЯ

Ульянчич Н.В. Формування властивостей кальцій-фосфатної кераміки для регенеративної медицини. –

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.02.01 "Матеріалознавство". - Інститут проблем матеріалознавства ім. І.М.Францевича НАН України, Київ, 2021.

Дисертація присвячена виявленню впливу технологічних параметрів обробки синтезованого осаду нестехіометричного ГАП розчинами органічних кислот та легування його кремнієм на фізико-хімічні та біологічні властивості отриманої КФК; створення наноструктурованої композитної кераміки, що містить компоненти різні за розчинністю; створення біосумісної антибактеріальної поверхні з ГАП зі сріблом на титанових імплантатах для розробки матеріалів, що використовуватимуться в регенеративній медицині з метою пластики великих кісткових дефектів.

Встановлено, що обробка осаду нестехіометричного ГАП аскорбіновою кислотою дозволяє отримати трифазну КФК (α -ТКФ, β -ТКФ і ГАП) в інтервалі температур 800 °С-1300 °С з різним співвідношенням фаз, а легування осаду кремнієм сприяє утворенню трифазної КФК в інтервалі 800 -1200 °С. Визначено потенційні температури відпалу для отримання структур більш схильних до резорбції та з більшою розчинністю. Модифікування КФК кислотами та кремнієм сприяє утворенню наноструктури, при цьому адсорбційна активність модифікованих матеріалів збільшилась майже вдвічі.

Створено композитну наноструктуровану КФК, що складається з наночастинок сфероїдної форми з трифазної КФК (ГАП, β -ТКФ, α -ТКФ) та голчатого типу β -ТКФ. Від інших композитних КФК цей матеріал відрізняється тим, що складається не з голчатих

кристалів ГАП, які отримують високовартісним методом, а голчатих кристалів β -ТКФ, отриманих методом хімічного осадження. За результатами доклінічних досліджень модифікованих КФК та композитної КФК встановлено, що оптимізовані за технологічним параметрам матеріали володіють остеоіндуктивними властивостями.

Отримано антибактеріальні покриття з гідроксиапатиту методом мікроплазмового напилення ГАП, легованого сріблом, та покриття з ГАП, на яке нанесені наночастинки срібла плазмовим диспергуванням у вакуумі. Встановлено, що обидва типи покриттів чинять антибактеріальний вплив на всі досліджені патогенні тест-культури мікроорганізмів.

За результатами доклінічних досліджень КФК та покриттів на титанових імплантатах отримано Сертифікат відповідності технічному регламенту №753 щодо медичних виробів згідно з вимогами ISO 13485, №UA.TR.039.1204, №217 від 15.09.2020 року, це дає дозвіл на використання розроблених матеріалів в клініках України.

Ключові слова: гідроксиапатит, трикальційфосфат, розчинність, адсорбційна активність, нанорозмірні частинки, нанопори, наноструктурування, трифазна та композитна кальцій-фосфатна кераміка.

АННОТАЦІЯ

Ульянчик Н.В. Формирование свойств кальций-фосфатной керамики для регенеративной медицины. -

Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.02.01 "Материаловедение". - Институт проблем материаловедения им. И.Н. Францевича НАН Украины, Киев, 2021.

Диссертация посвящена определению влияния технологических параметров обработки синтезированного осадка нестехиометрического ГАП растворами органических кислот и легирования его кремнием на физико-химические и биологические свойства полученной КФК; создание наноструктурированной композитной керамики, содержащей различные по растворимости компоненты; создание биосовместимой антибактериальной поверхности из ГАП с серебром на титановых имплантатах для разработки материалов, которые будут использоваться в регенеративной медицине с целью пластики больших костных дефектов.

Показано, что обработка нестехиометрического осадка аскорбиновой кислотой, независимо от pH обработанного осадка, способствует образованию фазы α -ТКФ в температурном интервале 800 - 1100 °С, а β -ТКФ, в интервале 1100 - 1300 °С, что обеспечило возможность впервые получить трехфазную КФК (α -ТКФ, β -ТКФ, ГАП) в температурном интервале 800 - 1300 °С. Определено, что обработка осадка лимонной кислотой, в отличие от аскорбиновой кислоты, не способствует образованию α -ТКФ в модифицированной КФК в интервале температур 800 - 950 °С, но при температуре 1100 °С образуется трехфазная КФК, а после отжига при 1200 °С образуется двухфазная КФК (α -ТКФ, β -ТКФ). Таким образом разработаны методы получения двухфазной ТКФ (α -ТКФ и β -ТКФ) и трехфазной КФК в температурном интервале 800 °С - 1100 °С, которые отличаются существенной простотой и удобством получения по сравнению с такими известными методами их получения как гидротермальный синтез, микроволновой в сочетании с водным синтезом, твердофазный синтез и др.

Определены потенциальные температуры отжига для получения материалов более склонных к резорбции и с большей растворимостью. Модифицирование КФК кислотами и

кремнием способствовало образованию наноструктуры, при этом адсорбционная активность модифицированных материалов увеличилась почти вдвое.

Методом химического осаждения синтезирована β -ТКФ, которая после отжига при 1100°C состоит из частиц игольчатого типа размером до 5 мкм в длину и толщиной 100-200 нм, что позволило применить ее для создания композиционного материала. Создана композитная наноструктурированная КФК, состоящая из наночастиц сферической формы из трехфазной КФК (ГАП, β -ТКФ, α -ТКФ) и β -ТКФ игольчатого типа. От других композитных КФК этот материал отличается тем, что состоит не из игольчатых кристаллов ГАП, которые получают дорогостоящим методом, а игольчатых кристаллов β -ТКФ, полученных методом химического осаждения.

Проведены доклинические исследования модифицированной КФК и композитной КФК, которые подтвердили, что оптимизированные по технологическим параметрам разработанные материалы обладают остеоиндуктивными свойствами.

Получены антибактериальные покрытия из гидроксиапатита методом микроплазменного напыления ГАП, легированного серебром, и покрытия из ГАП, на которое нанесены наночастицы серебра плазменным диспергированием в вакууме. Установлено, что оба типа покрытий оказывают антибактериальное воздействие на все исследованные патогенные тест-культуры микроорганизмов.

По результатам доклинических исследований КФК и покрытий на титановых имплантатах получен Сертификат соответствия техническому регламенту №753 по медицинским изделиям в соответствии с требованиями ISO 13485, №UA.TR.039.1204, №217 от 15.09.2020 года, это дает разрешение на использование разработанных материалов в клиниках Украина.

Ключевые слова: гидроксиапатит, трикальцийфосфат, растворимость, адсорбционная активность, наноразмерные частицы, нанопоры, наноструктурирование, трехфазная и композитная кальций-фосфатная керамика.

ABSTRACT

Ulyanchich N.V. Formation the properties of calcium-phosphate ceramics for regenerative medicine. Candidate's degree of technical sciences (Ph.D.) thesis. Frantsevich Institute for Problems of Materials Science National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, 2021.

The thesis is devoted to revealing of influence of technological parameters of the treatment with organic acid solutions and silicon doping of the synthesized sediment of nonstoichiometric HAP on physicochemical and biological properties of the received CPC; creation of nanostructured composite ceramics containing components of different solubility; creation of a biocompatible antibacterial surface with silver containing HAP on titanium implants for the development of materials to be used in regenerative medicine for the bone grafting of large defects.

It was found that treatment of non-stoichiometric HAP precipitate with ascorbic acid allows to obtain three-phase CPC (α -TCP, β -TCP and HAP) in the temperature range of $800-1300^\circ\text{C}$ with different phase ratios, while doping of the precipitate with silicon promotes the formation of three-phase CPC in the temperature range of $800-1200^\circ\text{C}$. Potential annealing temperatures to obtain structures more prone to resorption and with greater solubility have been determined. Modification of the CPC with acids and silicon promotes the formation of a nanostructure, increasing the adsorption activity of modified materials almost twice.

A composite nanostructured CPC consisting of spheroid nanoparticles with three-phase CPC (HAP, β -TCP, α -TCP) and needle-type β -TCP was created. This material differs from other

composite CPCs in that it consists of β -TCP needle crystals obtained by chemical precipitation instead of needle-shaped HAP crystals obtained by a high-cost method. According to the results of preclinical studies of modified CPC and composite CPC, it was found that the materials optimized for technological parameters have osteoinductive properties.

Antibacterial HAP coatings were obtained: by the method of microplasma spraying of silver-doped HAP and HAP coating, on which silver nanoparticles were applied by plasma dispersion in vacuum. It was found that both types of coatings have an antibacterial effect on all studied pathogenic test cultures of microorganisms.

According to the results of preclinical studies of CPC and coatings on titanium implants received the Certificate of Conformity to the technical regulations №753 for medical devices in accordance with the requirements of ISO 13485, №UA.TR.039.1204, №217 from 15.09.2020, which allows using the developed materials in clinics of Ukraine.

Key words: hydroxyapatite, tricalcium phosphate, solubility, adsorption activity, nanosized particles, nanopores, nanostructuring, three-phase and composite calcium-phosphate ceramics.