

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

**ОТИЧЕНКО ОКСАНА МИКОЛАЇВНА**



УДК 66.017: 546.185: 546.41: 666.3-127: 577.182.24:616.71-089.844: 616.77

**КОМПОЗИЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ БІОМЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА  
ОСНОВІ БІОГЕННОГО ГІДРОКСИПАТИТУ, МОДИФІКОВАНОГО  
МАГНЕТИТОМ**

Спеціальність: 05.02.01 – Матеріалознавство  
Технічні науки (13 Механічна інженерія)

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата технічних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Інституті проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України, м. Київ.

Науковий керівник Доктор технічних наук, професор  
**Уварова Ірина Володимирівна**

Офіційні опоненти доктор технічних наук, професор **Савчук Петро Петрович**,  
Луцький національний технічний університет, кафедра матеріалознавства та пластичного формування конструкцій машинобудування, м. Луцьк

доктор технічних наук, старший дослідник  
**Юрженко Максим Володимирович**,  
завідувач відділу зварювання пластмас Інституту електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України, м. Київ

Захист відбудеться « 20 » вересня 2021 р. о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.207.03 Інституту проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України за адресою: 03142, м. Київ–142, вул. Кржижановського, 3.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України за адресою: 03142, м. Київ–142, вул. Кржижановського, 3.

Автореферат розісланий «17» серпня 2021 р.

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради Д.26.207.03  
кандидат технічних наук



Хоменко О. В.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** В наш час спостерігається тенденція до збільшення числа наукових праць з біомедичного матеріалознавства по вдосконаленню відомих і створенню нових матеріалів-замінників кісткової тканини. Передусім це зумовлено потребами сучасної реконструктивно-відновлювальної хірургії опорно-рухової та щелепно-лицьової систем організму людини, головною метою якої є збільшення частки вдалих операцій по реконструкції кістки з подальшим її відновленням.

На сьогодні кількість штучних замінників кісткової тканини зростає настільки, що постала проблема їх вибору: метали та їх сплави, полімери, різноманітні кераміки та склокераміки, гідроксиапатит та композиційні системи на його основі, вуглецеві матеріали та чистий вуглець. З точки зору ортопедії матеріал для імплантації повинен бути нетоксичним і біосумісним з організмом; безпосередньо взаємодіяти з кістковою тканиною і, по можливості, стимулювати процеси її утворення; зберігати функціональні властивості протягом певного проміжку часу. Найбільш точно приведеним критерієм відповідає повний хімічний та кристалографічний компонент кісткової тканини – гідроксиапатит ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Ефективність використання безпосередньо гідроксиапатиту біологічного походження визначається тим, що ця сполука є основним структурним компонентом кістки та позбавлена недоліків більшості остеопластичних матеріалів з одного боку та, за великим рахунком, є продуктом вторинної переробки сировини, що сприяє покращенню екологічної ситуації в цілому – з іншого. Наразі, світова наука знаходиться на етапі пошуку нових матеріалів, із комплексом необхідних як фізико-механічних, так і біологічних властивостей для забезпечення їх тривалого та безпечного функціонування в організмі людини. Зокрема, увага зосереджується на створенні різноманітних композиційних матеріалів на основі основної мінеральної складової кісткової тканин, де модифікуючою добавкою можуть бути оксиди перехідних металів, зокрема заліза. Наразі в медицині широко застосовується оксид заліза  $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  – магнетит, який крім магнітних властивостей має низьку токсичність. Зокрема, частинки магнетиту у нанорозмірному стані виявляють суперпарамагнетизм або феримагнетизм та мають велику реакційну здатність, біосумісність, достатню корозійну стійкість. Тому вони є перспективними матеріалами, зокрема, медичного призначення та активно використовуються в медичній практиці для покращення візуалізації зображення при діагностиці (рентгеноконтрастність), лікування онкологічних захворювань (гіпертермія), маркування клітин, біосепарації, цільової доставки ліків і в якості альтернативи антибіотикам.

У зв'язку з цим, робота присвячена вирішенню *актуального науково-технічного завдання* – розробці композиційних матеріалів на основі гідроксиапатиту та оксиду заліза ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), які не лише сприятимуть покращенню регенераційних процесів у кістковій тканині завдяки

безпосередньому постачанню мікроелементів (Ca, P, Fe), а й дозволять покращити візуалізацію локальних змін у місці імплантації за рахунок підвищеної рентгеноконтрастності та дадуть змогу локально боротись з бактеріальними організмами.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація відповідає основним науковим напрямкам досліджень Інституту проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України та виконана в рамках держбюджетних і конкурсних тематик: III-7-13 “Розробка та дослідження композиційних біосумісних матеріалів для терапії, очистки навколишнього середовища та запобігання біокорозії” (2013-2015 рр., № держреєстрації 0113U000311); IV-5-15 “Дослідження можливості створення високопористих кальційфосфатних біоматеріалів для відновлення кісткової тканини в ортопедії та травматології” (2015 р., № держреєстрації 0115U000105); III-11-16 “Створення матеріалів із заданими біорезорбними, бактерицидними та адсорбційними властивостями для різних галузей медицини та охорони навколишнього природного середовища” (2016–2018 рр., № держреєстрації 0116U004769); III-15-16 “Досліджування закономірностей відображення у фізичних полях процесів контактоутворення в багатокомпонентних порошкових і композиційних матеріалах для моделювання та визначення їх властивостей” (2017–2018 рр., № держреєстрації 0116U003500); III-8-17 “Розвиток різнорівневих концепцій поведінки мікронеоднорідних матеріалів отриманих переробкою дисперсних систем для вдосконалення легких міцних елементів конструкцій, захисту елементів техніки від дії динамічного навантаження та створення матеріалів для біомедичного призначення”(2017–2019 рр., № держреєстрації 0117U000253); III-8-19 “Нові композиційні матеріали медичного призначення на основі гідроксиапатиту, модифікованого магнетитом із хітозаном та бактерицидними добавками” (2019–2021 рр., № держреєстрації 0119U100508); I-3-14 грант Президента України для підтримки наукових досліджень молодих учених GP/F56/003 “Одержання нових біоактивних композиційних матеріалів на основі біогенного гідроксиапатиту та пірофосфату кальцію для ортопедії та травматології” (2014 р., № держреєстрації 0114U007086); II-7-15(Н) – цільова комплексна програма фундаментальних досліджень НАН України «Фундаментальні проблеми створення нових наноматеріалів і нанотехнологій», «Нові композиційні наноматеріали медичного призначення» (2015–2019 рр., № держреєстрації 0115U002983); I-4-17 – грант Президента України для підтримки наукових досліджень молодих учених Ф70/17295 "Імплантаційні кальційфосфатні біорезорбційні матеріали для кісткової інженерії" (2017 р., № держреєстрації 0117U0032869); II-12-19 “Легований магнетитом біогенний гідроксиапатит як носій антибактеріальних препаратів для медичного застосування” (2019–2020 рр., № держреєстрації 0119U102333).

**Мета дослідження** – встановлення особливостей формування структури і властивостей композиційного матеріалу на основі біогенного гідроксиapatиту модифікованого магнетитом залежно від технологічних особливостей синтезу та розробка матеріалів медичного призначення.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання дослідження:

- отримати порошковий композиційний матеріал біогенний гідроксиapatит / магнетит ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) розробленим хімічним та контрольним комбінованим методами з використанням різних технологічних параметрів і з врахуванням вимог до матеріалів медичного призначення;

- дослідити фізико-хімічні властивості порошкового композиційного матеріалу біогенний гідроксиapatит / магнетит ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) залежно від технологічних параметрів одержання;

- визначити структуру та механічні властивості компактних зразків композиційного матеріалу біогенний гідроксиapatит / магнетит ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) залежно від технологічних параметрів одержання;

- дослідити поведінку композиційного матеріалу біогенний гідроксиapatит / магнетит ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) залежно від технологічних параметрів одержання в умовах експерименту *in vitro* (швидкість резорбції та біосумісність);

- дослідити адсорбційні властивості композиційного матеріалу біогенний гідроксиapatит / магнетит ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) залежно від технологічних параметрів одержання.

**Об'єкт дослідження:** взаємозв'язок між особливостями формування структури композиційних матеріалів на основі біогенного гідроксиapatиту та магнетиту при різних технологічних параметрах синтезу та їх складом і властивостями.

**Предмет дослідження:** композиційні матеріали на основі гідроксиapatиту біологічного (біогенного) походження та оксидів заліза, зокрема магнетиту ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ).

**Методи досліджень:** хімічний аналіз; рентгенофазовий аналіз (РФА); рентгеноструктурний метод; скануюча електронна мікроскопія; інфрачервона спектроскопія, методики визначення питомої поверхні, пористості, динамічних характеристик пружності, адсорбційної активності; експерименти *in vitro*.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

1. Вперше удосконаленим хімічним методом розроблено композиційний матеріал на основі біогенного гідроксиapatиту, модифікованого магнетитом ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) у кількості 1,2 мас.% в перерахунку на загальне залізо, що має більш стабільний комплекс фізико-хімічних властивостей порівняно з матеріалами, отриманими контрольним комбінованим методом, та відповідає вимогам до матеріалів медичного призначення.

2. Вперше показано, що використання удосконаленого хімічного методу для одержання порошків композиційних матеріалів біогенний гідроксиapatит / магнетит ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) при термообробці у вакуумі та середовищі азоту дозволяє отримати композити із оптимальним співвідношенням іонів  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  модифікуючої добавки, необхідним для досягнення максимального значення питомої намагніченості  $1 \text{ A}\cdot\text{m}^2/\text{кг}$ , що робить перспективним їх використання в якості рентгеноконтрастного біосумісного матеріалу для регенерації кісткової тканини при імплантації.

3. Дістала подальшого розвитку технологія одержання порошкового композиційного матеріалу на основі біогенного гідроксиapatиту та магнетиту ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), що сприяє заміщенню іонів Ca на іони Fe, формуванню більш досконалої кристалічної ґратки зі ступенем кристалічності 77–86% та запобігає утворенню побічних продуктів взаємодії антибіотику цефтріаксону з кальційфосфатними матеріалами у випадку використання його в якості можливого носія лікарського засобу.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

1. Удосконалено хімічний метод одержання порошкового композиційного матеріалу на основі біогенного гідроксиapatиту та магнетиту ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), що забезпечує більш стабільний, порівняно з контрольним комбінованим методом, комплекс фізико-хімічних властивостей при збереженні основної фази гідроксиapatиту, зокрема, найбільш стабільні та високі результати при дослідженні поведінки порошків у експерименті *in vitro* (швидкість резорбції) в стаціонарних термостатичних умовах, а також найнижчий вміст іонів заліза, що в перспективі імплантації може мати менш шкідливий вплив на довколишні клітини.

2. Одержано композиційний матеріал на основі біогенного гідроксиapatиту, модифікованого магнетитом ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) з урахуванням вимог до матеріалів медичного призначення, які пройшли успішні дослідження біосумісності в Інституті молекулярної біології та генетики. Відповідно до результатів вказаних досліджень визначено, що в присутності зразків отриманих розробленим хімічним методом після термообробки у вакуумі та середовищі азоту, трансгенна лінія клітин СНО поводить себе як і у випадку з немодифікованим біогенним гідроксиapatитом, що свідчить про збереження структурної приналежності останнього в досліджуваних композитах (Акт випробувань зразків композиційних матеріалів від 08.02.2021 р.).

3. Матеріали дисертаційного дослідження було використано у навчальному процесі кафедри біомедичної інженерії НТТУ України «КПІ імені Ігоря Сікорського» для розширення теоретичного матеріалу окремих лекцій та розробки нового практикуму із навчальної дисципліни «Матеріалознавство та конструкційні матеріали» (Довідка про використання від 11.02.2021 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Основні експериментальні результати дисертаційної роботи отримані особисто здобувачем, або за його безпосередньої участі. Визначення мети та постановка задач дослідження, обговорення та інтерпретація отриманих науково-експериментальних результатів проведені автором спільно з науковим керівником д.т.н., проф. Уваровою І. В. за участю к.т.н *Сич О.Є.* (ІПМ ім. І. М. Францевича НАН України).

Здобувачем самостійно проведено оптимізацію елементного складу досліджуваних композиційних систем, на основі якої спільно з науковим керівником та *Бабутіною Т.Є.* (ІПМ НАН України) розроблено технологію їх отримання. Біогенний гідроксиапатит було отримано разом із *Пархомеєм О.Р.* (ІПМ НАН України). Безпосередньо синтез досліджуваних зразків було проведено автором спільно з *Бабутіною Т.Є.* (ІПМ НАН України). Прекурсори композиційних систем термічно оброблено у вакуумі за безпосередньої участі автора спільно з к.т.н. *Зяткевичем Д.П.* (ІПМ НАН України). Пресовані зразки досліджуваних матеріалів було отримано автором разом із *Кудюю О.А.* (ІПМ НАН України). Хімічний аналіз композиційних матеріалів, фільтраційних розчинів після експериментів *in vitro*, а також адсорбційну активність зразків стосовно метиленового синього проведено спільно з *Будиліною О.М.* та *Проценко Л.С.* (ІПМ НАН України). Рентгенофазовий аналіз і дослідження кристалічної структури проведено спільно з к.т.н. *Перекосом А.О.* (Інститут металофізики ім. Г.М. Курдюмова НАН України), к.т.н. *Биковим О.І.* та *Корічевим С.А.* (ІПМ НАН України). Інфрачервона спектроскопія була проведена автором роботи спільно з к.ф.-м.н. *Томилою Т.В.* (ІПМ НАН України). Морфологічну структуру досліджено спільно з к.ф.-м.н. *Ковалем О.Ю.* (ІПМ НАН України). Динамічні характеристики досліджено спільно з д.т.н. *Безимянним Ю.Г.*, *Козирацьким Є.О.*, *Колесником А.М.* та *Комаровим А.А.* (ІПМ НАН України). Дослідження біосумісності матеріалів проведено спільно з д.б.н. *Лукаш Л.Л.*, к.б.н. *Мацевич Л.Л.* та *Рубан Т.П.* (Інститут молекулярної біології та генетики (ІМБГ), НАН України). Дисертантом особисто проведено: літературний та патентний пошуки, обробку та узагальнення зазначених вище результатів; визначення пористості та усадки пресованих зразків; експерименти *in vitro* (в модельному середовищі); дослідження адсорбційної активності стосовно антибактеріальних препаратів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи були представлені на наступних наукових конференціях: 5<sup>th</sup> International Conference “HighMatTech” (October 5–8, 2015, Kyiv, Ukraine); Науково-практична конференція «Вітчизняні інженерні розробки для охорони здоров'я» (21–22 квітня 2016 р., м. Київ, Україна); III Всеукраїнська науково-технічна конференція «Актуальні проблеми автоматизації та приладобудування» (2016, Харків, Україна); Ukrainian conference with international participation “Chemistry, Physics and Technology

*of Surface*” (May 17–18, 2016; May 24–25, 2017, Kyiv, Ukraine); 70-я научная конференция студентов-медиков с международным участием «*Актуальные проблемы современной медицинской науки*» (27 мая 2016, Самарканд, Узбекистан); International research and practice conference “*Nanotechnology and Nanomaterials (NANO-2016)*” (August 24–27, 2016, Lviv, Ukraine); V Наукова конференція «*Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології (НАНСИС-2016)*» (1–2 грудня 2016 р., м. Київ, Україна); International research and practice conference “*Nanotechnology and Nanomaterials (NANO-2017)*” (August 23–26, 2017, Chernivtsi, Ukraine); III Ukrainian-Polish scientific conference “*Membrane and Sorption Processes and Technologies*” (December 12–14, 2017, Kyiv, Ukraine); International scientific conference “*Modern problems of Mechanics and Mathematics*” (March 15, 2018, L’viv, Ukraine); 10<sup>th</sup> International conference: “*Advanced Materials and Technologies*” (October 24–26, 2018, Ninghai, China); 8 Международная конференция «*Деформация и разрушение материалов и наноматериалов*» (19–22 ноября 2019, Москва, Российская Федерация).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано **21** наукову працю: **7** статей (**6** у фахових наукових виданнях України та **2** – іноземної держави), **4** з яких індексуються в міжнародній наукометричній базі даних «*SCOPUS*»; **1** патент на корисну модель; **12** тез доповідей на міжнародних та Всеукраїнських наукових конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, **5** розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та **4** додатків. Повний обсяг роботи становить **6,6** авторських аркушів, у тому числі **66** рисунків, **9** таблиць. Список використаних літературних джерел складається із **191** найменування.

### **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

У **вступі** розкрито актуальність виконаного дослідження, зазначено мету, основні завдання, об’єкт, предмет та методи дослідження, показано зв’язок роботи з науковими темами, описано наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, вказано особистий внесок здобувача, наведено інформацію щодо апробації основних результатів і перелік публікацій по них.

У **першому розділі** показано сучасний стан досліджень в галузі медичного матеріалознавства та узагальнено літературні відомості щодо існуючих біоматеріалів для заповнення дефектів кісткової тканини. Особливу увагу приділено композиційним матеріалам типу біогенний гідроксиапатит / оксид заліза ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ). Зокрема, показано методи одержання як окремо біогенного гідроксиапатиту (БГА) та магнетиту, так і композиційних матеріалів на їх основі. Відповідно до проаналізованих літературних джерел, визначено перспективні напрямки досліджень, сформульовано задачі та визначено шляхи їх досягнення.

У **другому розділі** описано процес одержання композиційних матеріалів біогенний гідроксиапатит / магнетит ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ), зокрема, з



використанням розробленого автором у співавторстві *хімічного методу* синтезу на стадії отримання прекурсорів (рис.1). В якості контрольного було використано метод механічного змішування БГА та магнетиту в стані гідросуспензії (*комбінований метод*).

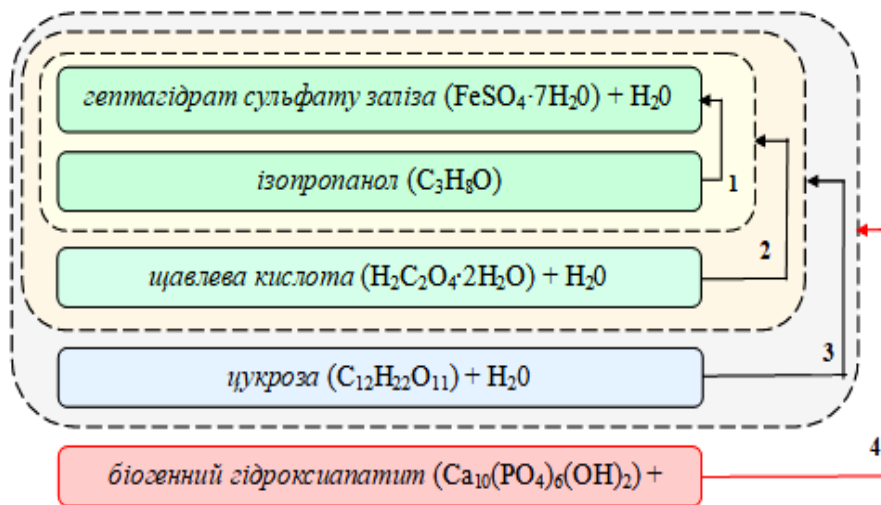
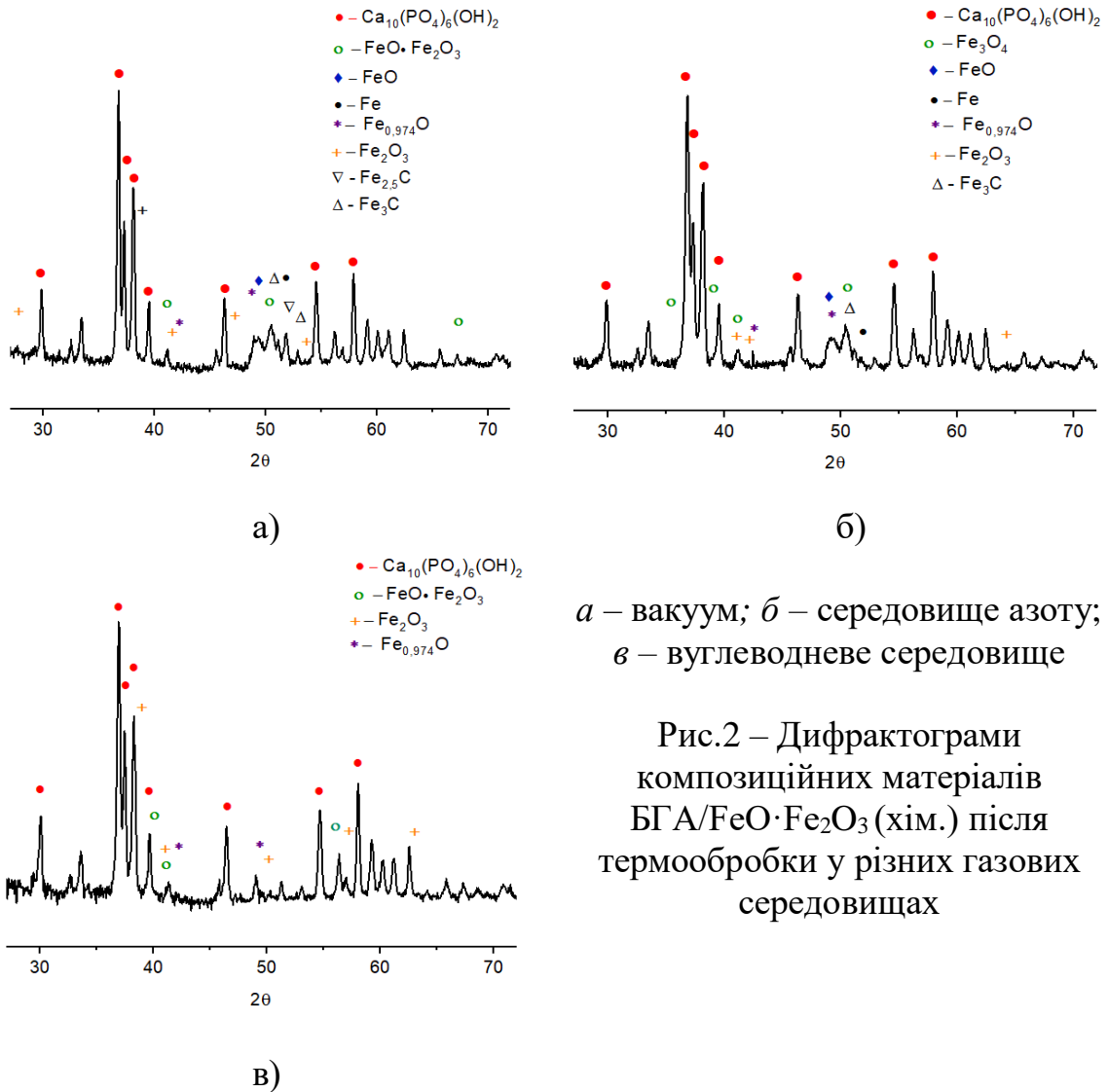


Рис.1 – Схема процесу синтезу композиційного матеріалу хімічним методом

Наведено також опис методів і методик досліджень, що включає хімічний аналіз, рентгенофазовий аналіз (РФА), скануючу електронну мікроскопію (СЕМ), спектроскопію в інфрачервоній частині спектру, методики визначення питомої поверхні, густини, пористості, динамічних характеристик пружності, адсорбційної активності, експерименти *in vitro*.

У **третьому розділі** представлено результати дослідження композиційних матеріалів біогенний гідроксиапатит / магнетит ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ), одержаних розробленим хімічним – БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) та комбінованим методами – БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після низькотемпературної ( $500\text{ }^\circ\text{C}$ ) термообробки в регульованих газових середовищах.

Відповідно до результатів РФА (рис.2) композиційних матеріалів БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) встановлено, що у всіх досліджуваних систем зберігаються основні рефлекси, притаманні гідроксиапатиту. Основною магнітною фазою модифікуючої добавки є магнетит ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ), однак зафіксовано також наявність домішок  $\alpha$ -заліза ( $\alpha$ -Fe) і  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  (гематиту), які є наслідком незначного окислення магнетиту, та вуститу з різними співвідношеннями Fe/O. Підтверджено також наявність незначних дифракційних піків притаманних карбідам заліза при застосуванні вакууму (рис.2а) та середовища азоту (рис.2б) для термообробки. Таким чином, показано, що середовище азоту (99,99 об.%) сприяє значному окисненню магнетиту до гематиту. При застосуванні ж вуглеводневого середовища для одержання композитів БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  спостерігається суттєве зменшення інтенсивності дифракційних піків, притаманних для оксидів заліза, що свідчить про їх незначний відносно фаз ГА об'єм. Імовірно причиною цього є частковий розклад оксалату заліза (II).



а – вакуум; б – середовище азоту;  
в – вуглеводневе середовище

Рис.2 – Дифрактограми композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у різних газових середовищах

Натомість, вибір вакууму в якості середовища для низькотемпературного (500 °С) термолізу матеріалу БГА/оксалат заліза з метою одержання композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> є оптимальним як у випадку застосування хімічного, так і комбінованого методів.

Шляхом дослідження кристалічної структури з використанням даних порошкової дифракції рентгенівських променів (табл.1), визначено, що розроблений хімічний метод синтезу композиційних матеріалів сприяє утворенню більш досконалої їх кристалічної ґратки зі ступенем кристалічності 77–86% порівняно з композитами, отриманими комбінованим методом, ступінь кристалічності яких перебуває в діапазоні 71–81%. Можна припустити, що в кристалічній ґратці досліджуваних матеріалів відбувається заміщення іонів Ca<sup>2+</sup> на іони меншого радіусу, в даному випадку – Fe<sup>2+</sup>/Fe<sup>3+</sup>. Також встановлено, що оптимальним середовищем для термообробки матеріалів є вакуум, який сприяє заміщенню іонами Fe переважно позицій Ca<sub>2</sub>, про що свідчать відмінності в розмірах кристалітів у напрямку вісі *c* відповідно даної величини для немодифікованого біогенного гідроксиапатиту (БГА).

Табл.1 – Деякі характеристики кристалічної структури композиційних матеріалів БГА / FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Матеріал	Середовище термооброби, 500 °С, 2 год	Розмір кристалітів $D_c$ по вісі $c$ , нм	Розмір кристалітів $D_a$ по вісі $a$ , нм	Ступінь кристалічності, %	Об'єм кристалічної ґратки, Å <sup>3</sup>
БГА	—	83	50	70	532
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	вакуум	46	50	86	538
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)		55	40	81	536
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім)	середовище азоту	45	37	79	537
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)		61	34	71	534
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім)	вуглеводневе середовище	70	40	76	534
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)		64	42	77	538

Показано, що морфологія композитів, одержаних обома методами, має трьохрівневу структуру: найбільші агломерати формуються агрегатами меншого розміру, які утворені сферичними наночастинками <700 нм (рис.3). Зокрема, композити БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім) характеризуються переважно наявністю агломератів розмір яких становить 10–25 мкм (рис.3). При цьому питома поверхня вказаних порошків перебуває в межах 6,1–8,8 м<sup>2</sup>/г. Натомість, морфологія композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) представлена переважно агломератами <8 мкм. При цьому значення питомої поверхні композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) становить 6,3–7,4 м<sup>2</sup>/г.

Встановлено, що використання розробленого хімічного методу при термообробці у вакуумі і/чи середовищі азоту призводить до одержання композитів із оптимальним співвідношенням іонів Fe<sup>2+</sup>/Fe<sup>3+</sup> модифікуючої добавки, необхідного для досягнення максимального (порівняно з рештою досліджуваних порошків) значення питомої намагніченості 1 А·м<sup>2</sup>/кг, що робить перспективним їх використання в якості рентгеноконтрастного біосумісного матеріалу для регенерації кісткової тканини в разі імплантації.

Досліджено динамічну сталу пружності композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термооброби в середовищі азоту та вакуумі. Зокрема, встановлено, що характеристика пружності для БГА без добавок становить 15 ГПа, що відповідає модулю пружності кортикальної кісткової тканини (15–18 ГПа). Характеристики

пружності зразків композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у вакуумі становлять 4,3 ГПа та 7,8 ГПа відповідно, та входять до діапазону характеристик пружності субхондральної кісткової тканини (4–8 ГПа).

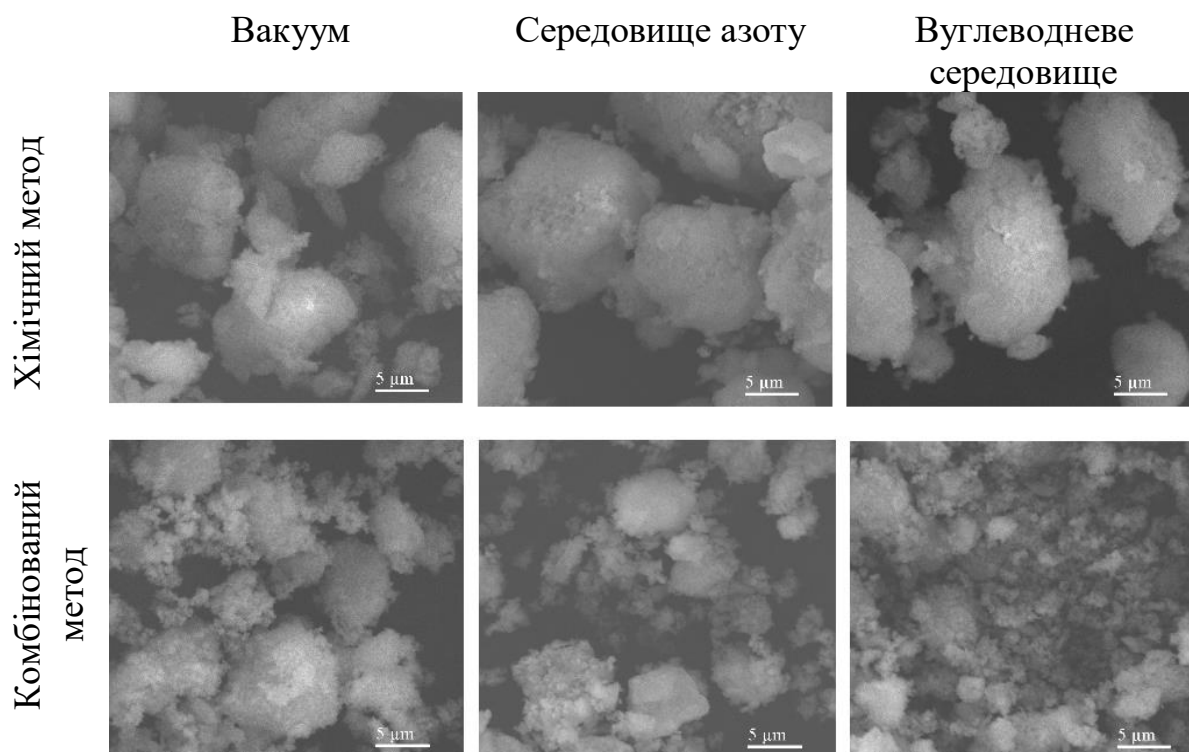


Рис.3 – Морфологія досліджуваних порошкових композиційних матеріалів після термообробки у різних газових середовищах

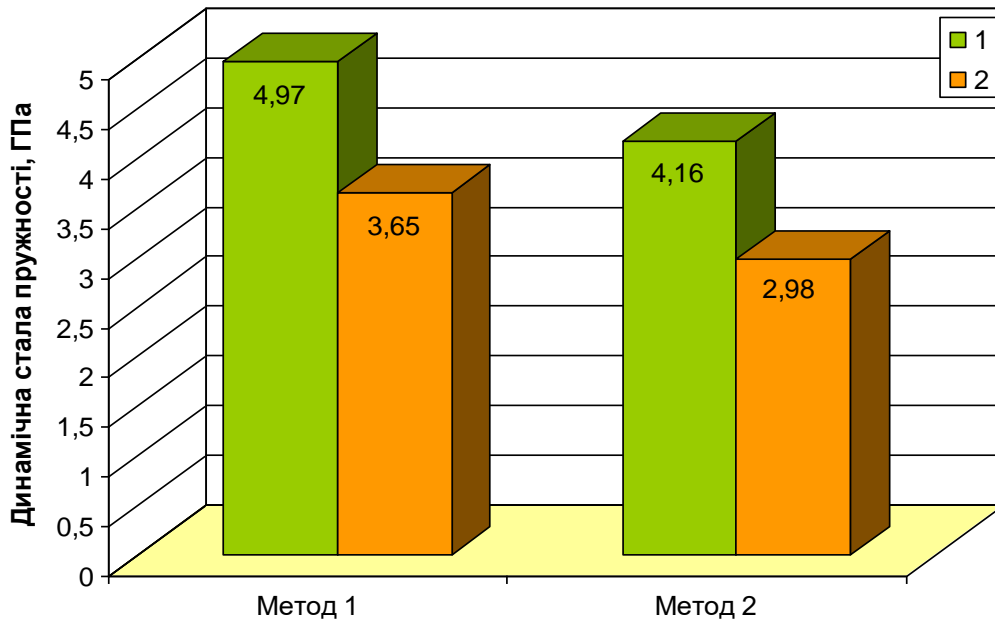
З огляду на імовірний вплив продуктів розкладу оксалату заліза (II) структуру компактного зразка було проведено паралельне формування зразків із матеріалів БГА/оксалат заліза, за описаною вище методикою, з подальшим низькотемпературним термолізом у вакуумі при  $T = 500$  °C протягом 2 год (*метод 1*) та з попередньо термічно оброблених за аналогічних умов порошків композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) – *метод 2*. Результати дослідження показані на рис.4.

Результати аналогічного дослідження для композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки в середовищі азоту показані на рис.5.

Таким чином, встановлено, що основну роль у формуванні структурно-механічних властивостей досліджуваних зразків відіграє переважно середовище низькотемпературної термообробки, тоді як зміна порядку її проведення та метод синтезу прекурсорів відіграють лише незначну роль.

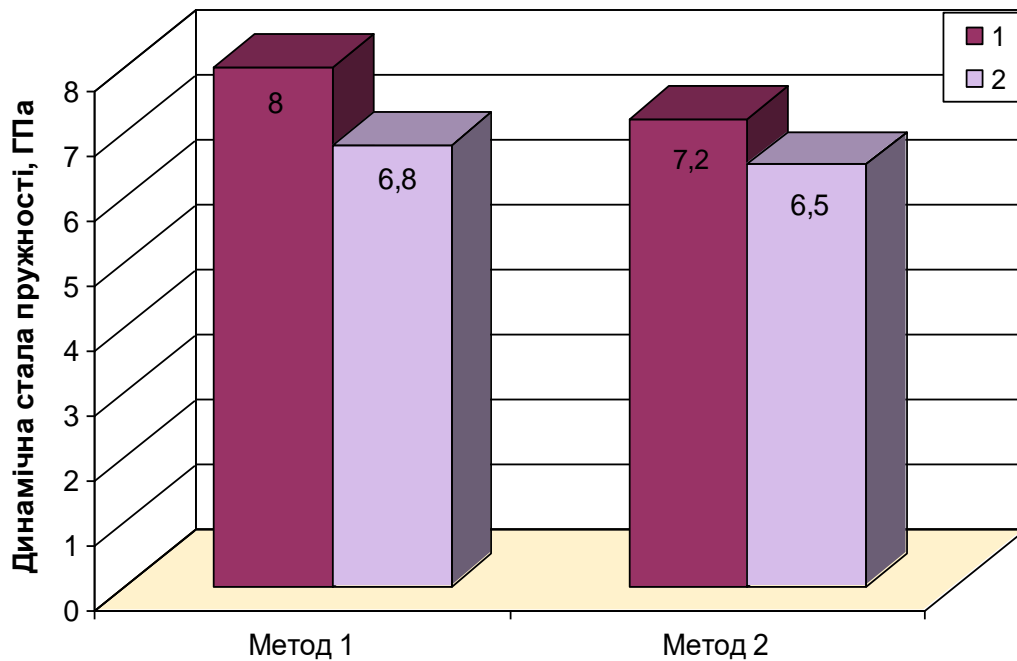
У **четвертому розділі** досліджено адсорбційну активність порошків композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) стосовно метиленового синього та антибактеріального препарату

широкого спектру дії – цефтриаксон. Результати адсорбційної активності відносно метиленового синього показані на рис.6.



1 – БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.); 2 – БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.)

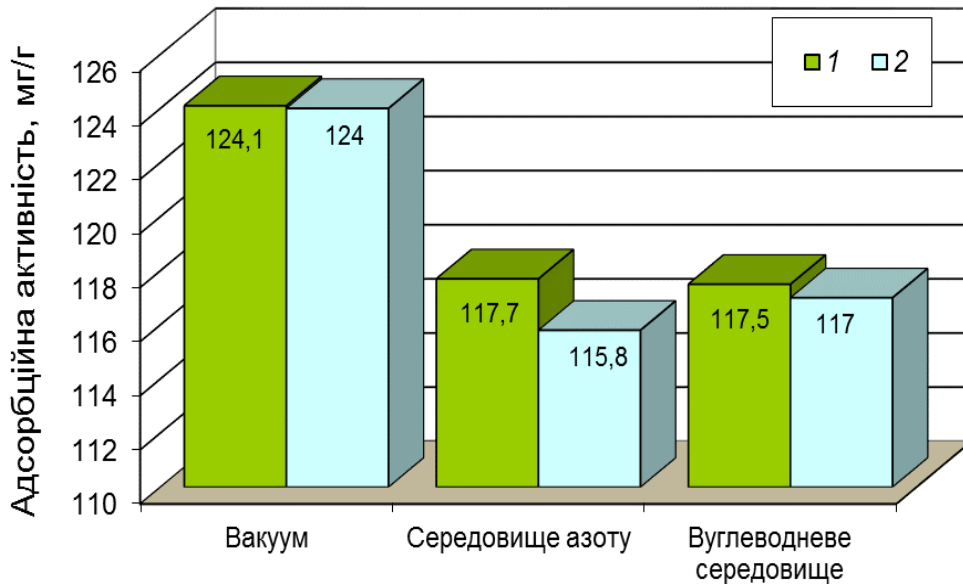
Рис.4 – Динамічні сталі пружності досліджуваних зразків залежно від зміни проведення низькотемпературного термолізу в технологічному процесі



1 – БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.); 2 – БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.)

Рис.5 – Динамічні сталі пружності досліджуваних зразків залежно від зміни проведення термообробки в середовищі азоту в технологічному процесі

Для порівняння, варто вказати, що адсорбційна активність нелегованого БГА становить 123,6 мг/г.



1 – БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.); 2 – БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.)

Рис.6 – Адсорбційна активність досліджуваних композиційних систем стосовно метиленового синього

Встановлено, що найбільш активно адсорбційні процеси стосовно метиленового синього проходять на порошках композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у вакуумі. Найбільш імовірними механізмами взаємодії можуть бути: окисно-відновна реакція між іонами Ca<sup>2+</sup> БГА та атомом N барвника; достатньо сильна взаємодія між ≡РОН групою БГА та N атому метиленового синього; утворення поверхневих водневих зв'язків між гідроксильними групами магнітних частинок і атомами азоту барвника.

Для дослідження адсорбційної активності порошкових БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) та БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у регульованих газових середовищах і немодифікованого БГА (для порівняння) було вибрано препарат цефтриаксон (*Ceftriaxon*, «Arterium», ПАТ «Київмедпрепарат») за концентрації, що максимально наближена до меж, наведених у рецептурному листі на препарат – 0,2 г на 5 мл 0,9%-го розчину NaCl (40000 мг/мл). Адсорбційну активність порошку БГА стосовно вказаного антибіотику було проведено на наважках масою 0,2 г та 0,5 г (рис.7). Результати дослідження адсорбційної активності модифікованих матеріалів стосовно цефтриаксону наведені в табл.2.

Також було встановлено, що введення магнітної добавки в структуру БГА удосконаленим хімічним методом сприяє утворенню оптимальної для повного просочування розчином цефтриаксону структури засипки даного порошку, при якій лише на поверхні формується тонкий шар кристалів

преципітату цефалоспоринової солі, тоді як товщина такого шару у БГА та порошку композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) займає фактично всю висоту засипки.

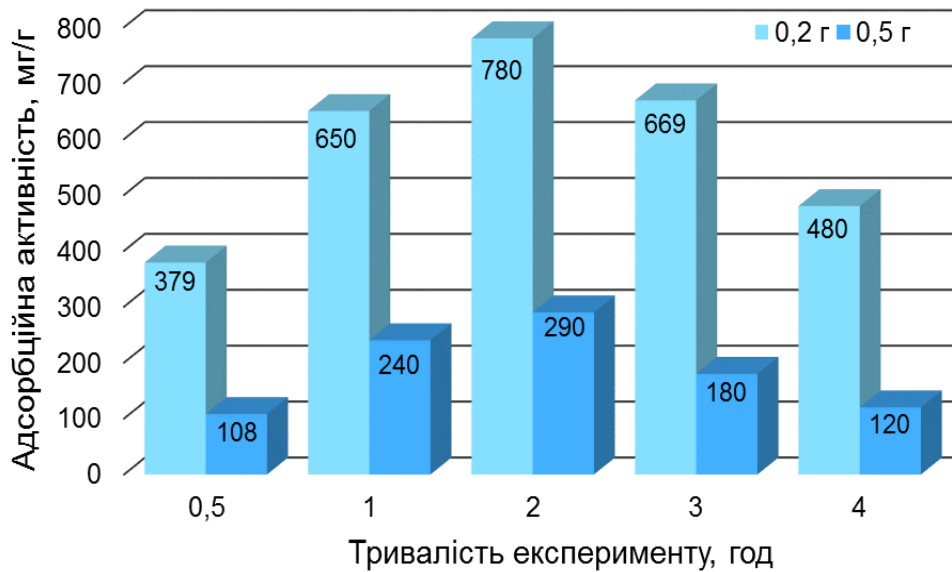


Рис.7 – Адсорбційна активність порошку БГА стосовно цефтриаксону

Табл. 2 – Адсорбційна активність порошків БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ( $m=0,2$  г) отриманих різними методами

Матеріал	Середовище обробки, 500 °С, 2 год	Адсорбційна активність, мг/г				
		0,5 год	1 год	2 год	3 год	4 год
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)	вакуум (1·10 <sup>-1</sup> мм рт. ст.)	130,0	258,7	418,3	259,5	140,0
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)		0	0	0	0	0
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)	азот (99,99%)	347,2	378,1	420,0	338,3	180,0
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)		201,0	339,2	449,8	258,2	145,0
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	вуглеводневе середовище	140,0	208,9	307,8	280,4	95,0

Визначено, що механізм адсорбції цефтриаксону полягає в слабкій електростатичній взаємодії негативно зарядженої поверхні порошків композиційних матеріалів і позитивно зарядженої фенольної групи цефтриаксону при  $pH > pH_0$ . Однак, молярна маса антибіотику (554,58 г/моль) майже вдвічі більша порівняно з молярною масою метиленового синього (319,85 г/моль), тому, вірогідним є утворення вказаного слабого зв'язку та швидкий його розрив. Ще одним варіантом пояснення процесу

адсорбції антибіотику досліджуваними композиційними матеріалами є можливість досить сильної взаємодії між  $\equiv\text{РОН}$  групою БГА та N атому цефтриаксону. Атом N в складі препарату може також взаємодіяти з іонами  $\text{Ca}^{2+}$  композитів шляхом окислотно-відновної взаємодії.

Вивчення можливості навантаження компактних зразків цефтриаксоном дало змогу встановити, що пресований зразок композиційного матеріалу БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) здатний утримувати в собі близько 6 мас.% від початкової кількості антибіотику, тоді як зразок БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) майже вдвічі більше – 10 мас.%. Зазначеної кількості може бути цілком достатньо для локальної антибактеріальної профілактики.

У **п'ятому розділі** показано, що порівняно з немодифікованим БГА, всі досліджувані композиційні матеріали мають більшу швидкість резорбції (рис.8, рис.9) в модельному ізотонічному фізіологічному розчині. Визначено, що найбільш стабільні та високі результати при дослідженні поведінки порошків в експерименті *in vitro* в стаціонарних термостатичних умовах демонструють матеріали БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки у вакуумі та середовищі азоту (рис.8).

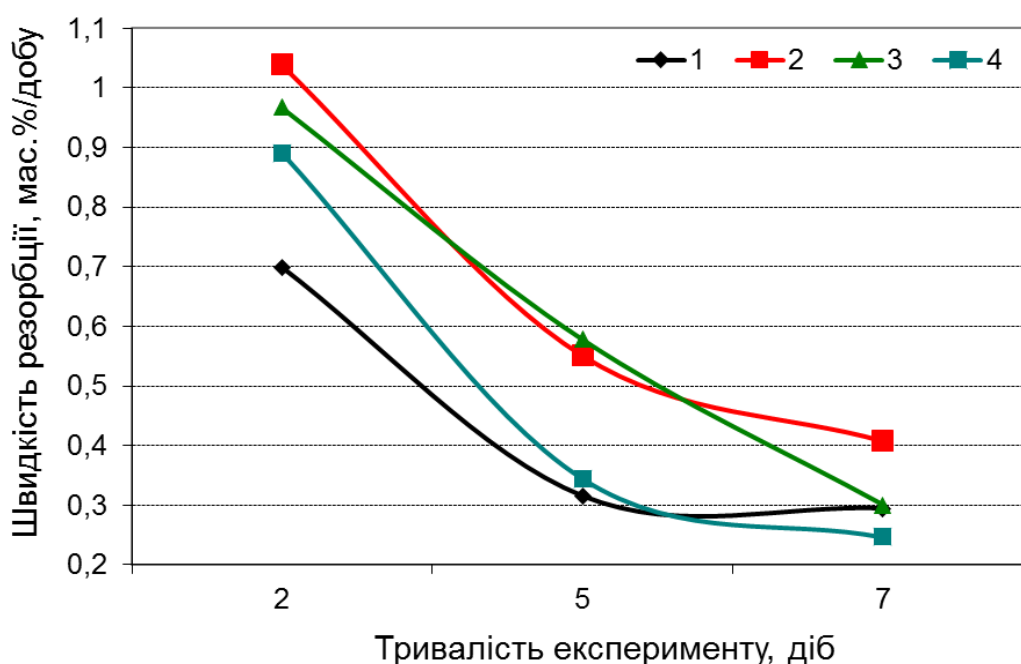


Рис.8 – Швидкість резорбції порошкового немодифікованого БГА (1) і композиційних матеріалів БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки у вакуумі (2), середовищі азоту (3) та вуглеводневому середовищі (4)

Менш стабільними є результати композитів БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термічної обробки в аналогічних середовищах (рис.9). Причиною цього, імовірно, є відмінності в кристалічній структурі та величині питомої поверхні вказаних біоматеріалів, які зумовлені різними методами



їх одержання. Зафіксовано також, що в обох випадках основна маса іонів  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  переходить в модельний розчин за 1–5 діб (табл.3).

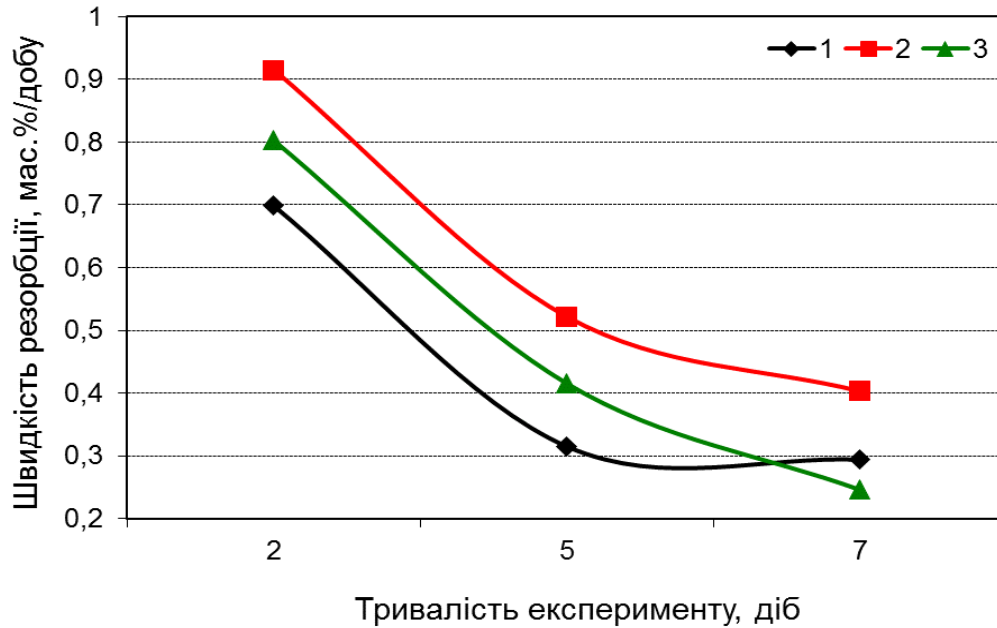


Рис.9 – Швидкість резорбції порошкового не модифікованого БГА (1) і композиційних матеріалів БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термообробки у вакуумі (2) та середовищі азоту (3)

Однак, вміст іонів феруму за цей час у у порошоків БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) дещо нижчий порівняно з порошковими матеріалами БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.), що в перспективі імплантації може мати менший вплив на довколишні клітини. Результати досліджень фільтратів розчинів корелюють із результатами швидкості резорбції матеріалів. Так, максимальний рівень резорбції для немодифікованого БГА за перші дві доби пов'язаний з високим вмістом іонів кальцію та фосфат-іону. На кінець експерименту швидкість резорбції залежить безпосередньо від вмісту іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , тоді як фосфат-іони представлені фактично слідами.

З урахуванням незначного зменшення рівня рН (від 8,4 до 8,1) із часом, можна припустити, що за час дослідження поведінки порошоків композиційних матеріалів в експерименті *in vitro*, відбувається варіація (в різній мірі) кількості сполук основної природи: за перші 2 доби фільтрати містять максимальну кількість  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  та  $\text{Fe}(\text{OH})_2$ , тоді як на 7-му добу кількість даних сполук стає мінімальною за рахунок утворення нерозчинних сполук  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  і / чи  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ , або представлена переважно слідами (табл.3).

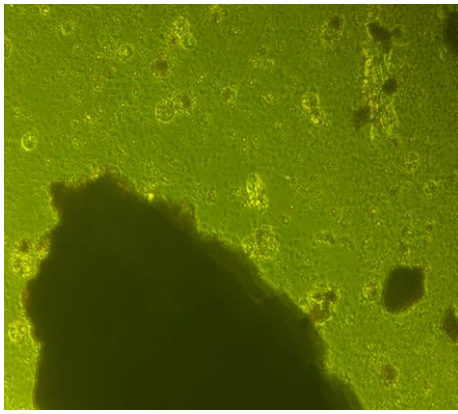
Таблиця 3 – Результати хімічного аналізу фільтратів після *in vitro* експериментів

Матеріал	Середовище обробки, 500 °С, 2 год	Тривалість експерименту, доба	Вміст елементів, мг		
			Ca	P	Fe
БГА/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (комб.)	вакуум	2	0,55	0,02	0,08
		5	0,37	0,02	0,02
		7	0,32	0,01	0,01
БГА/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (хім.)		2	0,70	0,02	0,10
		5	0,46	0,02	0,02
		7	0,35	0,01	0,01
БГА/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (комб.)	середовище азоту	2	0,46	0,018	0,10
		5	0,32	0,009	0,05
		7	0,31	0,006	0,01
БГА/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (хім.)		2	0,67	0,02	0,09
		5	0,59	0,02	0,04
		7	0,47	0,02	0,01
БГА/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (хім.)	вуглеводневе середовище	2	0,52	0,02	0,07
		5	0,47	0,01	сліди
		7	0,41	0,01	сліди

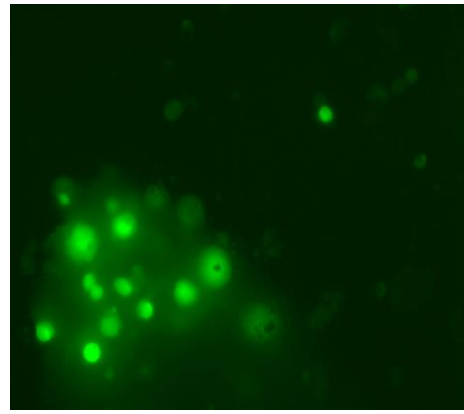
Біосумісність композиційних матеріалів було досліджено з використанням встановленої клітинної лінії яєчників китайського хом'яка, відому як СНО, що часто використовується з метою одержання людських рекомбінантних білків. Ці клітини можуть як прикріплюватись до поверхні, так і розвиватись в суспензії.

На рис.10 показано ріст вказаної трангенної лінії клітин в присутності немодифікованого БГА. В даному випадку можна говорити про найбільшу біосумісність серед всіх досліджуваних зразків. При цьому, встановлено, що на самому зразкові клітини закріплюються краще ніж на поверхні чашки Петрі. Так, на рис.10 *а* показано знімок уламка зразка немодифікованого БГА на поверхні якого спостерігається скупчення клітин СНО. Розташування клітин безпосередно на матеріалі, а не на живильному середовищі підтверджується шляхом порівняння зображень одного й того ж поля зору, одержаних з використанням люмінесцентної (рис.10 *а*) та світлової мікроскопії (рис.10 *б*).

В присутності зразка композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після низькотемпературної термообробки у вакуумі (рис.11) спостерігаються живі клітини, частина з яких веретеноподібні, тобто гарно прикріплені. Також видно клітини, котрі намагаються закріпитись безпосередньо на матеріалі, а не на поверхні чашки Петрі з живильним середовищем.

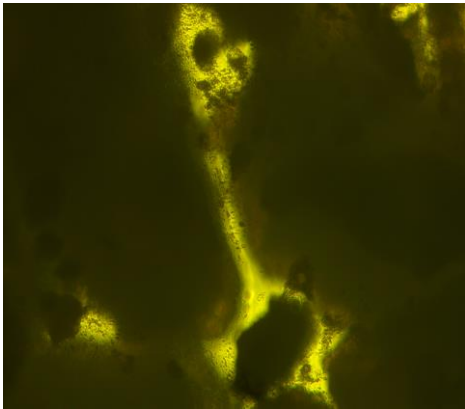


а)

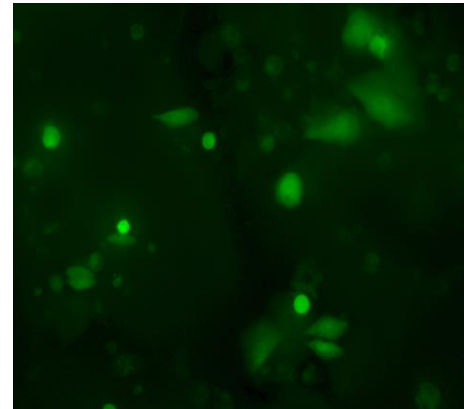


б)

а) світлова мікроскопія; б) люмінесцентна мікроскопія  
Рис.10 – Зображення росту культури клітин СНО на зразку немодифікованого БГА



а)



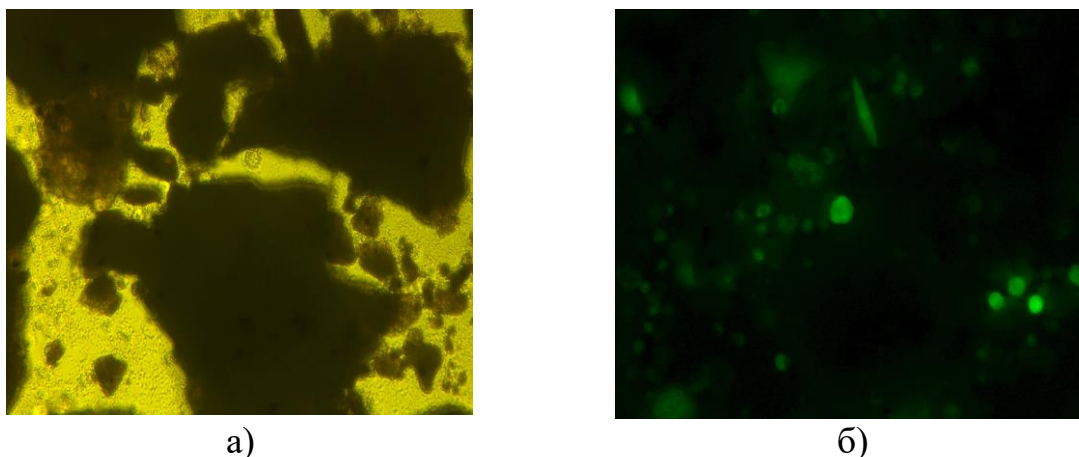
б)

а) світлова мікроскопія; б) люмінесцентна мікроскопія  
Рис.11 – Зображення росту культури клітин СНО на зразку композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у вакуумі

Присутність зразка композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після низькотемпературної термообробки у середовищі азоту має гірші показники росту трансгенної лінії клітин: до поверхні вони майже не кріпляться, а ті що прикріпились мають переважно округлу форму, тобто зчеплення з поверхнею слабке.

В нормі це означає, що клітина ділиться. Імовірно, так відбувається і в даному випадку. Однак, навколо великих уламків клітини живі та намагаються закріпитись (рис.12).

Таким чином, зразки композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки в середовищі азоту та вакуумі мають вплив на ріст трансгенної лінії клітин СНО подібний до впливу немодифікованого БГА: клітини живі та прикріплюються як на поверхні зразка, так і в його околі на дні чашки Петрі з живильним середовищем.



а) світлова мікроскопія; б) люмінесцентна мікроскопія

Рис.12 – Зображення росту культури клітин СНО на зразку композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки середовищі азоту

Натомість зразки композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.), незалежно від середовища термообробки, пригнічують ріст та диференціацію зазначених клітин СНО.

### ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішено актуальну науково-технічну задачу розробки композиційних матеріалів на основі біогенного гідроксиапатиту та магнетиту (FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), які сприятимуть покращенню регенераційних процесів у разі імплантації завдяки безпосередньому постачанню мікроелементів (Ca, P, Fe), візуалізацію локальних змін у місці імплантації за рахунок підвищеної рентгеноконтрастності та дадуть змогу локально боротись з бактеріальними організмами.

1. Запропоновано хімічний метод одержання порошкового композиційного матеріалу на основі біогенного гідроксиапатиту та магнетиту (FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), що полягає у введенні біогенного гідроксиапатиту безпосередньо в процес синтезу оксалату заліза з поетапним довготривалим змішуванням і наступною низькотемпературною термообробкою в регульованих газових середовищах (вакуум, середовище азоту (о.ч.), вуглеводневе середовище). Одержаний за вказаним методом порошковий матеріал забезпечує більш стабільний, порівняно з контрольним комбінованим методом, комплекс фізико-хімічних властивостей при збереженні основної фази гідроксиапатиту.

2. Визначено, що розроблений хімічний метод одержання композиційних матеріалів сприяє утворенню більш досконалої їх кристалічної ґратки зі ступенем кристалічності 77–86%, тоді як ступінь кристалічності порошоків, отриманих комбінованим методом становить 71–81%. Це свідчить про заміщення іонів Ca<sup>2+</sup> на іони меншого радіусу, в даному випадку – Fe в кристалічній ґратці досліджуваних порошоків. Встановлено, що оптимальним середовищем для термообробки матеріалів є вакуум, який сприяє заміщенню іонами Fe переважно позицій Ca<sup>2+</sup>, що

підтверджено відмінностями в розмірах кристалітів у напрямку вісі  $c$  відносно даної величини для немодифікованого біогенного гідроксиапатиту.

3. Встановлено, що хімічним методом одержання порошків композиційних матеріалів біогенний гідроксиапатит / магнетит ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ) шляхом термообробки у вакуумі і середовищі азоту отримано матеріали з оптимальним співвідношенням іонів  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  модифікуючої добавки, необхідним для досягнення максимального (порівняно з рештою досліджуваних порошків) значення питомої намагніченості  $1 \text{ A} \cdot \text{m}^2/\text{kg}$  з метою використання в якості рентгеноконтрастного біосумісного матеріалу в процесах регенерації кісткової тканини при імплантації.

4. Визначено, що найбільш стабільні та високі результати при дослідженні поведінки порошків в експерименті *in vitro* (швидкість резорбції) в стаціонарних термостатичних умовах демонструють матеріали, отримані запропонованим у роботі хімічним методом після термообробки у вакуумі та середовищі азоту, що пов'язано з відмінностями в кристалічній структурі та величині питомої поверхні вказаних біоматеріалів, зумовлених різними методами їх одержання. Встановлено, що вміст іонів заліза за час проведення дослідження у композитів, отриманих хімічним методом, дещо нижчий порівняно з матеріалами, отриманими комбінованим методом, що в перспективі імплантації може мати менш шкідливий вплив на довколишні клітини.

5. Встановлено, що застосування композиційного матеріалу біогенний гідроксиапатит / оксид заліза ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ), як можливого носія лікарського засобу, запобігає утворенню небажаних продуктів взаємодії антибіотику цефтриаксону з кальційфосфатними матеріалами. Показано, що отриманий розробленим хімічним методом матеріал може втримати в собі 10 мас.% антибіотика, що цілком достатньо для забезпечення антибактеріального ефекту в оперативній зоні без застосування високодозної антибіотикопротекції.

6. Встановлено, що зразки композиційних матеріалів, отриманих запропонованим хімічним методом, після термообробки в середовищі азоту та вакуумі за перші 3 дні спостережень впливають на ріст трансгенної лінії клітин СНО аналогічно до немодифікованого БГА: клітини живі та прикріплюються як на поверхні зразка, так і в його околі на дні чашки Петрі з живильним середовищем. Таким чином показано достатній рівень біосумісності досліджуваних зразків при використанні в якості матеріалів медичного призначення.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Otychenko O.** Influence of heat treatment medium on properties of the bovine hydroxyapatite/magnetite systems / **O. Otychenko, T. Babutina, A.**

Perekos, O. Bykov, S. Korichev, O. Koval // *Revista Materia. Brasil.* – 2020. – V. 25, No. 4. – DOI: 10.1590/S1517-707620200004.1174. (Q4). Режим доступу: <https://www.scielo.br/pdf/rmat/v25n4/1517-7076-rmat-25-04-e12874.pdf>

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; участь у дослідженні фазового, хімічного та морфологічного складів зразків; проведення експериментів in vitro; обробка результатів; написання статті.*

2. Sych O. Structure and Adsorption Activity of Hydroxyapatite of Different Origin / O. Sych, **O. Otychenko**, N. Ulianchych, T. Tomila, O. Bykov, L. Protsenko, O. Budylyna, I. Uvarova, V. Kolomieets, M. Demyda // *Advanced Nano-Bio-Materials and Devices (AdvNanoBioM&D)* – 2018. – V. 2(3). – P.287–293. ([https://sciedtech.eu/AdvNanoBioMD/ANBMD\\_2018\\_2\\_3\\_Sych.pdf](https://sciedtech.eu/AdvNanoBioMD/ANBMD_2018_2_3_Sych.pdf)).

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; дослідження адсорбційної активності біоматеріалів по відношенню до метиленового синього; обробка експериментальних даних, участь у написанні тез доповіді.*

3. **Otychenko O.M.** Somephysico-mechanical properties of composite biomaterials on the basis of biogenic hydroxyapatite with magnetic additives / **O.M. Otychenko**, T.Ye. Babutina, D.P. Ziatkevich, Yu.G. Bezimyanniy, A.M. Kolesnykov, O.M. Budylyna, L.S. Protsenko, O.Yu. Koval, I.V. Uvarova // *Functional Materials.* – 2018. – V.25, No.4. – P. 696–701. – DOI: 10.15407/fm25.04.695 (Q4).

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; проведення експериментів in vitro; участь у виготовленні пресованих зразків; дослідження усадки пресованих зразків після низькотемпературного термолізу, визначення їх поруватості та участь в дослідженні мікроструктури; обробка експериментальних даних, написання статті.*

4. **Отиченко О.М.** Навантажені антибіотиком біоматеріали медичного призначення на основі біогенного гідроксиапатиту з ферромагнітними добавками / **О.М. Отиченко**, Т.Є. Бабутина, О.М. Будиліна, Л.С. Проценко, І.В. Уварова // *Вісник Українського матеріалознавчого товариства.* Україна. – 2017. – Вип. 10, №1. – С. 52–59. Режим доступу: <http://www.materials.kiev.ua/article/2961>

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; проведення експериментів in vitro; дослідження адсорбційної активності біоматеріалів по відношенню до антибіотику цефтріаксон; обробка експериментальних даних, написання статті.*

5. Сич О.Є. Вплив розміру біогенного гідроксиапатиту на його адсорбційну активність / О.Є. Сич, **О.М. Отиченко**, Т.В. Томила // *Современные проблемы физического материаловедения.* Украина. – 2017. – №26. – С. 66–72.

Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні адсорбційної активності; обробка одержаних результатів.

6. **Otychenko O. M.** Adsorption of ceftriaxon by biogenic hydroxyapatite with magnetic additons / **O. M. Otychenko**, T. Ye. Babutina, O. A. Kuda, O. M. Budylyna, L. S. Protsenko, O. Yu. Koval, I. V. Uvarova // *Functional Materials. Ukraine.* – 2017. – V.24, No.4. – P. 577–583. – DOI: 10.15407/fm24.04.577 (Q4).

Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; участь у виготовленні пресованих зразків; дослідження усадки пресованих зразків після низькотемпературного термолізу, визначення їх поруватості та участь в дослідженні мікроструктури; дослідження адсорбційної активності пресованих зразків біоматеріалів по відношенню до антибіотику цефтріаксон; обробка експериментальних даних; написання статті.

7. **Otychenko O.M.** Features of Adsorption of Drugs of Various Molecular Weight by the Biogenic Hydroxyapatite Doped with a Nanomagnetite / **O.M. Otychenko**, T. Ye. Babutina, O. R. Parkhomey, L. S. Protsenko, O. M. Budylyna, I. V. Uvarova // *NANOSISTEMI, NANOMATERIALI, NANOTEHNOLOGII.* Ukraine. – 2017. – V.25, No. 1. – P. 0185–0192. – DOI: 10.15407/nnn.15.01.0185 (Q3)

Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; участь в дослідженні їх мікроструктури; дослідження адсорбційної активності біоматеріалів по відношенню до метиленового синього і антибіотику цефтріаксон; обробка експериментальних даних, написання статті.

**Список публікацій здобувача, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації на конференціях:**

8. **Otychenko O.** Biogenic hydroxyapatite doped with nanomagnetite using condens physico-chemical method / **O. Otychenko**, A. Parkhomey, T. Babutina, I. Uvarova // 5<sup>th</sup> International Conference “HighMatTech”. – Kyiv (Ukraine). – October 5–8, 2015. – P. 204.

Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; написання тез доповіді (Заочна участь).

9. Безымянный Ю.Г. Особенности и результаты определения динамических характеристик упругости материалов медицинского назначения на основе биогенного гидроксиапатита / Ю.Г. Безымянный, Е.А. Козирацкий, К.А. Комаров, А.А. Куда, **О.Н. Отыченко**, О.Е. Сыч / III Всеукраїнська науково-технічна конференція «Актуальні проблеми автоматики та приладобудування». – м. Харків (Україна). – 2016. – С. 101–102.

Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; участь у виготовленні пресованих зразків; участь у написанні тез доповіді (Заочна участь).

10. **Отиченко О.М.** Дослідження впливу термолізу у вуглеводневому середовищі на фазовий склад композитної системи на основі біогенного гідроксиапатиту, легованого наномагнетитом / **О.М. Отиченко**, Т.Є. Бабутина, О.М. Будиліна, А.О. Перекос, Л.С. Проценко // Науково-практична конференція «Вітчизняні інженерні розробки для охорони здоров'я». – м. Київ (Україна). – 21–22 квітня 2016 р. – С. 75–76.

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; участь у проведенні рентгенофазового аналізу та дослідженні фазового складу; участь у дослідженні хімічного складу досліджуваних матеріалів; написання тез доповіді (Очна участь).*

11. **Otychenko O.** Influence of technological conditions on the physical and chemical properties of biogenic hydroxyapatite doped with ferromagnetic additions / **O. Otychenko**, A. Parkhomey, T. Babutina, I. Uvarova // Ukrainian conference with international participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface”. – Kyiv (Ukraine). – May 17–18, 2016. – P. 178.

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; написання тез доповіді (Заочна участь).*

12. **Отыченко О.Н.** Устойчивость легированного магнитными добавками материала медицинского назначения на основе биогенного гидроксиапатита в эксперименте in vitro / **О.Н. Отыченко** // 70-я научная конференция студентов-медиков с международным участием «Актуальные проблемы современной медицинской науки». – Самарканд (Узбекистан). – 27 мая 2016. – С. 307–308.

*Особистий внесок здобувача: постановка та проведення дослідів по визначенню властивостей матеріалу; обробка одержаних результатів; написання тез доповіді (Заочна участь).*

13. **Otychenko O.M.** Physicochemical properties of structured bioceramic materials doped with nanomagnetite / **O.M. Otychenko**, O.R. Parkhomey, O.A. Kuda, T.E. Babutina, I.V. Uvarova // International research and practice conference “Nanotechnology and Nanomaterials (NANO-2016)”. – Lviv (Ukraine). – August 24–27, 2016. – P. 492.

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; участь у виготовленні експериментальних зразків; визначення поруватості; написання тез доповіді (Заочна участь).*

14. **Отиченко О.М.** Особливості адсорбції препаратів різної молекулярної маси біогенним гідроксиапатитом, легованим наномагнетитом / **О.М. Отиченко**, Т.Є. Бабутина, О.Р. Пархомей, Л.С. Проценко, О.М. Будиліна, І.В. Уварова // V Наукова конференція «Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології» (НАНСИС-2016). – Київ (Україна). – 1–2 грудня 2016 р. – С. 134.

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; участь у дослідженні адсорбційної активності стосовно метиленового синього; постановка та проведення дослідів по адсорбції*



антибіотика; обробка одержаних результатів; написання тез доповіді (Заочна участь).

15. Sych O.E. Effect of particle size on adsorption activity of biogenic hydroxyapatite towards methylene blue / O.E. Sych, **O.M. Otychenko**, L.S. Protsenko, O.M. Budylyna, I.V. Uvarova // Ukrainian Conference with International participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface”. – Kyiv (Ukraine). – May 24–25, 2017. – P. 160.

*Особистий внесок здобувача: участь у дослідженні адсорбційної активності; обробка одержаних результатів (Заочна участь).*

16. **Otychenko O.M.** Physico-mechanical properties of nanostructured composite biomaterials based on biogenic hydroxyapatite / **O.M. Otychenko**, T.Ye. Babutina, O.A. Kuda, D.P. Zyatkevich, A.N. Kolesnykov, I.V. Uvarova // International research and practice conference “Nanotechnology and Nanomaterials (NANO-2017)”. – Chernivtsi (Ukraine). – August 23–26, 2017. – P. 239.

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; участь у виготовленні експериментальних зразків; визначення поруватості; написання тез доповіді (Заочна участь).*

17. **Otychenko O.** Features of adsorption of ceftriaxon by biogenic hydroxyapatite / **O. Otychenko** // III Ukrainian-Polish scientific conference “Membrane and Sorption Processes and Technologies”. – Kyiv (Ukraine). – December 12–14, 2017. – P. 197–198.

*Особистий внесок здобувача: постановка та проведення дослідів по адсорбції антибіотика; обробка одержаних результатів; написання тез доповіді (Заочна участь).*

18. **Otychenko O.** Determination of influence by ferromagnetic additives on physical and mechanical properties of biogenic hydroxyapatite materials / **O. Otychenko**, T. Babutina, Yu. Bezimyanniy, A. Kolesnykov, I. Uvarova // 10<sup>th</sup> International conference: “Advanced Materials and Technologies”. – Ninghai (China). – October 24–26, 2018. – P. 191.

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; виготовлення експериментальних зразків (Заочна участь).*

19. **Otychenko O.M.** Influence of change of the procedure for carrying out of low temperature thermolysis in the technological process of obtaining ВНА/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> composite systems on their elasticity characteristics / **O.M. Otychenko**, Yu.G. Bezimyanniy, A.M. Kolesnykov // 8 Международная конференция «Деформация и разрушение материалов и наноматериалов». – Москва (Российская Федерация). – 19–22 ноября 2019. – С. 518–519.

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; виготовлення експериментальних зразків; написання тез доповіді (Заочна участь).*

**Список публікацій здобувача, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

20. Патент на корисну модель № 139699 Україна, МПК В22F 9/26 (2006.01). Спосіб одержання наноконпозиційного феромагнітного порошку / Т.Є. Бабутина, **О.М. Отиченко**, заявник і патентовласник Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України – № у 2019 07794; заявлено 10.07.2019; опубл. 10.01.2020, Бюл. №1.

21. **Otychenko O.M.** Influence of Thermolysis in the Nitrogen Medium on Physicochemical Properties of Medical Using Materials Based on Biogenic Hydroxyapatite / **O.M. Otychenko**, T.E. Babutina, O.R. Parkhomey, O.M. Budylyna, L.S. Protsenko, I.V. Uvarova // *Chemistry, Physics and Technology of Surface. Ukraine.* – 2017. – V. 8, N. 1. – P. 10–17. – DOI: 10.15407/hftp08.01.010.

*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі досліджуваних матеріалів; участь у виготовленні пресованих зразків і визначення поруватості, участь у дослідженні фазового, хімічного та морфологічного складів зразків; проведення експериментів in vitro; участь у дослідженні адсорбційної активності стосовно метиленового синього; обробка одержаних результатів; написання статті.*

## АНОТАЦІЯ

**Отиченко О.М.** Композиційний матеріал біомедичного призначення на основі біогенного гідроксиапатиту, модифікованого магнетитом. – 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.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної науково-технічної задачі розробки композиційних матеріалів на основі біогенного гідроксиапатиту та магнетиту ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), які сприятимуть покращенню регенераційних процесів у разі імплантації завдяки безпосередньому постачанню мікроелементів (Ca, P, Fe), візуалізації локальних змін у місці імплантації за рахунок підвищеної рентгеноконтрастності та дадуть змогу локально боротись з бактеріальними організмами.

Запропоновано хімічний метод одержання порошкового композиційного матеріалу на основі біогенного гідроксиапатиту та магнетиту ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), що забезпечує більш стабільний, порівняно з контрольним комбінованим методом, комплекс фізико-хімічних властивостей при збереженні основної фази гідроксиапатиту.

Показано, що розроблений хімічний метод одержання композиційних матеріалів сприяє утворенню більш досконалої їх кристалічної ґратки зі ступенем кристалічності 77–86%, тоді як ступінь кристалічності порошоків, отриманих комбінованим методом становить 71–81%.

Встановлено, що застосування композиційного матеріалу біогенний гідроксиапатит / оксид заліза ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), як можливого носія лікарського

засобу, запобігає утворенню небажаних продуктів взаємодії антибіотику цефтриаксону з кальційфосфатними матеріалами.

Встановлено, що зразки композиційних матеріалів, отриманих запропонованим хімічним методом, після термообробки в середовищі азоту та вакуумі за перші 3 дні спостережень впливають на ріст трансгенної лінії клітин СНО аналогічно до не модифікованого біогенного гідроксиапатиту, що вказує на достатній рівень біосумісності досліджуваних зразків при використанні в якості матеріалів медичного призначення.

**Ключові слова:** гідроксиапатит, біогенний гідроксиапатит, оксалат заліза, магнетит, оксид заліза, композиційний матеріал, модифікування, кристалічна структура, адсорбційна активність, антибіотик.

## АННОТАЦІЯ

*Отыченко О.Н.* **Композиционный материал биомедицинского назначения на основе биогенного гидроксипатита, модифицированного магнетитом.** – Квалификационная научная работа 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.

**Ключевые слова:** гидроксипатит, биогенный гидроксипатит, оксалат железа, магнетит, оксид железа, композиционный материал, модифицирование, кристаллическая структура, адсорбционные свойства, антибиотик.

Работа посвящена решению актуальной научно-технической задачи по разработке композиционных материалов на основе биогенного гидроксипатита и магнетита ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), которые будут способствовать улучшению регенерационных процессов благодаря непосредственному выделению микроэлементов (Ca, P, Fe), визуализации локальных изменений в месте имплантации за счет повышенной рентгеноконтрастности и дадут возможность локальной борьбы с бактериальными организмами.

Предложено химический метод получения порошкового композиционного материала на основе биогенного гидроксипатита и магнетита ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), обеспечивающий более стабильный, по сравнению с контрольным комбинированным методом, комплекс физико-химических свойств, при сохранении основной фазы гидроксипатита.

Показано, что разработанный химический метод получения композиционных материалов способствует получению более совершенной их кристаллической решетки со степенью кристалличности 77–86%, тогда как степень кристалличности порошков, полученных комбинированным методом, составляет 71–81%.

Установлено, что применение композиционного материала биогенный гидроксипатит / оксид железа ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), как возможного

носителя лекарственного средства, предотвращает образование нежелательных продуктов взаимодействия антибиотика цефтриаксона с кальцийфосфатными материалами.

Установлено, что образцы композиционных материалов, полученных предложенным химическим методом, после термообработки в среде азота и вакууме за первые 3 дня наблюдений влияют на рост трансгенной линии клеток СНВ аналогично немодифицированной биогенного гидроксиапатита, что указывает на достаточный уровень биосовместимости исследуемых образцов при использовании в качестве материалов медицинского назначения.

## ABSTRACT

***Otychenko O.M.* Composite material based on biogenic hydroxyapatite with magnetic additives for biomedical using.**

Candidate's degree of of technical sciences (Ph.D.) in the specialty 05.02.01 "Materials". - I.M.Frantsevich Institute of Materials Science NAS of Ukraine, Kyiv, 2021.

**Key words:** hydroxyapatite, biogenic hydroxyapatite, iron oxalate, magnetite, iron oxide, composite material, doping, crystal structure, adsorption activity, antibiotic.

The dissertation is devoted to solving the actual scientific and technical problem of development of composite materials based on biogenic hydroxyapatite and magnetite ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) which will promote improvement of regenerative processes in case of implantation due to direct supply of trace elements (Ca, P, Fe), which will facilitate the visualization of local changes at the site of implantation due to increased X-ray contrast and will allow to local fight with bacteria.

A chemical method for obtaining a powder composite material based on biogenic hydroxyapatite and magnetite ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) is proposed, which provides a more stable set of physicochemical properties compared while maintaining the main phase of hydroxyapatite.

It is shown that the developed chemical method of obtaining composite materials promotes the formation of a more perfect crystal lattice with a degree of crystallinity of 77–86%, while the degree of crystallinity of powders obtained by the combined method is 71–81%.

It was found that the use of the composite material biogenic hydroxyapatite / iron oxide ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) as a possible carrier of the drugs prevents the formation of undesirable products of interaction of the antibiotic ceftriaxone with calcium phosphate materials.

It was found that the samples of composite materials obtained by the proposed chemical method, after heat treatment in nitrogen and vacuum for the first 3 days of observations affect the growth of transgenic CHO cell line similar to unmodified biogenic hydroxyapatite, indicating a sufficient level of biocompatibility in the studied samples for medical supplies.



Підписано додруку 10.08.2021 р. Формат 60×90/16.

Ум.друк.арк. 0,9. Обл.-вид.арк. 0,9

Тираж 100 примірників. Зам. № 164

---

Дільниця оперативної поліграфії Інституту проблем матеріалознавства  
ім. І.М. Францевича НАН України  
03142, м. Київ, вул. Кржижановського, 3