

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Отиченко Оксана Миколаївна**

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

**ДИСЕРТАЦІЯ**

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

Спеціальність 05.02.01 – «Матеріалознавство»

Технічні науки (13 Механічна інженерія)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

О. М. Отиченко

Науковий керівник: **Уварова Ірина Володимирівна**, д.т.н., проф.

Київ – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Отиченко О.М.* Композиційний матеріал біомедичного призначення на основі біогенного гідроксиapatиту, 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 гідроксиapatиту 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 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.

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 гідроксиapatит / 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 гідроксиapatиту, що вказує на достатній рівень біосумісності досліджуваних зразків при використанні в якості матеріалів медичного призначення.

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 Са 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.

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

## ABSTRACT

*Otychenko O.M.* Composite materials based on biogenic hydroxyapatite with magnetic additives for medical using.

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

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.

Scientific novelty of the obtained results:

1. For the first time an improved chemical method developed a composite material based on biogenic hydroxyapatite modified with magnetite ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ) in the amount of 1.2 wt.% in terms of total iron, which has a more stable set of physicochemical properties compared to the materials obtained control combined method, and meets the requirements for medical materials.

2. For the first time it is shown that the use of an improved chemical method for obtaining powders of composite materials biogenic hydroxyapatite / magnetite ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ) in heat treatment in vacuum and nitrogen medium allows to obtain composites with optimal ratio of  $\text{Fe}^{2+} / \text{Fe}^{3+}$  ions in modified additive, necessary to achieve the maximum value of the specific magnetization  $1 \text{ A} \cdot \text{m}^2/\text{kg}$ , which makes them promising for use as X-ray contrast biocompatible material for bone regeneration during implantation.

3. The technology of obtaining a powder composite material based on biogenic hydroxyapatite and magnetite ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ), which promotes the substitution of Ca ions by Fe ions, the formation of a more perfect crystal lattice with a degree of crystallinity of 77-86% and prevents the formation of by-products of mutual interaction. ceftriaxone with calcium phosphate materials in the case of its use as a possible carrier of the drug.

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

## 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. Vykov, 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. Vykov, L. Protsenko, O. Budylyna, I. Uvarova, V. Kolomieets, M. Demyda // *Advanced Nano-Bio-Materials and Devices (AdvNanoBioM&D)*. Turkey. – 2018. – V. 2(3). – P.287–293. Режим доступу: ([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*. Ukraine. – 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 пористості та участь в дослідженні мікроструктури; обробка експериментальних даних, написання статті.

4. **Отиченко О.М.** Навантажені антибіотиком біоматеріали медичного призначення на основі біогенного гідроксиапатиту з феромагнітними 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*. Україна. – 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 пористості 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 Weights 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. Бабутіна, 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 пористості; написання тез доповіді (Заочна участь).*

14. **Отиченко О.М.** Особливості адсорбції препаратів різної молекулярної маси біогенним гідроксиапатитом, легованим наномагнетитом / **О.М. Отиченко**, Т.Є. Бабутіна, 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 пористості; 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. Бабутіна, **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. Budylna, 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 пористості, 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.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ .....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	27
1.1 Біоматеріали для відновної кісткової хірургії.....	27
1.2 Гідроксиапатит як складова частина кісткової тканини: склад, структура, властивості.....	29
1.2.1 Синтетичний гідроксиапатит.....	32
1.2.2 Біогенний гідроксиапатит.....	33
1.2.3 Порівняльна характеристика гідроксиапатиту синтетичного та біологічного походження.....	36
1.3 Композиційні матеріали на основі гідроксиапатиту, модифікованого добавками.....	40
1.4 Магнетит: властивості та біомедичне застосування.....	42
1.5 Композиційні матеріали гідроксиапатит / магнетит.....	45
1.6 Місцеве застосування антибіотиків при інфекціях кісткової тканини.....	47
1.6.1 Обґрунтування вибору антибіотика.....	48
1.7 Висновки до розділу.....	51
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ...	53
2.1 Синтез композиційного матеріалу біогенний гідроксиапатит / магнетит ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ).....	53
2.2 Одержання пресованих зразків із досліджуваних композитів.....	55
2.3 Методики та основні методи дослідження матеріалів.....	56
2.3.1 Дослідження хімічного складу.....	56

	14
2.3.2	Дослідження фазового складу..... 57
2.3.3	Інфрачервона спектроскопія..... 58
2.3.4	Дослідження мікроструктури..... 59
2.3.5	Методика визначення питомої поверхні..... 59
2.3.6	Методика визначення уявної густини..... 60
2.3.7	Методика визначення пористості..... 60
2.3.8	Методика визначення динамічних характеристик пружності композитів..... 61
2.3.9	Методика вимірювання питомої намагніченості..... 63
2.3.10	Дослідження поведінки матеріалу в експериментах <i>in vitro</i> ..... 65
2.3.11	Методика визначення адсорбційної активності за метиленовим синім та стосовно антибактеріального препарату..... 66
2.3.12	Методика дослідження впливу зразків на ріст трансгенної лінії клітин СНО..... 68
2.3.13	Методика дослідження рН показника..... 68
РОЗДІЛ 3 ВПЛИВ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СИНТЕЗУ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ БІОГЕННИЙ ГІДРОКСИАПАТИТ / МАГНЕТИТ НА ЇХ ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ..... 69	
3.1	Рентгенофазовий та хімічний аналізи композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ..... 70
3.2	Параметри елементарної комірки та розміри кристалітів композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ..... 83
3.3	Морфологія порошкового композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ..... 87
3.4	Магнітні властивості композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ..... 93
3.5	Дослідження динамічної сталої пружності пресованих

	15
зразків з порошків БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .....	96
3.5.1 Динамічна стала пружності пресованих зразків БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> після термолізу у вакуумі.....	97
3.5.2 Динамічна стала пружності пресованих зразків БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> після термообробки в середовищі азоту...	104
3.6 Висновки до розділу.....	112
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ АДСОРБЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМПОЗИЦІЙНИХ СИСТЕМ БІОГЕННИЙ ГІДРОКСИАПАТИТ / МАГНЕТИТ.....	115
4.1 Адсорбційна активність по відношенню до метиленового синього.....	115
4.2 Адсорбційна активність по відношенню до цефтриаксону....	120
4.3 Висновки до розділу.....	131
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ ПОВЕДІНКИ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ БІОГЕННИЙ ГІДРОКСИАПАТИТ / МАГНЕТИТ В ЕКСПЕРИМЕНТАХ <i>IN VITRO</i> .....	132
5.1 Дослідження швидкості резорбції композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .....	132
5.2 Дослідження впливу зразків на ріст трансгенної лінії клітин СНО.....	143
5.3 Висновки до розділу.....	149
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	153
ДОДАТКИ.....	178

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

- АБ – антибіотик
- БГА – біогенний гідроксиапатит
- БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) – композит, одержаний удосконаленим методом
- БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) – композит, одержаний контрольним методом
- ВРХ – велика рогата худоба
- ГА – гідроксиапатит
- МДК – мінімально допустима концентрація
- МС – метиленовий синій
- ОКГ – об'єм кристалічної ґратки
- РФА – рентгенофазовий аналіз
- СГА – синтетичний гідроксиапатит
- СНО – трансгенна лінія клітин яєчника китайського хом'ячка
- pH<sub>0</sub> – точка нульового заряду адсорбента
- D* – розмір кристалітів, Å
- k* – стала Шерера (0,89)
- $\lambda$  – довжина хвилі рентгенівського випромінювання (1,7903 Å)
- $\theta$  – дифракційний кут
- B* – ширина відповідного піку дифрактограми на 1/2 висоти
- b* – інструментальне уширення, зумовлене дифрактометром
- I*<sub>300</sub> – інтенсивність дифракційного піку (300);
- v*<sub>112/300</sub> – інтенсивність простору між (112) та (300) дифракційних піків
- S*<sub>0</sub> – поверхня, покрита 1 мл адсорбату в мономолекулярному шарі,  
см<sup>2</sup>/см<sup>3</sup>
- V*<sub>*m*</sub> – об'єм газу, який покриває поверхню 1 г адсорбента щільним моно шаром, см<sup>3</sup>
- g* – маса наважки адсорбента, г
- $\rho_y = m/V$  – уявна густина, г/см<sup>3</sup>



$\rho_n$  – пікнометрична густина, г/см

$m_1$  – маса зразка після насичення в розчині, г

$m_0$  – початкова маса зразка, г

$\rho_{сп}$  – густина етилового спирту, г/см<sup>3</sup>

$V$  – об'єм зразка, см<sup>3</sup>

$P_{заг}$  – загальна пористість, %

$P_{відкр}$  – відкрита пористість, %

$P_{закр}$  – закрита пористість, %

$h$  – висота зразка, см

$t$  – вимірний час, с

$t_0$  – систематична похибка вимірювань, с

$\rho$  – густина, г/см<sup>3</sup>

$c$  – швидкість, см/с

$\Delta m$  – втрата маси зразка після перебування в модельному середовищі з урахуванням маси матеріалу з фільтрувального паперу, г

$C_1$  – масова концентрація вихідного розчину метиленового синього, мг/л

$C_2$  – масова концентрація розчину метиленового синього після контактування з порошковими матеріалами, мг/л

$K$  – коефіцієнт розбавлення розчину, взятого для аналізу ( $K = 5; 10$ )

$V$  – об'єм розчину індикатора, взятого для дослідження, мл

$n$  – кількість проведених досліджень

## ВСТУП

**Актуальність теми.** В наш час спостерігається тенденція до збільшення числа наукових праць з біомедичного матеріалознавства по вдосконаленню відомих і створенні 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 зросла 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 якості протягом певного проміжку часу. Найбільш точно приведеним критеріям 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 завдання* сучасного матеріалознавства – розробці нових 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 високо пористих 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 різномірних 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);

Автор дослідження також є відповідальним виконавцем наукових досліджень у наступних конкурсних тематиках:

- *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(H)* – 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 гідроксиapatит як носій антибактеріальних препаратів для медичного застосування” (2019–2020 рр., № держреєстрації 0119U102333).

**Мета дослідження** – дослідження 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 гідроксиапатиту 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, динамічної сталої пружності, адсорбційної активності; експерименти *in vitro*.

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

1. Вперше удосконаленим хімічним методом розроблено композиційний матеріал на основі біогенного гідроксиапатиту, 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 гідроксиапатит / 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 гідроксиапатиту та магнетиту ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), що сприяє заміщенню іонів Са 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 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, 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 гідроксиапатиту, 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 гідроксиапатитом, 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 «КІІ 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 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 *Кудою 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. *Перекоєм 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.* (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 (ІМБІГ), НАН України). Дисертантом особисто проведено: літературний та патентний пошуки, обробку та узагальнення зазначених вище результатів; визначення пористості та усадки пресованих зразків; експерименти *in vitro*; 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); 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 (**5** 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.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

У наш час високоякісні біоматеріали для заповнення дефектів кісток набувають все більшого значення, що пов'язано зі збереженням сталої тенденції до збільшення числа пацієнтів, яким необхідні реконструктивно-відновні оперативні втручання на скелеті. При цьому проблема відновлення пошкодженої чи втраченої в результаті деструктивних процесів (остеомієліт, остеопороз, демінералізаційні процеси, доброякісні новоутворення) кісткової тканини є одним із головних питань остеології сьогодення.

#### *1.1 Біоматеріали для відновної кісткової хірургії*

Існуючі на сьогодні методи остеопластики за типом обраного біоматеріалу, призначеного для імплантації в живий організм із метою відновлення його природних тканин, поділяються на *аутопластику* (використання власних тканин хворого), *алопластику* (імплантуються «мертві» біологічні тканини донора), *ксенопластику* (застосування тканин тваринного походження) та *експлантацію* (використання матеріалів органічної чи неорганічної природи, небіологічного характеру). В загальному випадку, якщо йдеться про трансплантацію тканинних субстанцій, то завжди варто враховувати біохімічну, імунобіологічну та тканинну сумісності з граничним задоволенням основної потреби ідентичності антигенів, що входять до складу білків. Ці чинники наразі є головними і визначають глибину поняття «біосумісність матеріалів» [1, 2]. Крім того, використання в Україні такого роду біоматеріалів хоч і прописано законодавчо [3], однак повноцінно не впроваджено в клінічну практику.

З метою усунення недоліків біологічних трансплантатів було випробувано багато матеріалів. Так, стало очевидним, що вимоги до механічних властивостей імплантатів, їх надійності та терміну

функціонування в агресивних середовищах живого організму можуть задовольнити тільки металеві імпланти [4]. Спочатку перевага надавалася нетоксичним і біологічно інертним матеріалам: ванадієвій та нержавіючій сталі; таким металам, як хром (Cr), кобальт (Co), нікель (Ni), молібден (Mo), ніобій (Nb) і титан (Ti), залізо (Fe) та їхнім сплавам. Водночас, не всі вони виявилися корозійностійкими і в експериментах *in vivo* спостерігався поступовий повільний процес руйнування поверхні матеріалу з виділенням продуктів корозії на довколишні тканини та зниженням його біосумісності. Крім того, метали ніколи не зможуть бути повністю нейтральними (біоінертними) в живому організмі, оскільки блокують біоелектричні процеси [4–6]. Саме через реакції відторгнення перераховані матеріали знайшли лише обмежене використання у реконструктивно-відновній хірургії, зокрема: при заміні твердих тканин, які діють під значним навантаженням (суглоби стегна, коліна); у якості пластин та гвинтів для фіксації роздроблених кісток чи травм хребта; як зубних імплантів. На поверхню ж стійких до корозії матеріалів (титан та його сплави, нержавіючі сталі) з метою підвищення біосумісності почали наносити різного роду остеотропні покриття [6–9].

Значного прогресу в розвитку матеріалів медичного призначення вдалося досягти завдяки керамічним матеріалам, які становлять великий клас неметалевих сполук із властивостями, що змінюються в широкому діапазоні. Серед них на особливу увагу заслуговують *біокераміки*, котрі, відповідно до характеру взаємодії з довколишніми тканинами, поділяються на *біоінертні* ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZrO}_2$  ( $\text{Y}_2\text{O}_3$ ),  $\text{MgAl}_2\text{O}_4$ ) – нетоксичні, стійкі до біохімічних впливів організму матеріали, які співіснують з нативними тканинами без помітних змін, відділяючись від них шаром фіброзної тканини, та *біоактивні* (кераміка на основі фосфатів кальцію, біоскло, деякі біоситали) – нетоксичні та біологічно активні матеріали, які інтегруються в кісткову тканину шляхом утворення біохімічних зв'язків, викликаючи регенеративні процеси [10, 11]. До недоліків біокерамік відносять невисоку, порівняно з металами,

тріщиностійкість, практично повністю відсутню пластичність та складність обробки під час хірургічної операції [11, 12].

Таким чином, дослідження складу, властивостей кісткової тканини та механізму її ремоделювання в ортопедичній практиці, визначили успіх застосування біоактивної кераміки на основі фосфатів кальцію. Численними дослідженнями підтверджено, що саме кераміка, як клас матеріалів, де структура є визначальним параметром, дозволяє виключити імунну відповідь організму через відсутність органічних компонентів, а також не порушує біоелектричних та біоелектрохімічних процесів організму оскільки є діелектриком. Із великої кількості таких матеріалів (трикальційфосфат, ГА-хільгенстокіт, монетит, тетракальційфосфат, дигідрофосфати, пірофосфати та ін.) найбільш біосумісними є дві фази таких фосфатів:  $\beta$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  –  $\beta$ -трикальційфосфат ( $\beta$ -ТКФ) та гідроксиапатит (ГА) –  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  [12–16].

### *1.2 Гідроксиапатит як складова частина кісткової тканини: склад, структура, властивості*

Кісткова тканина – це унікальний за складом і властивостями біогенний матеріал, який формується та підтримується у належному функціональному стані в результаті складних біохімічних реакцій, безперервно змінюючись протягом життя (рис. 1.1).

З інженерного погляду кістка демонструє широкі варіації у морфології, починаючи від тонкої та відкритої архітектури трабекулярної тканини і закінчуючи щільною, армованою волокнами діафізарною корою. Загалом кісткова тканина складається з органічної (30 % мас.) та неорганічної (60 % мас.) фаз і води (10 % мас.). У випадку трабекулярної кістки перевагу мають органічні компоненти (> 50 % мас.), а неорганічні складають 33–40 % мас. Кількість води зберігається у тих самих межах, що й для компактної кістки. *Органічна фаза кісткової тканини* складається в основному з колагену I типу (90 % мас.), деяких інших колагенових типів (III, IV) та великої

кількості таких нековалентних білків, як остеокальцин, остеонектин, остеопонтин і кістковий сіалопротейн.

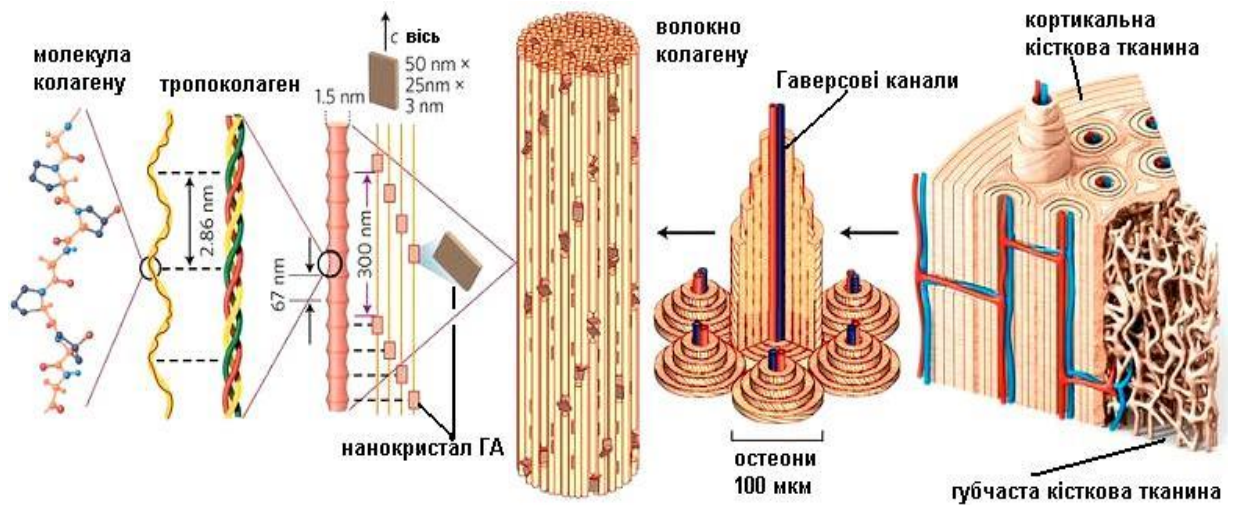
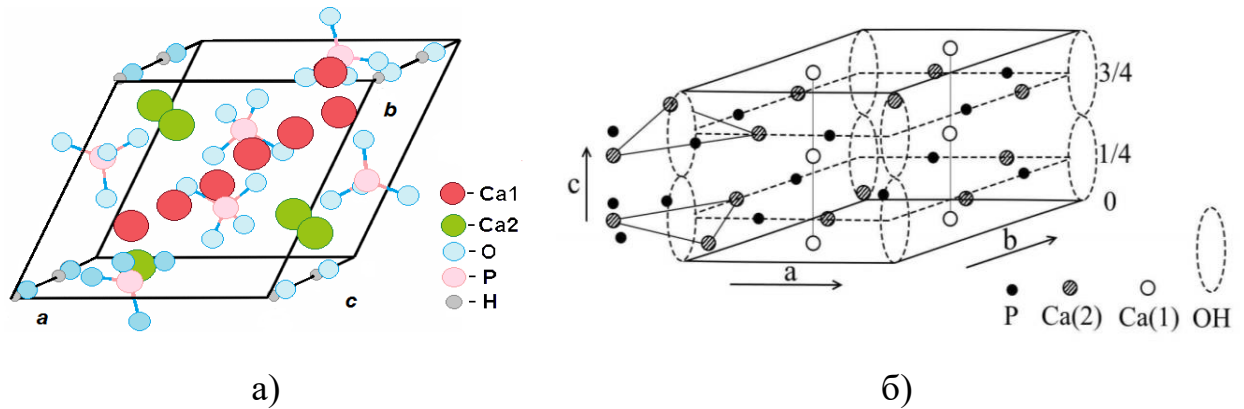


Рисунок 1.1 – Структурна організація кісткової тканини [13]

Одна фібрила може містити від 200 до 800 молекул колагену, який надає тканинам організму необхідну механічну міцність при деформаціях типу розтяг/згин. *Неорганічна фаза кістки* – мінерал керамічного кристалічного типу, який є нестехіометричною формою фосфату кальцію – гідроксиапатитом (ГА):  $\text{Ca}_{10-x-y/2}(\text{HPO}_4)_x(\text{CO}_3)_y(\text{PO}_4)_{6-x-y}(\text{OH})_{2-x}$ . ГА кісткового шару не є чистим, оскільки його кристали розміром 20–70 нм x 15–20 нм x 1–5 нм, містять домішки калію, магнію, стронцію та натрію замість іонів кальцію; карбонат – замість іонів фосфату; хлорид чи фторид – замість гідроксильних іонів. Міцність кісткової тканини на стиск зумовлена її мінеральною складовою, тобто ГА [8, 14, 15].

*Гідроксиапатит (ГА)* – єдина сполука кальцію, що має змінний склад та постійні властивості. Відповідно до своїх структурних характеристик, він належить до великої групи мінералів, що мають назву «апатити», а згідно з хімічним складом ГА варто вважати ортофосфатом кальцію, тобто сіллю трьохосновної кислоти  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . У загальному випадку його формула може

бути записана як  $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , де  $0 \leq x \leq 1$  (тобто співвідношення Ca/P може змінюватися від 1,5 при  $x = 1$  до 1,67 при  $x = 0$ ). Разом з тим, у мінералогії, біомінералогії та біоматеріалознавстві при описі структури ГА доцільно використовувати символічний запис  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , оскільки така формула відображає склад гексагональних елементарних комірок [14, 16, 17].



а) модель кристалічної структури ГА; б) схематичне зображення елементарної комірки ГА [18]

Рисунок 1.2 – Кристалічна структура гексагонального ГА

Кристалічна структура цієї сполуки належить до просторової групи  $R\bar{6}_3/m$  (Рис. 1.2 а), яку характеризують три види вертикальних осей симетрії, що проходять через: різні точки базової площини гексагональної комірки ( $a = b = 9,432 \text{ \AA}$ ) (Рис. 1.2 б); площини дзеркального відображення; кілька центрів симетрії [17, 18].

Основним структурним елементом всіх апатитів кальцію є фосфатні тетраедри  $\text{PO}_4$ , які формують жорсткий тривимірний каркас з осьовими каналами вздовж кристалографічного напрямку. Катіони  $\text{Ca}^{2+}$  займають у структурі апатитів дві кристалографічно різні позиції Ca1 та Ca2 (Рис. 1.2 а). Тетраедри  $\text{PO}_4$  зв'язані разом колонками іонів Ca1, які оточені 9-ма іонами кисню, що належать  $\text{PO}_4$  групам. Осьовий канал, що містить аніонні позиції  $\text{OH}^-$ , утворюють іони Ca2, пов'язані з іонами кисню від тетраедрів  $\text{PO}_4$  і з аніоном осьового каналу. Таким чином у структурі  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  вузли

$\text{OH}^-$  розташовуються на гвинтових осях  $b_3$  (гексагональна вісь  $c$ ) вище і нижче дзеркальної площини при  $z = 1/4, 3/4$ . Це зміщення ( $\approx 0,35 \text{ \AA}$ ) пошарово чергується (вверх, вниз) відносно вертикальної осі, в результаті чого трансляційний вектор  $b$  однієї з горизонтальних осей збільшується удвічі. Трикутники із катіонів  $\text{Ca}^{2+}$  лежать у дзеркальних площинах при  $z = 1/4$  та  $z = 3/4$  з гвинтовими осями  $b_3$  в їх центрі (Рис. 1.2 б). Звідси уточнена формула структури апатитів кальцію може бути представлена у вигляді  $\text{Ca}(1)_4\text{Ca}(2)_6(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Рухомість іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у напрямку вісі  $c$  та здатність до іонного обміну залежать від їх кристалографічного положення [17].

Отримання ГА можливе двома способами: з нативних біоматеріалів (тканин) – біологічний або біогенний гідроксиapatит (БГА); в штучних умовах – синтетичний гідроксиapatит (СГА). Ці матеріали не зовсім ідентичні між собою, що пояснюється особливостями механізмів та умов формування їх молекулярної структури [19, 20].

### 1.2.1 Синтетичний гідроксиapatит

За останні кілька десятків років СГА привертає значну увагу через дедалі ширше його застосування у реконструктивно-відновлювальній хірургії опорно-рухової та щелепно-лицьової систем організму [20, 21].

В залежності від вихідних продуктів для одержання СГА застосовуються наступні методи: хімічні або «вологі» (гідротермальний, сумісного осадження, гідроліз, золь-гель метод [22–24]); твердофазного синтезу [25] та комбіновані (реакції типу тверда фаза–рідина) [26]. Можливі також газофазні, плазмохімічні, електронно-променеві та інші методи одержання, які застосовуються набагато рідше. Відповідно до способу одержання, СГА може бути аморфним чи кристалічним [27].

Хімічні («вологі») методи переважають при практичному використанні, оскільки їх різноманітність та можливість використання відмінних один від одного технологічних прийомів дають змогу отримувати порошки із



регульованою формою частинок, ступенем кристалічності та необхідним співвідношенням Са/Р [28, 29]. Форма частинок, отриманих за подібними реакціями осаду, може бути різною: тонкі пластинки, голки, круглі. Водночас, одержані хімічними методами порошки СГА переважно мають велику площу питомої поверхні та дрібні розміри частинок [30].

Методи сумісного осадження відносяться до дифузійних процесів і застосовують для направлено сприяють формуванню гомогенних осадів комплексного хімічного складу [31].

Твердофазний синтез дозволяє одержувати крупнокристалічний матеріал із заданим співвідношенням Са/Р, але потребує тривалого (2–3 год.) нагріву при температурі 1000–1300 °С. Відпали при високій температурі застосовуються і для спікання попередньо отриманих порошків при створенні фосфатних керамік [17, 25]. При цьому значна частина матеріалу може змінювати хімічний склад, деградувати та руйнуватися [25].

На сьогодні за наведеною вище тематикою вже проведено значну кількість досліджень, розроблено багато різноманітних біоматеріалів, і зокрема «Біомін-Г» (ЦНТП «Рапід», Україна), «КЕРГАП» (Україна), «КоллапАн» («Інтермедапатит», Росія), «Ostim» («Osartis», Німеччина), «ChronOs» («Mathys Medical Ltd.», Швейцарія), «Cerosorb» («Curasan», Швейцарія), «Cerapatite» («CeraVer», Франція), «Neobone» («Covalent Materials», Японія), «Osteograf» («Ceramed», США) та багато інших, однак оптимальних умов одержання СГА з контрольованим хімічним складом кінцевого продукту досі не визначено.

### *1.2.2 Біогенний гідроксиапатит*

Перспективним у цьому відношенні є біогенний гідроксиапатит або БГА [31, 32]. Методи одержання несинтетичного ГА умовно можна поділити на 4 групи (Рис. 1.3): 1) кісткова тканина та зуби тварин / людей; 2) кістки риб; 3) рослинні джерела; 4) біогенні, або тваринні джерела [33, 34].

## Джерела тваринного походження



## Джерела рослинного походження



Рисунок 1.3 – Джерела сировини для одержання БГА

Найчастіше БГА одержують з *кісткової тканини* великої рогатої худоби (ВРХ) шляхом відпалу [33–35] чи використовують з цією метою сольовий розчин після демінералізації кісткової тканини людини з подальшою нейтралізацією [36]. Відомі також випадки використання в якості вихідної сировини для одержання ГА зубів ВРХ [37].

В той же час *кістки риб* [34, 38], як джерело багате на кальцій, карбонати та фосфати, також можуть бути використані з метою одержання БГА. Для цього кістковий матеріал миють, відварюють та обробляють основними розчинами, наприклад NaOH. В подальшому зазначену сировину термічно обробляють. Вважається, що БГА з кісток риб більш стійкий при високотемпературній обробці (~1200 °C) [39].

До *рослинних сировинних джерел* для одержання біоматеріалу відносять дерева, корали та червоні морські водорості. Перетворення деревини в БГА відбувається за наступним алгоритмом: 1) виготовлення вуглецевої матриці; 2) перетворення її до карбиду кальцію; 3) утворення оксиду кальцію; 4) утворення карбонату кальцію з використанням CaO у якості речовини-попередника; 5) виробництво ГА шляхом гідротермальної фосфоризації [34, 40].

Морські види рослин, наприклад, коралів, зокрема родів *Porites*, *Goniopora* [33, 41], червоних (*Phymatolithon Calcareum*) водоростей та морських водоростей роду *Rodofitofita* мають у своїй вегетативній системі високий вміст  $\text{CaCO}_3$ , подібний до карбонату кальцію кісткової тканини. Так, кальцит із червоних водоростей та коралів перетворюється у БГА шляхом піролізу чи гідротермального методу [42]. Подібні техніки одержання несинтетичного ГА включають відпал  $\text{CaCO}_3$  у присутності нітрату магнію  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$  та діамонійфосфату  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  [43, 44].

БГА також може бути одержаний зі стебел і листків чайного куща, кати (*Celastrus Edulis*), м'яти, конюшини та базилику [33].

До тваринних джерел сировини для одержання біоматеріалу відносять яєчну шкаралупу [34, 45], морські мушлі / раковини (*Pomacea Lineata*) [33, 34], панцирі равликів [46, 47] чи устриць [48, 49] тощо. У випадку синтезу БГА із раковин молюсків чи равликів, останні миють, відварюють, подрібнюють та відпалюють за температур, потрібних для одержання  $\text{CaO}$ . На наступному етапі до оксиду кальцію додають фосфорну кислоту. БГА, одержаний таким чином, належатиме до карбонат-вмісного типу В [46].

*Singh A.* [50] описує технологію одержання БГА з панцирів садових равликів (*Helix aspersa*) наступним чином: 1) промивка; 2) просушування під сонячними променями протягом 2 діб; 3) відпал при  $1000\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 2 год; 4) обробка одержаного матеріалу нітратною кислотою для одержання  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ; 5) додавання до синтезованої сировини розчину  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  та підтримання рН на рівні 10; 6) одержання желатиноподібної маси із синтезованої суспензії шляхом послідовного відварювання (10 хв) та охолодження у ванночці з льодом; 7) фільтрація одержаної маси та просушування залишків при  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ; 8) подрібнення отриманого матеріалу до порошку. У той же час *Terasaka S. [et. Al.]* [48] описують метод відповідно до якого панцирі устриць очищують, промивають у дистильованій воді та просушують всю ніч при  $90\text{ }^\circ\text{C}$ . Одержані мікрочастинки карбонату кальцію (100–300 мкм) обробляють розчином  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  при підтримці рН на рівні

10. Отримані матеріали піддавали термічній обробці при 4–120 °С протягом 24 год. Натомість *Gergely G. [et. Al.]* [51] пропонують однакову методику обробки яєчної шкаралупи та морських раковин, яка полягає у промивці та відпалі вихідної сировини при 900 °С протягом 3 год з наступним додаванням ортофосфорної кислоти  $H_3PO_4$  до попередньо подрібненого біоматеріалу та черговим відпалом при 900 °С протягом 2 год.

За великим рахунком, синтез ГА біологічного походження є процесом вторинної переробки відпрацьованої сировини, що, без сумніву, позитивно впливає на екологічну ситуацію в цілому та приносить користь з точки зору виготовлення економічно доступних і максимально біосумісних матеріалів медичного призначення для потреб ортопедії, котрі вже успішно застосовуються при лікуванні пацієнтів [35]. Так, найбільш відомими торговими марками, які використовують корали в якості сировини для синтезу БГА, є «Interpore» та «ProOsteon» (обидві – «Interpore», США). БГА, синтезований з морських водоростей відомий під назвою «Algipore» («Dentsply», Німеччина). БГА з кісток ВРХ (без відпалу) відомий під торговими марками «BioOss» («Geitslich», Швейцарія), «Laddec» та «Lubbos» (обидві – «Ost-Developpement», Франція), «Oxbone» («Bioland biomateriaux», Франція), «Tutoplast» («Tutogen Medical», Німеччина). БГА з кісток ВРХ, що пройшов стадію відпалу: «Остеоапатит керамічний», («Попутний вітер», Україна), «BonAP» (виробник невідомий), «Cerabone» («aar Implantate», Німеччина), «Endobone» («Merk», Німеччина), «Navigraft» («Zimmer Dental», США), «Osteograf» («Ceramed», США), «Pyrost» («OsteoAG», Німеччина).

### *1.2.3 Порівняльна характеристика гідроксиапатиту синтетичного та біологічного походження*

Достеменно відомо, що матеріали медичного призначення прийнято порівнювати за наступними властивостями: біосумісність, біодеградація,

пористість, можливість стерилізації без зміни якостей, доступність та низька ціна [52].

*Біосумісність.* Варто зазначити, що поверхня імплантату майже ніколи не вступає у прямий контакт із клітинами організму: після імплантації між біологічною тканиною та матеріалом відбувається каскад реакцій організму-господаря, включно з реакцією на сторонній об'єкт – запальний процес, який, крім обмеження наслідків травми, відповідає ще й за загоєння рани, відновлення гомеостазу та є необхідною умовою для подальшого нормального функціонування [53, 54]. Цим пояснюється некоректність твердження про «відсутність реакцій запалення при введенні СГА/БГА» навіть з урахуванням їх здатності до різного за швидкістю виділення нечужорідних довоколишнім тканинам іонів  $Ca^{2+}$  та  $PO_4^{3-}$  (Рис. 1.4). При цьому апатити біологічних тканин, як і продукти їх лабораторного синтезу, можуть змінювати структурні та кристалохімічні параметри. В загальному випадку взаємодія імплантату з живим організмом і подальший механізм утворення кісткової тканини (рис. 1.4) залежать від хімічного складу, розміру та морфології частинок, поверхневої мікроструктури біоматеріалів СГА/БГА [52, 55, 56].

У контексті порівняння біосумісності СГА та БГА варто зауважити, що в обох матеріалів вона знаходиться на досить високому рівні, однак наявність у БГА кальцію, фосфору, магнію та інших важливих мікроелементів у таких самих іонних формах і співвідношеннях, що й у природної кісткової тканини, а також варіації стехіометрії в аналогічних до притаманних для кісткового апатиту межах (1,3–1,7) зумовлює більш реакційно здатне середовище для збалансованого проходження багатьох фізіологічних і біохімічних процесів, необхідних для нормального утворення кісткових тканин [31, 54].

Водночас, розробники синтетичних аналогів кісткового ГА, зокрема *Дубок В. А. та ін.* [57], звертають увагу на наявність у кістковій тканині, а, отже, і в БГА, домішок важких металів та можливість збереження навіть при високотемпературній термічній обробці пріонових білків – збудників

невиліковних смертельних пріонових захворювань. Однак, сучасні технології виготовлення та контролю якості біоматеріалів дозволяють отримати порошки, гранули чи блоки для імплантації зі вмістом важких металів нижче гранично допустимих значень у 0,003 мас.% для свинцю та кадмію, характерних для кісткової тканини [35, 58]. Зокрема, у авторів роботи [35] значення вмісту токсичних елементів для БГА перебуває на рівні 0,001 мас.% для свинцю та <0,0005 мас. % – для кадмію.

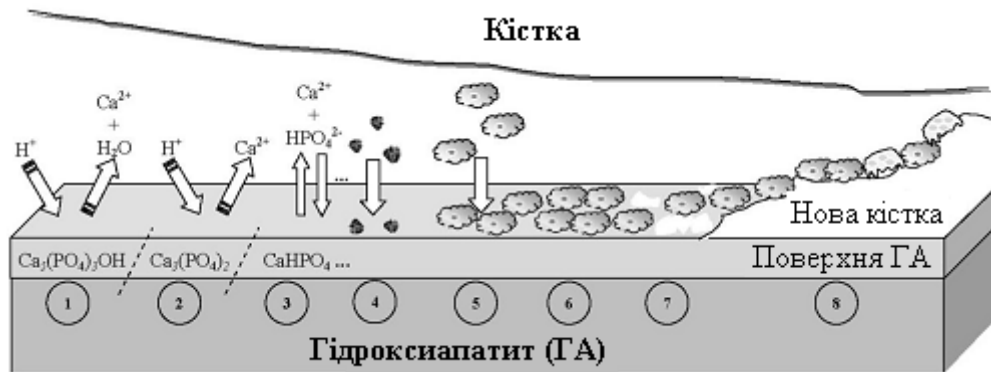


Рисунок 1.4 – Механізм утворення кісткової тканини на поверхні СГА/БГА-імплантату [55]

Подібні цифри спостерігаються і в інших розробників [34, 36, 59]. Таким чином, на підставі існуючих досліджень, можна зробити висновок, що шкідливий вплив на живі тканини у цьому випадку є мінімальним. Що стосується можливості передачі пріонових захворювань через застосування БГА, то воно можливе лише у випадках використання імплантатів із вмістом колагену чи інших органічних сполук (кров, плазма, білки, ферменти) [60] від зараженого донора. У випадках одержання ГА біологічного походження, описаних вище (п. 1.2.2), така можливість виключена.

*Біодеградація та пористість.* Подальший стан біоматеріалу після імплантації до організму людини може мати кілька варіантів розвитку подій.

У випадку пористого і біорезорбційного матеріалу, після почергових проникнення та дозрівання кісткової тканини, відбуватиметься процес

поступового «розчинення», а точніше – вказаний матеріал стане джерелом мікроелементів для мінералізації новоутвореної кісткової тканини. Такі імплантати зазвичай характеризуються практично повністю відкритою пористістю (при загальній на рівні 35–50%) з рівномірною міцною структурою та обов'язковою наявністю пор розміром 100–200 мкм, необхідними для нормальної циркуляції фізіологічних рідин в околі матеріалу.

У випадку пористої нерезорбційної кераміки кісткова тканина буде глибоко проростати всередину структури імплантату і, знаходячись в його порах, не відчуватиме ніяких навантажень, що негативно вплине на структуру нативних тканин, порушуючи природній процес збереження їх життєздатності.

Суцільні ГА-матеріали більш міцні, ніж пористі та здатні стимулювати ріст кісткової тканини на своїй поверхні без подальшого її проростання всередину. Васкуляризація (утворення судин) за таких умов відсутня. Імплантати з таких композитів можна застосовувати лише для заміщення дефектів у частинах скелету, які перебувають під постійним напруженням стиску [1, 6, 52, 54].

Головним недоліком усіх трьох типів описаних керамік є їхні низькі механічна міцність та тріщиностійкість, характерні для фосфатів кальцію, через що вони не володіють достатніми надійністю та довговічністю. Цим зумовлене обмежене використання таких композитів у якості імплантатів у невеликих за об'ємами кісткових порожнинах [54, 61, 62].

У дослідженнях *in vivo* [56, 63–66] показано, що БГА за рахунок своєї стехіометрії, ближчої до притаманної для кісткової тканини, має більш реакційноздатну поверхню, яка сприяє початку активної остеорегенерації вже у перші 30–60 днів. Основна ж частина СГА розсмоктується протягом 6–10 місяців. Водночас, активне проростання біологічних тканин відбувається лише на поверхні імплантованого БГА/СГА. Ближче до центру репаративний

остеогенез уповільнюється з подальшим формуванням навколо імплантату сполучнотканинного шару.

*Стерилізація.* БГА/СГА чудово піддаються багаторазовій стерилізації у сушильній шафі при 150–180 °С протягом 10–15 хв без зміни своїх властивостей [66].

*Доступність.* БГА коштує в рази дешевше за його синтетичний аналог завдяки меншій кількості технологічних операцій при виготовленні та меншій вартості вихідних матеріалів [33, 35, 67].

Узагальнюючи вище наведе, варто зауважити, що біогенні джерела, будучи доступними та недорогими, дозволяють одержати ГА з високою кристалічністю та можливістю контролю розміру частинок, застосовуючи при цьому невелику кількість допоміжних хімічних реагентів. Крім того, як вихідна сировина, так і готовий кінцевий продукт (БГА) є безпечними для навколишнього середовища оскільки є результатом переробки вторинної сировини та не призводять до додаткового забруднення. Ще однією перевагою біогенних джерел є можливість збереження в кінцевому матеріалі природної для кісткової тканини архітектури, одержуючи апатит, який у відповідних умовах поводить себе як остеокондуктивний матеріал.

Таким чином, можна зробити висновок, про очевидну доцільність використання біогенних джерел для одержання ГА, як основи (матриці) для розробки нових композиційних матеріалів.

### *1.3 Композиційні матеріали на основі гідроксиапатиту, модифікованого добавками*

Протягом тривалого часу не вдавалось отримати імплантаційні біоматеріали з необхідними параметрами на основі чистого ГА, що суттєво обмежувало галузі його застосування. Вологе модельне середовище в експериментах *in vitro* лише погіршувало такі негативні властивості кераміки, як низька міцність до поширення тріщин та велика неоднорідність



експериментальних значень міцності від зразка до зразка [54]. Таким чином, велика ефективність застосування біокерамік на основі ГА та їх недоліки стимулювали розробку альтернативних типів матеріалів із різного роду добавками, починаючи від одноелементних і до складних хімічних органічних та/або неорганічних сполук. При цьому, у більшості досліджених випадків навіть незначна зміна концентрації добавок призводить до суттєвих змін фізико-хімічних властивостей матеріалів при збереженні їх загальної структурної приналежності [17, 52]. Посприяла цьому структура композиційних матеріалів, де гідроксиапатит виступає в ролі пластичної матриці, а наповнювачем можуть бути частинки різної форми та розміру [68]. Так, бактерицидні властивості ГА можна підсилити додаванням срібла ( $\text{Ag}^+$ ) [69, 70], міді ( $\text{Cu}^{2+}$ ) [71, 72], цинку ( $\text{Zn}^{2+}$ ) [73, 74], селену ( $\text{Se}^{2+}$ ) [75, 76] та їх оксидів [77]. Добавки марганцю ( $\text{Mn}^{2+}$ ) [78, 79], кремнію ( $\text{Si}^+$ ) [80, 81] та стронцію ( $\text{Sr}^{2+}$ ) [82, 83] покращують резорбційні властивості та проліферацію клітин кісткової тканини в імплантат. Для підвищення біоактивності у якості легуючих речовин також можуть бути використані органічні речовини: желатин [84, 85], білки [54], вітаміни [86], пептиди [55] тощо. Додавання до ГА-кераміки біоскла сприяє як покращенню біоактивності та остеоіндуктивності, так і збільшує механічні характеристики [87, 88]. У якості ж рентгеночутливої добавки для послідовного відслідковування процесу перебудови імплантату без додаткового оперативного втручання найчастіше використовують залізо ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ) та його оксиди [89, 90].

У загальному випадку, легуюча добавка для біомедичного застосування має володіти принаймні такими властивостями, як біосумісність нанокристалів, біодеградація у середовищах організму та функціональність, тобто дозволяла приєднувати до поверхні різноманітні біологічно активні речовини [91, 92].

#### 1.4 Магнетит: властивості та біомедичне застосування

Використання наночастинок металів у медицині є, поза сумнівом, одним із найперспективніших напрямків розвитку науки XXI століття, оскільки дозволяє прогнозувати якісно новий рівень терапевтичної ефективності лікарських препаратів на їх основі [89]. Завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям, особливий інтерес із цієї точки зору викликає оксид заліза (II, III), відомий як магнетит, що є сполукою, яка належить до числа координаційних кристалів із вмістом атомів перехідного металу в двох різних станах –  $\text{Fe}^{2+}$  та  $\text{Fe}^{3+}$ . Магнетит має кристалічну ґратку шпінелі інверсійного типу з октаедричною структурою кристалів [92, 93], а, крім того, він є одним із біогенних залізовмісних мінералів, що є найпоширенішим матеріалом серед відомих на сьогодні магнітних включень у продуктах біомінералізації організмів.

Наразі існує ціла низка способів отримання магнетиту як у промисловості, так і в умовах лабораторії. Відомо, що всі методики його синтезу в лабораторних умовах ґрунтуються на одній і тій самій хімічній реакції Елмора (*W. C. Elmore*) та відрізняються одна від одної за кількістю вихідних речовин, їх концентрацією, осаджувачами, температурним режимом синтезу, а також необхідними енергозатратами. Умовно їх поділяють на фізичні та хімічні [93, 94]. Наразі найбільшого поширення набули хімічні методи, а саме: метод сумісного осадження [95, 96]; метод термічного розкладання [97, 98]; сольвотермальний синтез [99, 100]; золь-гель метод [96]; гідротермальний синтез [97]; мікроемульсійний метод [97, 101]; плазмово-електролітичний синтез [97]; «зелений» синтез [97, 98] та їх поєднання. Однак, питання вдосконалення умов отримання таких матеріалів зі стабільними властивостями та визначеними розмірами частинок залишається відкритим. Активно ведуться пошуки нетоксичних методів їх синтезу та стабілізації, що покликані забезпечити сумісність отриманих систем із біологічними об'єктами.

Після встановлення факту наявності механізмів синтезу живими істотами, і людиною зокрема, залізовмісних наночастинок (біохімічні процеси біологічно контрольованої мінералізації) постало питання про роль цих кристалів у функціонуванні організму [101–104]. Експериментальним чином авторами роботи [105] встановлено, що хронічний дефіцит заліза призводить до затримки дозрівання колагену в стегновій кістці та, за даними гістологічних досліджень [106], порушення фосфорно-кальцієвого метаболізму з подальшими численними дистрофічними змінами. Будучи кофактором низки біосинтетичних ферментів, залізо бере участь у гідроксилуванні певних залишків проліну та лізину в колагені, необхідному для утворення та секреції його потрійної спіралі. Крім того, зміни у вмісті трансферину, церулоплазмину, заліза і міді в сироватці крові корелюють зі швидкістю загоєння ран [107]. Водночас, надлишок заліза, зумовлений порушеннями гомеостазу чи його надлишковим потраплянням в організм, інгібує метаболізм остеобластів. Крім того, зазначений мікроелемент, який входить до складу неорганічних препаратів, ініціює програму клітинного старіння фібробластів і прискорює апаптоз ендотеліальних клітин, призводячи до погіршення перебігу процесів загоєння ран і швидкого старіння шкіри [105, 107].

Необхідно також звернути увагу на те, що фармакологічна форма, в якій застосовується залізо, значною мірою визначає інтенсивність утворення його небажаних відкладень. Так, ключовим етапом взаємодії наночастинок із біомембраною клітини є фагоцитарне чи нефагоцитарне проникнення в неї, що залежить від їх розміру, заряду та концентрації [108]. Існує припущення, що механізм, завдяки якому металеві наночастинок проникають до клітини без специфічних рецепторів на своїх зовнішніх поверхнях, ґрунтується на пасивному захопленні чи адгезивній взаємодії. Таке захоплення може ініціюватися силами Ван-дер-Ваальса, електростатичними зарядами та ефектами поверхневого натягу, не призводячи до утворення везикул. Власне, наночастинок можуть локалізуватись як у фагосомах, так і будь-якому

іншому місці клітини, маючи можливість безпосереднього впливу на цитоплазматичні білки та органели (що й робить їх небезпечними). Так, частинки розміром 2,5–10 мкм накопичуються у великих цитоплазматичних вакуолях, тоді як менші (розміром 100 нм) виявляють у мітохондріях. В окремих випадках можливими є ураження ДНК та загибель клітини.

Таким чином,  $Fe^{2+}$  та  $Fe^{3+}$  виступають в ролі потенційних токсинів за відсутності захисту сприйнятливих до окиснення біомолекул. На основі цих даних було встановлено, що магнітні оксиди заліза є активними інгібіторами синтезу багатьох штамів бактерій. Принцип їх взаємодії полягає в адсорбції наночастинок на поверхні бактерії, що призводить до пошкодження її мембрани та лізису клітини. Чим менший розмір наночастинок, тим більша мембранна проникність, а отже і лізис. Виведення ж оксидів заліза з організму відбувається через ниркову систему, причому чим менший розмір частинки, тим швидше відбувається виведення [109–113].

Для забезпечення ефективного застосування магнітних матеріалів ключовим питанням є розробка підходів до хімічної стабілізації частинок під час чи після синтезування шляхом функціоналізації їхніх поверхонь органічними чи неорганічними сполуками. Такі поверхневі модифікації додатково дають змогу приєднати залізовмісні сполуки до поверхонь клітин із метою подальшого застосування зовнішнього магнітного поля для контролю за виконанням останніми відповідних функцій, а також запобігання змінам оригінальної структури, формуванню великих агрегатів і біодеградації під дією біологічних систем [111, 114].

Таким чином, беручи до уваги наявність заліза як мікроелементу в кістковій тканині саме у формі магнетиту, токсичність якого експериментальним чином зафіксована на рівні  $LD_{50} = 10$  г/кг [115] і є нижчою порівняно з частинками оксидів, цілком можна стверджувати про *біосумісність* даних сполук із організмом людини. Крім того, згідно зі стандартними токсикологічними і фармакологічними дослідженнями, препарати на основі заліза та його окси- і/чи гідроксидів є достатньо

безпечними для застосування при лікуванні людей, проте лише у незначній кількості [106, 116, 117].

У контексті зазначеного вище можна стверджувати, що матеріали на основі оксидів і гідроксидів заліза завдяки своїм високим сорбційним, каталітичним, магнітним (стабільним, але слабшим у порівнянні з іншими магнітними оксидами) властивостям, а також стійкості до окислення [92] є перспективними рентгеноконтрастними матеріалами медичного призначення.

### *1.5 Композиційні матеріали гідроксиапатит / магнетит*

Методи одержання ГА та магнетиту ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) описані в численних наукових джерелах, тоді як на синтез систем на їх основі звертають увагу в рази менше науковців [118]. У загальному випадку, в композиті ГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  магнетит виступає у ролі магніточутливої складової з реакційно-здатною поверхнею, яка потенційно дозволяє реалізувати хімічний дизайн та конструювати необхідну архітектуру поліфункціонального нанокompозиту, тоді як ГА – у ролі тонкого шару-стабілізатора [119].

Найбільш поширеним методом одержання подібних композитів є сумісне осадження та гідротермальний метод [118, 120]. Таким способом можна отримати композити у яких сферичне ядро діаметром 100–250 нм, утворене сферичними частинками магнетиту розміром 20–40 нм, покрите частинками ГА (5–15 x 70–90 нм; 15–30 x 100–150 нм) [89]. Можливим є і утворення агломератів нечіткої продовгуватої еліпсоїдної форми (29–170 нм) із наночастинками (20 нм) магнетиту всередині [120, 121]. Разом із тим, для створення композиційних матеріалів ГА/Fe чи ГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  використовують золь-гель метод [122], біоміметичний метод [123], метод нейтралізації [124, 125]. Розроблені також методи, які поєднані з впливом різноманітних зовнішніх фізичних джерел на розчини прекурсорів. Наприклад, синтез під дією ультразвуку [126, 127]. Ще одним способом є

введення готового магнетиту у вигляді порошку чи суспензії безпосередньо в процес синтезу ГА [128].

Менш поширеним є використання механічного чи механо-хімічного способів. Їх суть полягає у змішуванні окремо синтезованих суспензій чи порошків  $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  та ГА у кульових чи інших млинах. У такому випадку передбачається процес заміщення іонами  $\text{Fe}^{2+}$  та  $\text{Fe}^{3+}$  різних позицій розміщення кальцію у кристалічній решітці ГА. Для даних методів характерним є одержання частинок різних форм (пластинки, голки, сфери, циліндри) та розмірів (10 нм – 150 мкм) [129–131]. При цьому, бажаним залишається збереження якомога меншого розміру зерен у кінцевому продукті [131].

В окрему групу доцільно виділити магнітні композити, одержані вищеописаними методами, однак відпресовані у компактні зразки із застосуванням речовин-шаблонів, таких як полілактид, бавовна,  $\epsilon$ -капролактон тощо. При термічній обробці матеріалів зазначені органічні речовини вигорають чи плавляться, створюючи нові додаткові сполучені макропори, діаметром 6 нм – 400 мкм [132]. Відомим також є метод синтезу системи ГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  шляхом занурення попередньо виготовленої підложки (scaffolds) на основі ГА з добавкою поліетилен гліколю та метилцелюлози у колоїдний розчин із магнітними наночастинками магнетиту. Передбачається, що ці наночастинки будуть осідати у порах (1–2 мкм) підложки під дією капілярної сили [133, 134]. В той же час, у наявній літературі не приділено належної уваги використанню ГА біогенного походження в якості основи для композиту ГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ , навіть з урахуванням його екологічності, доступності та характеристик, які не поступаються, а подекуди й перевершують, відповідні характеристики СГА. Вплив умов і методів синтезу на формування структури та морфології матеріалів БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  також є недостатньо вивченим, а отже, потребує подальших досліджень.

### *1.6 Місцеве застосування антибіотиків при інфекціях кісткової тканини*

Локальна бактеріальна інфекція у відновній та реконструктивній хірургії є серйозним ускладненням, яке може призвести до несприятливих результатів лікування. За останні десятиліття було запропоновано велику кількість способів місцевої доставки ліків, як альтернативи тривалому системному використанню високих доз антибіотиків (АБ), котрі могли бути неефективними у місцях неадекватного кровопостачання та остеонекрозу. Найпростішим способом місцевого застосування АБ є його засипка у формі порошку перед заключним закриттям раневої поверхні. У такий спосіб можна забезпечити високі концентрації препарату в необхідному місці на незначний проміжок часу, пошкодивши при цьому тканини. Відомі методики ґрунтуються на використанні розчину АБ для іригації рани через проточне дронування. Недоліком такого способу є необхідність постійного контролю дренажу. В абдомінальній хірургії та травматології з профілактичною метою досі використовуються змочені в розчині АБ серветки та губки, які поміщують в рану до її закриття. Однак, в результаті досліджень ідеальний спосіб транспорту АБ до рани не знайдений, але запропоновано ряд методик, відпрацьованих у стаціонарах [135].

Системи доставки лікарських препаратів класифікують залежно від наявності чи відсутності біологічної деградації. Так, використання матеріалів, що не деградують під дією середовища організму, обмежене можливістю їх видалення чи корекції після закінчення періоду дії. При цьому повторна операція, як правило, складніша від першої, оскільки відбувається в умовах зміненої анатомії. Крім того, існують дані, що нерозчинний кістковий цемент може бути місцем адгезії та росту мікроорганізмів і формувати антибіотикорезистентність – як наслідок. На ступінь виходу з них АБ впливає розмір частинок цементу, пористість виготовлених з нього капсул,

відношення площі поверхні імплантату до концентрації препарату, вологість довколишнього середовища [136].

До матеріалів, які поступово деградують під впливом середовища організму та використовуються в якості носіїв АБ, відносять кісткові імплантати: природні (колагенова губка, фібрин, тромбін) та синтетичні (сполуки гліколіду, лактиду, поліангідрид) полімери. Кістковий ауто- та алотрансплантат в якості матеріалу для доставки ліків відомий клінічно вже більше 20 років. АБ додавались або шляхом механічного змішування, або через насичення матеріалу розчином відповідного препарату. Дія АБ була короткотривалою, а повне зрощення кістки відбувалось за 3–5 місяців. Для місцевого лікування остеомієліту та заміщення кісткового дефекту використовуються також сульфат кальцію, фосфат кальцію, ГА чи ТКФ, насичені АБ. Перевагами імплантації матеріалів даного класу є відсутність необхідності повторного оперативного втручання для видалення збагаченого АБ матеріалу, можливість одночасного створення локальної високої концентрації потрібного препарату та приймання участі в процесі регенерації кісткової тканини за рахунок поступової резорбції та заміщення клітинами організму [137].

Не дивлячись на те, що наразі не існує дозволених для використання таких матеріалів, розробка нових їх видів, з урахуванням усіх недоліків (вплив високих концентрацій АБ на остеобласти та сповільнення кісткової регенерації), є цілком логічною та вмотивованою. При цьому увагу доцільно зосередити на можливості використання первинного впливу (поверхнева адсорбція) та поступового тривалого вивільнення (препарат входить в структуру матеріалу) АБ.

### *1.6.1 Обґрунтування вибору антибіотика*

Вибір адекватного АБ неможливий без розуміння мікробіології кісткової тканини, яка в нормальному стані є надзвичайно резистентною до



інфекції. Однак, якщо інфекція таки розвивається, то виникає високий ризик формування біоплівки, бактерії в яких володіють додатковими факторами захисту, що дозволяють протидіяти АБ [138].

Основними збудниками захворювань кісткової тканини є *Staphylococcus aureus*,  $\beta$ -гемолітичний стрептокок, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Існує велика кількість АБ, які потенційно можна застосовувати для їх лікування. В загальному випадку, такі препарати мають відповідати певним вимогам, зокрема: бути стабільним при температурі тіла людини; розчинність у воді; бути активними по відношенню до більшості збудників інфекцій кісткової тканини; при вивільненні створювати локально концентрації АБ, що мінімум в 10 разів перевищують мінімально допустиму концентрацію (МДК) відносно основних збудників; мінімально проникати в системний кровотік; мати малу імовірність спричинення алергії. Найбільш відповідні властивості мають аміноглікозиди, деякі  $\beta$ -лактами та фторхінолони [139–141]. Проте широкий вибір препаратів не гарантує ефективного лікування за рахунок антибіотикорезистентності умовно-патогенних бактерій. Відомо, що вона буває двох типів: природна (відсутність у мікроорганізмів мішені для прояву антибактеріальної дії препарату) та набута (зумовлена здатністю окремих штамів бактерій продовжувати життєдіяльність при застосуванні МДК АБ, яка пригнічує основну частину мікробної популяції). Саме прояви та поширеність останньої складає основну клінічну проблему при виборі АБ [142, 143]. Основною рекомендацією по уникненню антибіотикорезистентності є проведення регулярних мікробіологічних досліджень для визначення чутливості ключових збудників стосовно певних АБ. Це дозволить відслідковувати динаміку зміни чутливості мікроорганізмів до основних антибактеріальних препаратів і вносити відповідні корективи в стандарти терапії не лише на рівні країни в цілому, а й на рівні її областей, районів, міст і лікарень. В Україні ситуація ускладнюється ще й відносно легкою доступністю будь-яких АБ для населення через безрецептурний їх продаж

[143, 144]. Так, неконтрольоване та нераціональне використання цих ліків призвело до значного зниження ефективності окремих АБ в Україні за останні 5–7 років, тоді як за кордоном вони досі успішно застосовуються. На практиці борються з такими невтішними статистичними даними двома шляхами: використання паралельно двох і більше препаратів різних фармакологічних груп (виходячи з явища синергізму), або удосконалення вже існуючих антибіотиків та синтез нових [145, 146].

Спираючись на вищенаведені дані, для встановлення адсорбційних властивостей досліджуваних матеріалів було вибрано АБ III покоління цефалоспоринів – цефтріаксон (рис. 1.7) з посереднім рівнем резистентності щодо аеробних і анаеробних грам (+) та грам (-) мікроорганізмів [142–146].

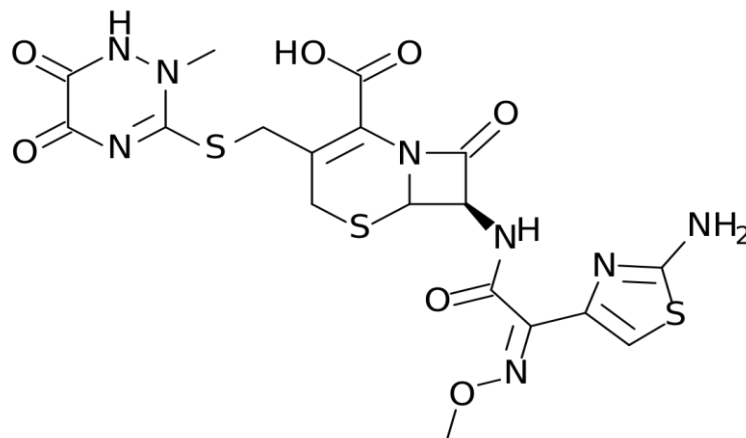


Рисунок 1.7 – Структурна формула цефтріаксону

Даний АБ широко використовується в ортопедичній та хірургічній практиках, чинить бактерицидну дію за рахунок інгібування синтезу клітинної стінки бактерій та володіє широким спектром протимікробної дії.

### *1.7 Висновки та постановка завдань роботи*

Значний інтерес до композитів на основі фосфатів кальцію зумовлений їх високою біосумісністю з організмом людини. Найчастіше для створення композиційних матеріалів медичного призначення використовується основна мінеральна складова кісткової тканини – гідроксиапатит. Його кристалічна структура допускає можливість проведення широкого спектру модифікацій шляхом введення в неї різноманітних добавок, дозволяючи при цьому змінювати властивості відомих матеріалів і створювати якісно нові композити з покращеними комплексами фізико-хімічних і механічних властивостей. Так, на підставі літературного огляду встановлено, що особливий інтерес у якості магнітних добавок наразі представляють перехідні метали та їх сполуки. Зокрема, недавні дослідження біосумісності оксидів заліза зосереджують увагу не тільки на їх стабільних магнітних властивостях, що дозволяє біомедичне застосування в якості контрастного агента, а й на сорбційних (адсорбування барвників, важких металів тощо) та антибактеріальних (проникання через мембрану бактерій та їх знищення шляхом лізису). Це дозволило матеріалознавцям із іншої точки зору поглянути на можливість синтезу перспективних для медичного застосування композиційних матеріалів на основі гідроксиапатиту та оксидів заліза, адже біосумісність перших неодноразово доведена, а розміри та структура других дозволяють як адсорбцію їхньою поверхнею різноманітних біологічно активних речовин, так і використання в якості депо мікроелементів.

Наразі відомо, що для отримання композиційних матеріалів гідроксиапатит / магнетит ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ) використовується переважно синтетичний аналог природного кісткового апатиту, до процесу синтезу якого додається або власне магнетит, або його прекурсори. В той же час, у наявній літературі маловідомим є використання гідроксиапатиту біогенного походження в якості основи для зазначеного композиту, навіть з

урахуванням його екологічності, доступності та характеристик, які не поступаються, а подекуди й перевершують, відповідні характеристики синтетичного гідроксиapatиту. Вплив умов і методів синтезу на формування структури та морфології матеріалів біогенний гідроксиapatит / магнетит ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) також є недостатньо вивченим, оскільки відомо лише про поодинокі методи їх одержання шляхом механічного змішування складових компонентів у кульових чи інших млинах.

Таким чином, метою даного дослідження є встановлення особливостей формування структури, фазового складу та властивостей композиційного матеріалу біогенний гідроксиapatит / магнетит залежно від технологічних особливостей синтезу, як перспективних 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.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### *2.1 Синтез композиційного матеріалу біогенний гідроксиапатит / магнетит ( $FeO \cdot Fe_2O_3$ )*

В якості матриці для одержання композиційного матеріалу біогенний гідроксиапатит (БГА) / магнетит ( $FeO \cdot Fe_2O_3$ ) було використано гідроксиапатит біологічного походження фракції <160 мкм, отриманий нами в лабораторії шляхом відпалу кісток ВРХ при температурі 800 °С. Процес модифікування БГА феромагнітними добавками було проведено хімічним методом сумісного осадження, розробленим нами, та комбінованим методом, який поєднує сумісне осадження та механічне змішування, в якості контрольного. Базовим для обох методів є спосіб одержання високодисперсного порошку заліза [147].

*Хімічний метод* одержання модифікованого магнетитом матеріалу полягає у введенні БГА безпосередньо в процес синтезу оксалату заліза. Процес синтезу в даному випадку є багатостадійним і реалізується поступовим злиттям охолоджених ( $t = 5-10$  °С) розчинів наступних реагентів: гептагідрату сульфату заліза  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$  (марка «х.ч.», ТОВ «Хімлаборреактив»); ізопропанолу  $C_3H_8O$  (марка «х.ч.», ТОВ «Хімлаборреактив»); щавлевої кислоти  $H_2C_2O_4 \cdot 2H_2O$  (марка «х.ч.», ТОВ «Хімлаборреактив»); цукрози  $C_{12}H_{22}O_{11}$ , дистильованої води та БГА. Процес змішування зазначених розчинів відбувався за схемою, наведеною на рис. 2.1, протягом 2,5 год при інтенсивному перемішуванні з використанням магнітної мішалки «ММ-5» (Російська Федерація). Концентрації реагентів було підібрано таким чином, щоб у кінцевому біоматеріалі вміст магнетиту не перевищував 2 мас.%, що зумовлено біомедичними вимогами.

Наступні етапи технологічного процесу полягали у відстоюванні суспензії протягом 3–4 год та повторному інтенсивному перемішуванні у 4-

кратній повторюваності. Варто зазначити, що необхідною умовою для одержання наночастинок оксалатів заліза є суворе дотримання встановленої послідовності внесення компонентів реакції, оскільки саме на цій стадії формується структура частинок та їх властивості. Значення має також їх рівномірний розподіл у матеріалі, що досягається шляхом ретельного перемішування компонентів. При цьому саме від швидкості перемішування залежить утворення центрів кристалізації [148].

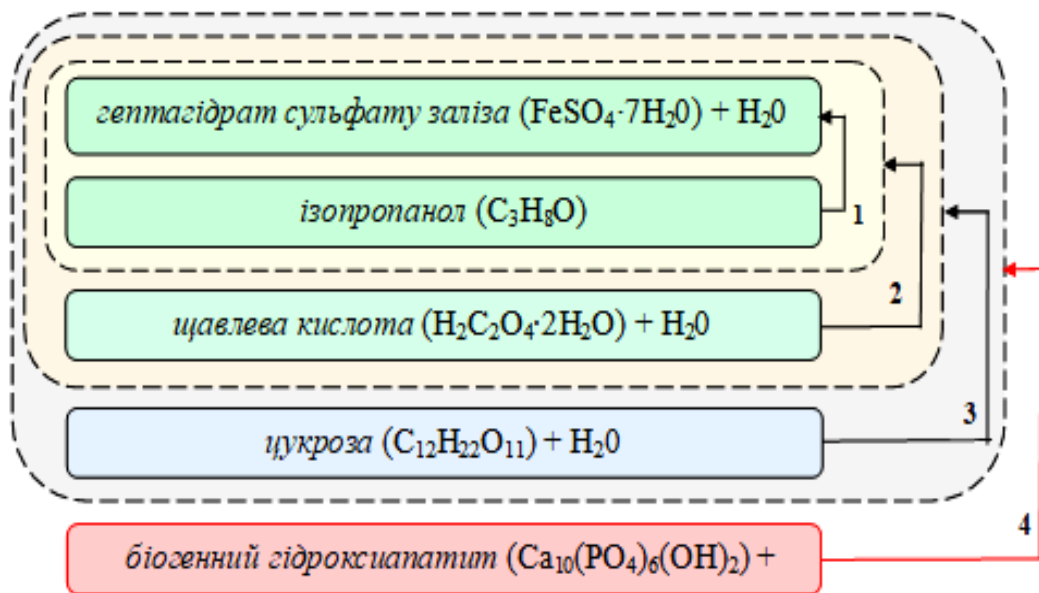


Рисунок 2.1 – Схема процесу синтезу композиційного матеріалу хімічним методом

В подальшому було проведено фільтраційне зневоднення та висушування на повітрі вихідного матеріалу БГА / оксалат заліза при  $T=100$  °C протягом 1 год [149]. З метою одержання композитів БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ , синтезовані матеріали було піддано низькотемпературній термообробці у вакуумі ( $1 \cdot 10^{-1}$  мм рт. ст.), середовищі азоту [150] та вуглеводневому середовищі [151] протягом 2 год за температури 500 °C (нижче точки Кюрі, яка для магнетиту рівна 572 °C).

*Комбінований метод* полягає в осадженні готового оксалату заліза, синтезованого за методикою [147], на поверхню вихідного БГА (рис. 2.2) при інтенсивному перемішуванні протягом 2,5 год. Після відстоювання та фільтраційного зневодення одержаний матеріал було висушено за температури 100 °С протягом 1 год.

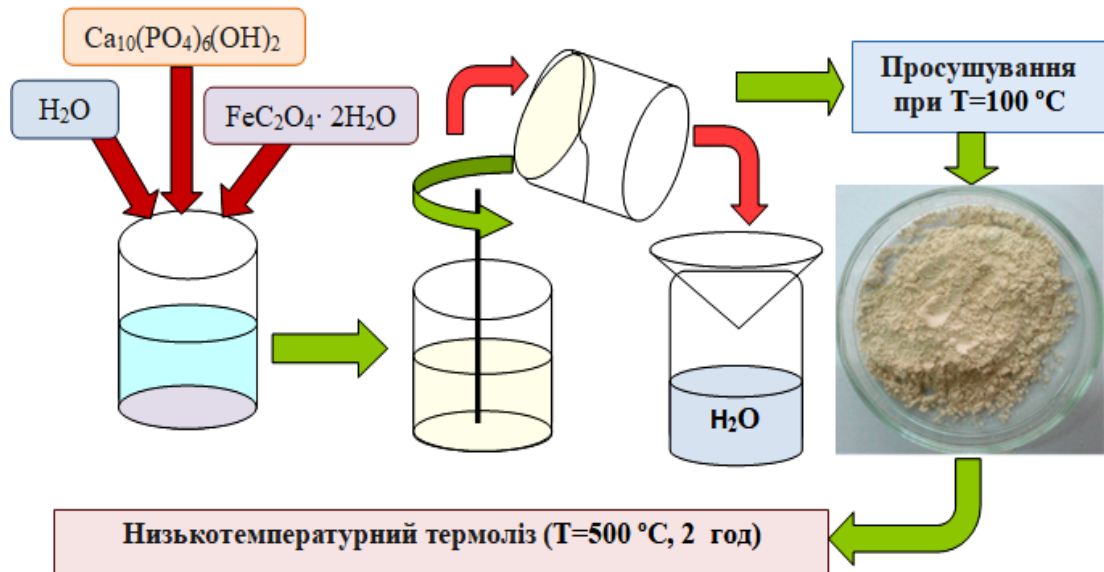


Рисунок 2.2 – Схема синтезу композиційного матеріалу комбінованим методом [152]

На наступному етапі, з метою розкладу оксалату заліза до його оксиду (II, III), біоматеріал БГА/оксалат заліза було піддано низькотемпературній термообробці в захисному та відновлювальному середовищах за вказаних вище умов [150–152].

## 2.2 Одержання пресованих зразків із досліджуваних композитів

З метою вивчення в роботі динамічних характеристик та адсорбційних властивостей досліджуваних матеріалів методом одновісного одностороннього сухого пресування в прес-формі за тиску 10 МПа було

виготовлено пресовані зразки у формі циліндрів із діаметром  $10\pm 0,2$  мм і висотою  $12\pm 0,2$  мм при масі від  $1\pm 0,3$  до  $2\pm 0,3$  г [153]. Склад, технологічні особливості одержання та маркування досліджуваних композитів БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  наведені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Основні технічні та хімічні характеристики досліджуваних матеріалів

Маркування досліджуваного матеріалу	Метод синтезу	Середовище термообробки, 500 °С, 2 год.
БГА	-	-
БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ (хім.)	хімічний	вакуум
БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ (комб.)	комбінований	( $10^{-1}$ мм рт. ст.)
БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ (хім.)	хімічний	середовище азоту
БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ (комб.)	комбінований	(99,99 об.%)
БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ (хім.)	хімічний	вуглеводневе
БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ (комб.)	комбінований	середовище

### 2.3 Методики та основні методи дослідження матеріалів

#### 2.3.1 Дослідження хімічного складу

Вміст загального заліза в порошкових матеріалах визначено за стандартною комплексометричною методикою, що ґрунтується на прямому титруванні розчину трьохвалентного заліза розчином трилону Б у присутності амінооцтової кислоти з сульфосаліциловою кислотою в якості індикатора [154]. Для встановлення вмісту загального заліза у фільтратах після проведення експериментів *in vitro* було використано фотокалориметричний метод, в основі якого утворення в аміачному



середовищі забарвленої в жовтий колір комплексної сполуки сульфосаліцилату заліза [155].

Вміст *кальцію* у порошках та фільтраційних розчинах визначали фотоколориметричним методом із арсеназо I. Суть методу полягає у взаємодії іонів кальцію з арсеназо I чи неоторином в основному середовищі (рН = 12–13) з утворенням комплексної сполуки червоно-фіолетового кольору [156].

Загальну кількість *фосфору* в розчинах і порошкових матеріалах визначали фотокалориметричним методом [157], який ґрунтується на утворенні жовтої фосфорномолібденової гетерополікислоти з подальшим її відновленням іонами Fe (II) у солянокислому середовищі за присутності гідроксиламіну до утворення комплексної сполуки молібденової блакиті.

Загальну кількість *азоту* визначали методом розкладання зразка сумішшю кислот HF:HCl і HF:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> у співвідношенні 1:1 в аналітичному автоклаві під тиском за температури 250±5 °С протягом 2–2,5 год. Утворені фториди та хлориди амонію розкладали 40%-м гідроксидом натрію (NaOH), а NH<sub>3</sub>, що виділяється в результаті реакції, відганяли водяною парою, поглинали 4% борною кислотою (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) і відтитровували боратом амонію ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>) 0,1 N та сірчаною кислотою (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) [158].

Вміст *вуглецю* в досліджуваних порошкових матеріалах встановлювали з використанням експрес-аналізатора «АН–7529» (Російська Федерація), який призначений для визначення масової частки вуглецю в сталях і сплавах методом автоматичного кулонометричного титрування.

### 2.3.2 Дослідження фазового складу

Фазовий склад розроблених композиційних матеріалів було досліджено з використанням дифрактометра «ДРОН–3.0» (НПП «Буревестник», Російська Федерація) у Со<sub>Ка</sub>– випромінюванні в інтервалі кутів 20–80°.

Для характеристики кристалічної будови композитів було визначено розмір кристалітів у напрямках *a* та *c*; ступінь кристалічності – *X<sub>c</sub>*; періоди

кристалічної ґратки та об'єм елементарної кристалічної комірки. Значення ширини піку (002) на половині його висоти (уширення, FWHM) певним чином представляє розмір кристалітів (областей когерентного розсіювання) в напрямку вісі  $c$  ( $D_c$ ) кристалічної ґратки, а піку (300) – в напрямку вісі  $a$  ( $D_a$ ) відповідно.

Розрахунок зазначених розмірів проводили за формулою Шерера (2.1):

$$D = \frac{k \cdot \lambda}{\beta \cdot \cos \theta}, \quad (2.1)$$

де  $D$  – розмір кристалітів, Å;

$k$  – стала Шерера (0,89);

$\lambda$  – довжина хвилі рентгенівського випромінювання (1,7903 Å);

$\theta$  – дифракційний кут;

$\beta = \sqrt{B^2 - b^2}$ , рад.

$B$  – ширина відповідного піку дифрактограми на  $\frac{1}{2}$  висоти;

$b$  – інструментальне уширення, зумовлене дифрактометром.

Кристалічність ( $X_c$ ) була обчислена використовуючи формулу (2.2):

$$X_c = 1 - \frac{V_{112/300}}{I_{300}}, \quad (2.2)$$

де  $I_{300}$  – інтенсивність дифракційного піку (300);

$V_{112/300}$  – інтенсивність простору між (112) та (300) дифракційних піків [152, 159].

### 2.3.3 Інфрачервона спектроскопія

Метод інфрачервоної спектроскопії базується на поглинанні групами атомів дослідного зразка електромагнітних випромінювань в ІЧ-діапазоні 2–

50 мкм. Даний метод застосовують для визначення будь-якої функціональної групи або ідентифікації сполук. За положенням у спектрі максимумів поглинання, їх на півширини та інтенсивності можна ідентифікувати наявні в дослідному зразку хімічні зв'язки. Кожен зв'язок характеризується своєю смугою пропускання, тому на збудження її вібраційних або деформаційних коливань витрачається певна енергія. В даній роботі спектри ІЧ поглинання були зняті в діапазоні частот 4000–400  $\text{см}^{-1}$ , застосовуючи Фур'є спектрофотометр «ФСМ 1202» («Инфраспектр», Російська Федерація) [160].

#### *2.3.4 Дослідження мікроструктури*

Морфологію частинок композиційних матеріалів БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  та поверхні пресованих зразків було досліджено із використанням скануючого електронного мікроскопу «JEOL Superprobe 733» («JEOL», Японія) в режимі вторинної електронної візуалізації за прискорюючої напруги 25 кВ [152].

Статистичний розподіл частинок за розміром досліджували із застосуванням аналізатора «SA-CP3» («SHIMADZU Corporation», Японія), при цьому похибка вимірювань не перевищувала 10%.

#### *2.3.5 Методика визначення питомої поверхні*

Значення питомої поверхні порошкових композиційних систем БГА /  $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  встановлювали методом теплової десорбції азоту з використанням установки «МРР2» (Чехія) відповідно до стандарту ГОСТ 23401-90 «Порошки металлические. Катализаторы и носители. Определение удельной поверхности» [161]. В основу цього методу покладено адсорбцію азоту із суміші його з газом-носієм гелієм при температурі рідкого азоту. Власне адсорбцію при даній концентрації адсорбату розраховують за площею його піку на хроматограмі. Десорбцію азоту проведено при кімнатній температурі. Питому поверхню адсорбентів розраховано за формулою (2.3):

$$S_n = \frac{S_0 \cdot V_m}{g}, \quad (2.3)$$

де  $S_0$  – поверхня, покрита 1 мл адсорбату в мономолекулярному шарі,  $\text{см}^2/\text{см}^3$ ;

$V_m$  – об'єм газу, який покриває поверхню 1 г адсорбента щільним моно шаром,  $\text{см}^3$ ;

$g$  – маса наважки адсорбента, г [162].

### 2.3.6 Методика визначення уявної густини

Розрахунок уявної густини, як відношення маси речовини до всього об'єму, який вона займає проводили за методикою визначення густини спресованих та термічно оброблених зразків, виготовлених методами порошкової металургії [163]. Суть даного методу полягає у вимірювання їх об'єму та маси. Лінійні розміри було виміряно з використанням мікрометра з похибкою не більше 0,01 мм. Визначення маси зразків проведено на аналітичних вагах «ОНАУS Pioneer PA214С» («ОНАУS Corporation», Китай) з точністю до 0,0001 г.

### 2.3.7 Методика визначення пористості

Загальну пористість досліджуваних композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> було визначено за формулою (2.4):

$$P_{\text{заг}} = \left( 1 - \frac{\rho_y}{\rho_n} \right) \cdot 100\%, \quad (2.4)$$

де  $\rho_y = m/V$  – уявна густина,  $\text{г}/\text{см}^3$ ;

$\rho_n$  – пікнометрична густина,  $\text{г}/\text{см}^3$ .

Для визначення *відкритої пористості* пресовані зразки зважили до та після насичення рідиною (в роботі – етиловий спирт) на повітрі. Числове значення даної величини було обчислено за формулою (2.5):

$$P_{\text{відкр}} = \left( \frac{m_1 - m_0}{\rho_{\text{сп}} \cdot V} \right) \cdot 100\%, \quad (2.5)$$

де  $m_1$  – маса зразка після насичення в розчині, г;

$m_0$  – початкова маса зразка, г;

$\rho_{\text{сп}}$  – густина етилового спирту, г/см<sup>3</sup>;

$V$  – об'єм зразка, см<sup>3</sup>.

*Закриту пористість* визначають як різницю між загальною та відкритою пористостями (2.6):

$$P_{\text{закр}} = P_{\text{заг}} - P_{\text{відкр}}, \quad (2.6)$$

де  $P_{\text{заг}}$  – загальна пористість, %;

$P_{\text{відкр}}$  – відкрита пористість, %;

$P_{\text{закр}}$  – закрита пористість, %.

Методика, що була використана в даній роботі, регламентується загальноприйнятим стандартом ГОСТ 18898-93 «Порошковая металлургия. Изделия. Методы определения плотности и пористости» [164].

### 2.3.8 Методика визначення динамічних характеристик пружності композитів

Визначення динамічних характеристик пружності матеріалів проведено за результатами вимірювання швидкості поширення поздовжньої пружної хвилі, параметри збудження якої було обрано з урахуванням особливостей структури зразків, а швидкість визначено за часом наскрізного проходження

пружного імпульсу через досліджуваний зразок. Вимірювання часу проходження проведено на частоті 0,6 МГц методом радіоімпульсу з дискретною затримкою при ударному збудженні перетворювача та наскрізному прозвучуванні зразків [165]. В даній роботі було використано апаратний комплекс для прецизійних акустичних вимірювань (рис. 2.3), розроблений в Інституті проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України [166].

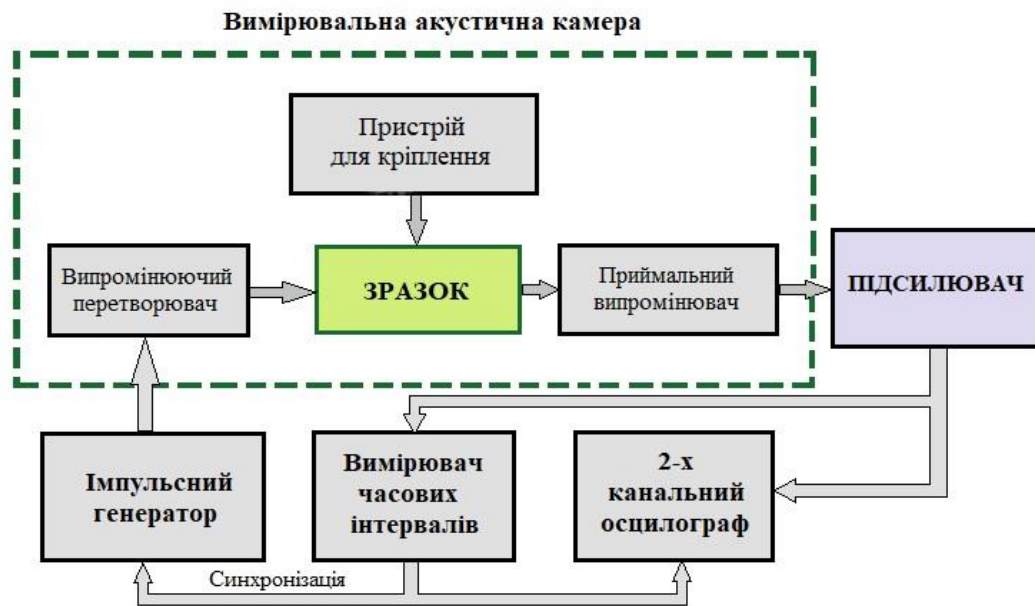


Рисунок 2.3 – Схема вимірювання швидкості поширення пружних хвиль імпульсним методом [166]

Швидкість поширення поздовжньої пружної хвилі визначено за формулою (2.7):

$$c = \frac{h}{t - t_0}, \quad (2.7)$$

де  $h$  – висота зразка, см;

$t$  – виміряний час, с;

$t_0$  – систематична похибка вимірювань, с.

Зв'язок характеристики пружності матеріалу зі швидкістю поширення пружних хвиль встановлено за співвідношенням (2.8):

$$E = \rho \times c^2, \quad (2.8)$$

де  $\rho$  – густина, г/см<sup>3</sup>;

$c$  – швидкість, см/с.

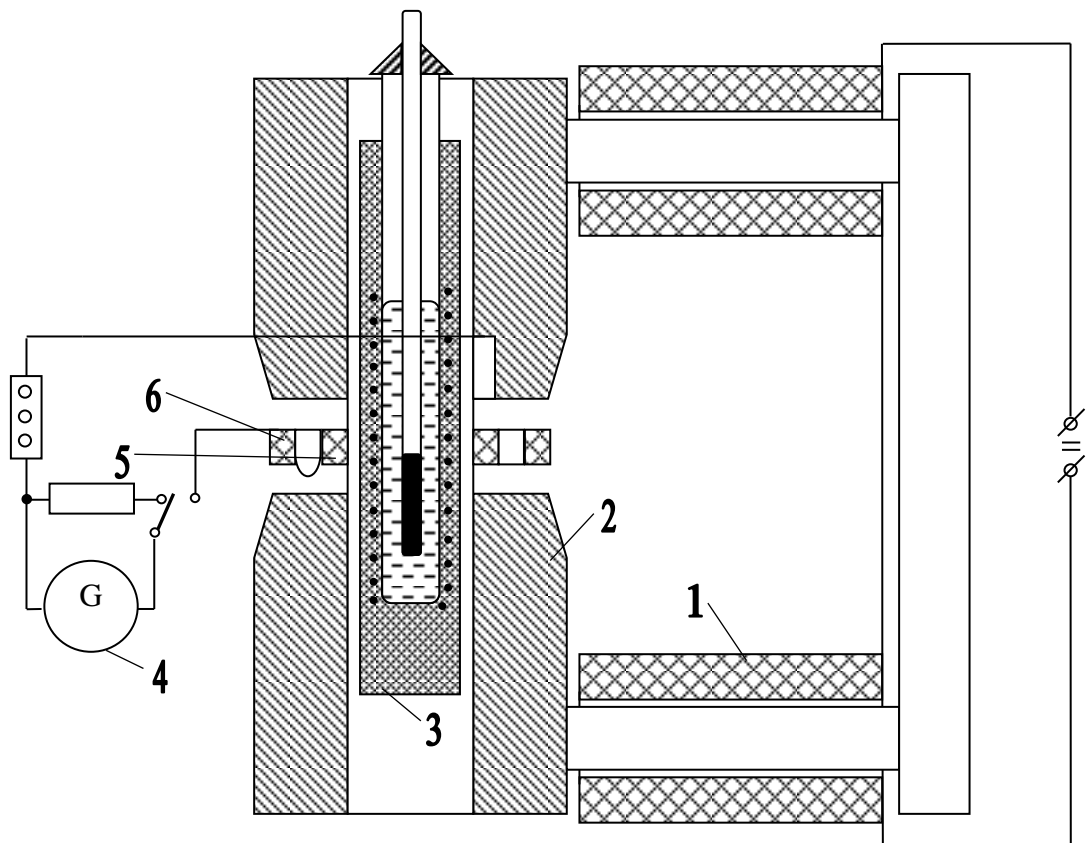
Мінімізацію похибки вимірювань, зумовлених варіацією товщини контактної шару та попаданням контактної змазки в матеріал, а також збереження цілісності зразків було забезпечено шляхом застосування оригінальної методики вимірювань: випромінювальний та приймальний перетворювачі в спеціальній акустичній камері розташовуються співвісно зі зразком та притискаються до нього через полімерну плівку нормованим навантаженням. При цьому похибка вимірювань не перевищує 1,5 % [167].

### 2.3.9 Методика вимірювання питомої намагніченості

Вимірювання питомої намагніченості насичення  $\sigma_s$  досліджуваних композитів були виконані з використанням балістичного магнітометра за стандартною методикою, що полягає у вимірюванні зміни магнітного потоку через розташовану навколо зразка вимірювальну котушку, при зміні намагнічуючого поля.

У даній роботі магнітні характеристики розроблених порошкових матеріалів було досліджено при кімнатній температурі в діапазоні полів до 1 Тл на балістичному магнітометрі «БМ–1 ІМФ», розробленому на базі Інституту металофізики ім. Г. В. Курдюмова НАН України. Принципова схема такого приладу показана на рис. 2.4. Досліджуваний зразок вводять через осьовий канал полюсних наконечників 2 потужного електромагніту 1, призначеного для генерування в своєму зазорі напруженості величиною в кілька кілоерстед, до балістичної котушки 5, яка знаходиться в між полюсному просторі. Досліджуваний об'єкт перебуває у вимірювальній

котушці протягом проведення експерименту часу та вилучається з неї лише на час, необхідний для вимірювання намагніченості. При введенні зразка до котушки чи вилученні з нього, гальванометр 4 дає відхилення, пропорційне намагніченості насичення зразка. В осьовому каналі електромагніту також розміщена невелика електропіч 3, яка дає змогу вивчати перетворення в матеріалі при термічній обробці чи ізотермічній витримці. В ході досліджень електропіч 3 може бути замінена на пристрій для охолодження. На практиці балістичний магнітометр калібрують за допомогою зразків із відомою намагніченістю або використовують в якості еталону зразок із 100% феромагнітної фази, яка входить до складу матеріалу, що підлягає дослідженню.



1 – електромагніт; 2 – полюсні наконечники електромагніта; 3 – піч або соляна ванна; 4 – гальванометр; 5 – балістична котушка; 6 – компенсаційна котушка

Рисунок 2.4 – Принципова схема балістичного магнітометра



Головними перевагами даного приладу є простота у використанні при достатньо надійних результатах вимірювань з похибкою, що не перевищує 1% та здатність працювати за умов значної намагніченості. До недоліків даного методу вимірювань можна віднести візуальне зняття показників і неможливість застосування для процесів із швидким перебігом, що пов'язано з періодом вільних коливань рамки балістичного гальванометра [168, 169].

### 2.3.10 Дослідження поведінки матеріалу в експериментах *in vitro*

Експерименти *in vitro* в даній роботі було проведено на порошках композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> після низькотемпературного термолізу у відновлювальному чи захисному середовищах. В якості модельного середовища було обрано фізіологічний 0,9%-ий розчин NaCl («Arterium», Україна) оскільки саме його найчастіше використовують в медичній практиці в якості розчину ізотонічного до плазми крові людини та розчинника різноманітних лікарських препаратів.

Після початкового зважування та замірів геометричних параметрів (для пресованих зразків) матеріали поміщали в лабораторні стакани, заливали ізотонічним фізіологічним 0,9%-м розчином NaCl («Arterium», Україна) у співвідношенні 1:30, накривали кришкою та залишали в термостаті за статичних умов на 2, 5, 7 діб при температурі 36,5–37,0 °С. По закінченні зазначених термінів досліджувані зразки відфільтровували, промивали дистильованою водою, просушували у сушильній шафі «СП-50С» («UOSlab»<sup>®</sup>, «УКРОРГСИНТЕЗ», Україна) протягом 3–4 год за температури 100 °С і знову зважували.

Питому втрату маси визначали за формулою (2.9):

$$Q = \frac{\Delta m}{m_0 \cdot t} \cdot 100\%, \quad (2.9)$$

де  $\Delta m$  – втрата маси зразка після перебування в модельному середовищі з урахуванням маси матеріалу з фільтрувального паперу, г;

$m_0$  – початкова маса зразка, г;

$t$  – тривалість експерименту, діб.

Для визначення концентрації іонів, які перейшли зі зразка в розчин на кожному етапі експериментів *in vitro* було досліджено проби фільтраційних розчинів модельного середовища [170].

### *2.3.11 Методика визначення адсорбційної активності за метиленовим синім та стосовно антибактеріального препарату*

Адсорбційну активність порошків визначено згідно з ГОСТ 4453-74 «Уголь активный осветляющий древесный порошкообразный» [171]. Насичення зразків біоматеріалів проводили водним розчином метиленового синього (марка «ч.д.а.», ТОВ «Ковалент», Україна) з концентрацією 1500 мг/л. Експеримент проводили за наступною схемою: до пробірок із попередньо підготовленими наважками (0,1 г) порошків додавали по 10 см<sup>3</sup> розчину індикатора. На наступному етапі зазначені ємності закривали гумовими корками та вміщували у спеціальний апарат для струшування на 20 хв. Після цього пробірки поміщали до центрифуги («MICROmed CM-3.01»<sup>®</sup>, «Shanghai Youding International Trade Co. Ltd», Китай) та центрифугували протягом 15 хв при 3000 об/хв. У подальшому з кожної пробірки було почергово вилучено по 1 та 2 см<sup>3</sup> розчину (з наступним додаванням 4 та 3 см<sup>3</sup> дистильованої води відповідно) для визначення оптичної густини фотоколориметричним методом із використанням приладу «ФЕК-56М» (Російська Федерація). На основі отриманих значень оптичної густини та відповідного калібрувального графіка було визначено залишкову масову концентрацію метиленового синього в освітленому розчині.

Визначення адсорбційної активності стосовно антибактеріального препарату широкого спектру дії цефтріаксон було проведено як на

порошкових біоматеріалах, так і на пресованих зразках. У випадку порошків композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, зразки масою 0,2–0,5 г (з кроком 0,1 г) було поміщено у спеціальні флакони з наступним додаванням до них розчину антибіотика, концентрація якого була підібрана експериментальним шляхом і за модулем відповідала концентраціям, зазначеним у рецептурному листку на препарат. У подальшому флакони закривали гумовими корками та залишали при кімнатній температурі на 0,5, 1, 2, 3 та 4 год. Термін витримки визначали як половину періоду напіввиведення препарату. На наступному етапі розчини вилучали, поміщали в центрифугу «MICROmed CM-3.01»<sup>®</sup>, («Shanghai Youding International Trade Co. Ltd», Китай) та центрифугували протягом 10 хв при 3000 об/хв. Визначення оптичної густини проводили фотоколориметричним методом із використанням приладу «ФЕК-56М» (Російська Федерація). На основі отриманих значень оптичної густини та відповідного калібрувального графіка було визначено залишкову масову концентрацію АБ в освітленому розчині.

Адсорбційну активність стосовно вказаного барвника та антибактеріального препарату визначали за формулою (2.10):

$$X = \frac{(C_1 - C_2 K) \cdot V}{m}, \quad (2.10)$$

де  $C_1$  – масова концентрація вихідного розчину метиленового синього, мг/л;

$C_2$  – масова концентрація розчину метиленового синього після контактування з порошковими матеріалами, мг/л;

$K$  – коефіцієнт розбавлення розчину, взятого для аналізу ( $K = 5; 10$ );

$V$  – об'єм розчину індикатора, взятого для дослідження, мл;

$m$  – маса зразка, г [172].

### 2.3.12 Методика дослідження впливу зразків на ріст трансгенної лінії клітин CHO

Зазначені досліди було проведено на базі Інституту молекулярної біології та генетики НАН України з використанням трансгенної лінії клітин CHO (клітини яєчника китайського хом'ячка), що несе ген здатного до люмінесценції білка GFP. Клітини культивували на живильному середовищі DMEM із додаванням 10% FBS, а також антибіотиків пеніциліну та стрептоміцину в середовищі 95% атмосферного повітря та 5% CO<sub>2</sub> при температурі 37 °C. Пересів клітин здійснювали за допомогою розчину трипсину-версену (1:1, 0,25%).

Безпосередньо дослідження впливу композитів на ріст клітин CHO здійснювалось наступним чином: циліндричні пресовані зразки розміщували в лунках 24-лункового культурального планшету чи в чашках Петрі з додаванням відповідної кількості свіжого живильного середовища, яке повністю покривало зразок, та поміщали в CO<sub>2</sub>-інкубатор за вказаних вище умов. Після прекодиціонування протягом 1 доби живильне середовище відбиралось та замінювалось на еквівалентний об'єм суспензії на лунку з подальшим поверненням до CO<sub>2</sub>-інкубатора.

Візуальна оцінка росту клітин здійснювалась на 3-тій культурі за допомогою світлової та люмінесцентної мікроскопії.

### 2.3.13 Методика дослідження рН показника

рН-показник модельного середовища (ізотонічного фізіологічного 0,9%-го розчину NaCl («Arterium», Україна), на кожному етапі експериментів *in vitro* та адсорбції АБ детально фіксували, використовуючи портативний рН-метр «рН/ЕС/TDS Waterproof Family» («Hanna Instruments», Німеччина).

РОЗДІЛ 3  
ВПЛИВ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СИНТЕЗУ НА ФІЗИКО-  
ХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ  
БІОГЕННИЙ ГІДРОКСИПАТИТ / МАГНЕТИТ

З метою встановлення впливу технологічних параметрів синтезу та використання БГА в якості матриці композиційних матеріалів на їх властивості було отримано дослідні композити (рис. 3.1 та 3.2) з використанням методів, детальний опис яких приведено в п. 2.1.



а) вакуум ( $10^{-1}$  мм рт. ст.); б) середовище азоту; в) вуглеводневе середовище

Рисунок 3.1 – Композиційні матеріали БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки в різних середовищах



а) вакуум ( $10^{-1}$  мм рт. ст.); б) середовище азоту; в) вуглеводневе середовище

Рисунок 3.2 – Композиційні матеріали БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термообробки в різних середовищах

Так, відмінності у забарвленні отриманих композитів, показаних на рис. 3.1 та рис. 3.2 можуть бути пов'язані з наявністю в них різної кількості магнетиту як модифікуючої добавки та присутністю інших оксидів заліза. У випадку застосування вуглеводневого середовища для термічної обробки порошків (рис. 3.1 в, рис. 3.2.в) спостерігається темніше забарвлення ніж у решти композитів, що може бути свідченням проходження процесу адсорбції вуглецю вказаними порошками безпосередньо з газового середовища.

### *3.1 Ренгенофазовий та хімічний аналізи композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>*

Відомо, що фазовий склад кінцевих продуктів термічного розкладу оксалатів заліза може варіюватись залежно від температурного режиму, тривалості термообробки та реакційного середовища. Відповідно до даних ренгенофазового аналізу, одержані композиційні матеріали БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, залежно від середовища термообробки характеризуються наступним чином:

- вакуум ( $1 \cdot 10^{-1}$  мм рт. ст.). Аналіз приведеної на рис. 3.3 дифрактограми матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) підтверджує, що основною фазою є ГА (JDPDS No. 89-6438). Висока інтегральна інтенсивність та вузька ширина його рефлексів вказують на високу кристалічність. Основною магнітною фазою є магнетит FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (JDPDS No. 86-1352; JDPDS No. 79-0416). Однак, на даній дифрактограмі присутні також слабкі рефлекси, що належать фазі Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (JDPDS No. 16-0653) та ввеститу з різним співвідношенням Fe/O (JDPDS No. 89-2468; JDPDS No. 73-2145). В той же час, дифракційний пік при  $2\theta \sim 51,8^\circ$  свідчить, що при розкладі оксалату заліза за даних технологічних умов відбувається часткове відновлення магнетиту до Fe (JDPDS No. 01-1252; JDPDS No. 85-1410). Дифракційні рефлекси при кутах  $2\theta \sim 50,5^\circ$  та  $2\theta \sim 52^\circ$  на дифрактограмі вказують на присутність в даному композиційному матеріалі незначної кількості карбідів заліза Fe<sub>3</sub>C (JDPDS No. 89-2005) та Fe<sub>2,5</sub>C (JDPDS No. 36-1248), що зумовлено

недостатньою кількістю відновлювача – оксиду вуглецю (CO), який утворюється при розкладі безводного оксалату заліза. Наведені дані узгоджуються з результатами хімічного аналізу відповідно до якого вміст вуглецю в даному зразку становить 0,62 мас.%.

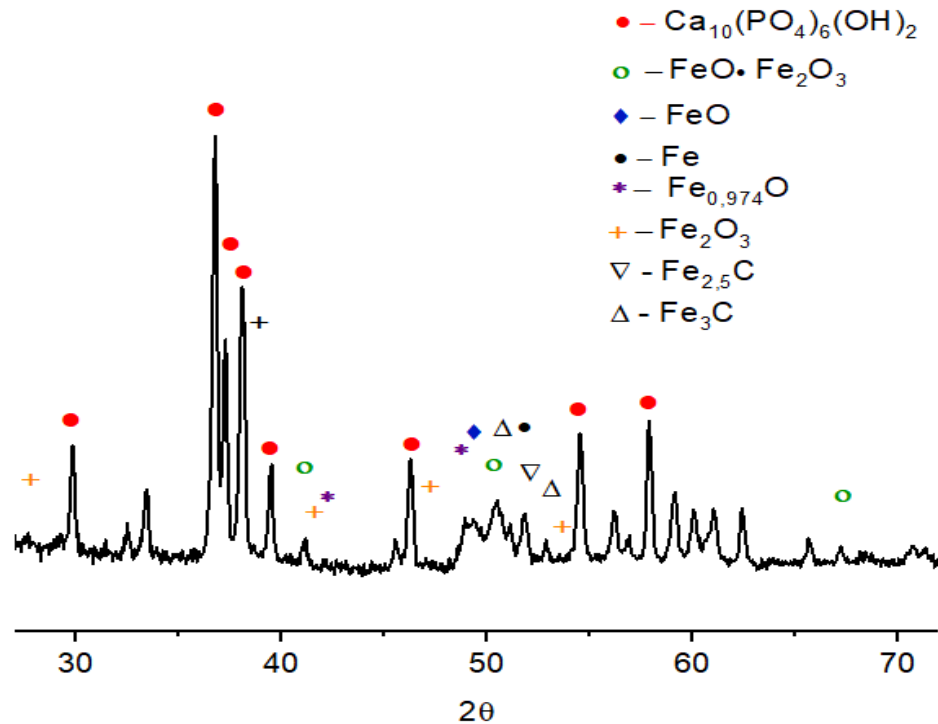


Рисунок 3.3 – Фрагмент дифрактограми композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у вакуумі

При цьому частково вміст вуглецю в композиті зумовлений його наявністю у вихідному БГА (<0,3 мас.%) за рахунок перебування в кістковій тканині ВРХ в якості домішки та адсорбції з середовища безпосередньо при термообробці.

На рис. 3.4 представлено дифрактограму композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.), отриманого комбінованим методом. В даному випадку основною фазою біоматеріалу також є ГА (JDPDS No. 89-6438). Основною залізовмісною фазою в даному композиті є магнетит FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (JDPDS No. 86-1352; JDPDS No. 79-0416), дифракційні піки якого

спостерігаються в діапазоні кутів  $2\theta \sim 35\text{--}60^\circ$ . Присутність рефлексів фази гематиту  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  (JDPDS No. 16-0653) з малою інтенсивністю, фактично слідів, свідчить про перебіг процесу окиснення частинок магнетиту.

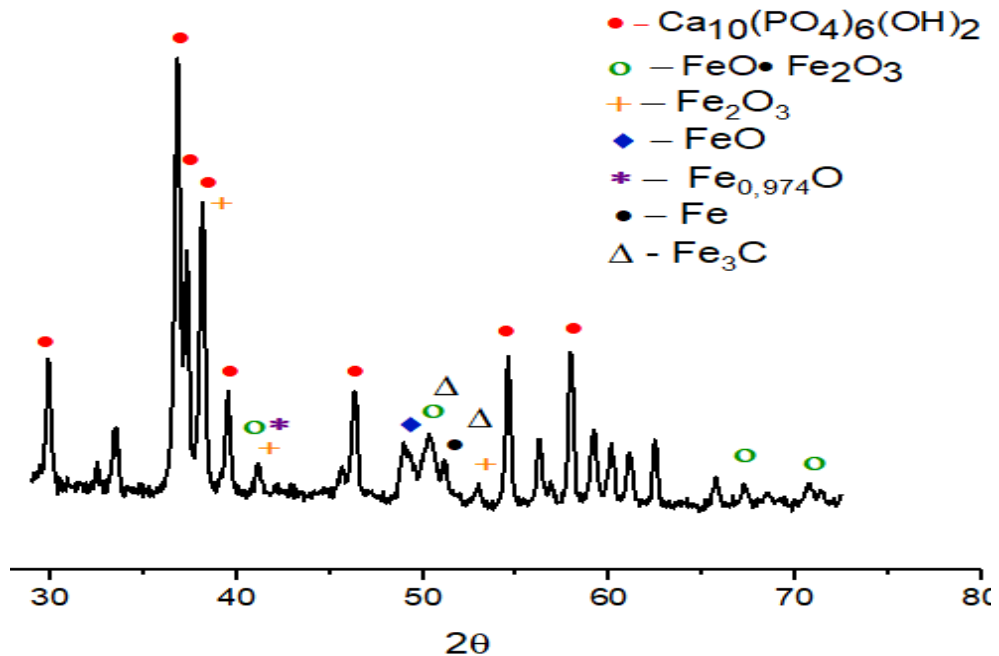
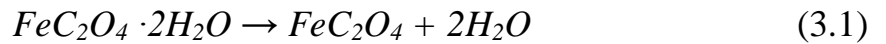


Рисунок 3.4 – Фрагмент дифрактограми композиційного матеріалу БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термообробки у вакуумі

Зафіксовано також незначні сліди вуеститу  $\text{FeO}$  (JDPDS No. 89-2468) при  $2\theta \sim 50^\circ$  та  $\text{Fe}_{0,974}\text{O}$  (JDPDS No. 73-2145) – при  $2\theta \sim 42,5^\circ$ . Дифракційний пік малої інтенсивності при  $2\theta \sim 51,8^\circ$  свідчить про незначне часткове відновлення магнетиту до  $\text{Fe}$  (JDPDS No. 01-1252; JDPDS No. 85-1410). Виявлено також дифракційні рефлекси карбїду заліза  $\text{Fe}_3\text{C}$  (JDPDS No. 89-2005) в діапазоні кутів  $2\theta \sim 50\text{--}55^\circ$ , що узгоджується з результатами хімічного аналізу, відповідно до якого, зазначений композит БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) містить 0,55 мас.% вуглецю [173], 0,3 мас.% з яких є частиною вихідного матеріалу БГА. Варто зауважити, що в загальному випадку розклад оксалату заліза (II) в інертному середовищі та вакуумі передбачає завершення дегідратації при температурі близько  $200^\circ\text{C}$ , а розклад безводної



солі відбувається в інтервалі температур 350–400 °С та описується рівнянням реакції (3.1):



Диспропорції в кількості вуеститу нижче 570 °С можна пояснити наявністю твердих продуктів термічного розкладу – магнетиту  $FeO \cdot Fe_2O_3$  та  $\alpha$ -Fe [174], відповідно до рівняння реакції (3.2):



Цим пояснюється присутність на дифрактограмах композитів БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$  (хім.) і БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$  (комб.) після термообробки у вакуумі дифракційних рефлексів гематиту, вуеститу та власне заліза.

Відповідно до даних хімічного аналізу зазначених матеріалів (рис 3.5) вміст загального заліза не перевищує встановлених норм для матеріалів біомедичного призначення, описаних в п. 2.1.

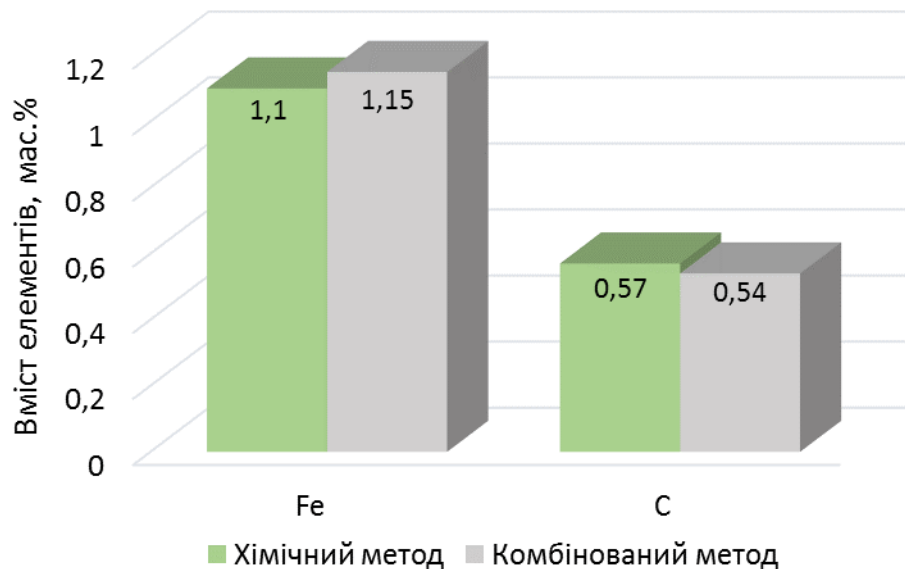


Рисунок 3.5 – Результати хімічного аналізу матеріалів БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$  (хім.) і БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$  (комб.) після термообробки у вакуумі

При цьому вміст заліза в матеріалах, отриманих хімічним та комбінованим методами, становить  $1,2 \pm 0,02$  мас.% та  $1,09 \pm 0,02$  мас.% відповідно. Фактично, відмінності в приведених значеннях перебувають в межах статистичної похибки ( $\pm 0,02$ ).

- середовище азоту (99,9 об.%). На рис. 3.6 представлено фрагмент дифрактограми композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки в середовищі азоту, що засвідчує фазовий склад, якісно подібний до фазового складу композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у вакуумі.

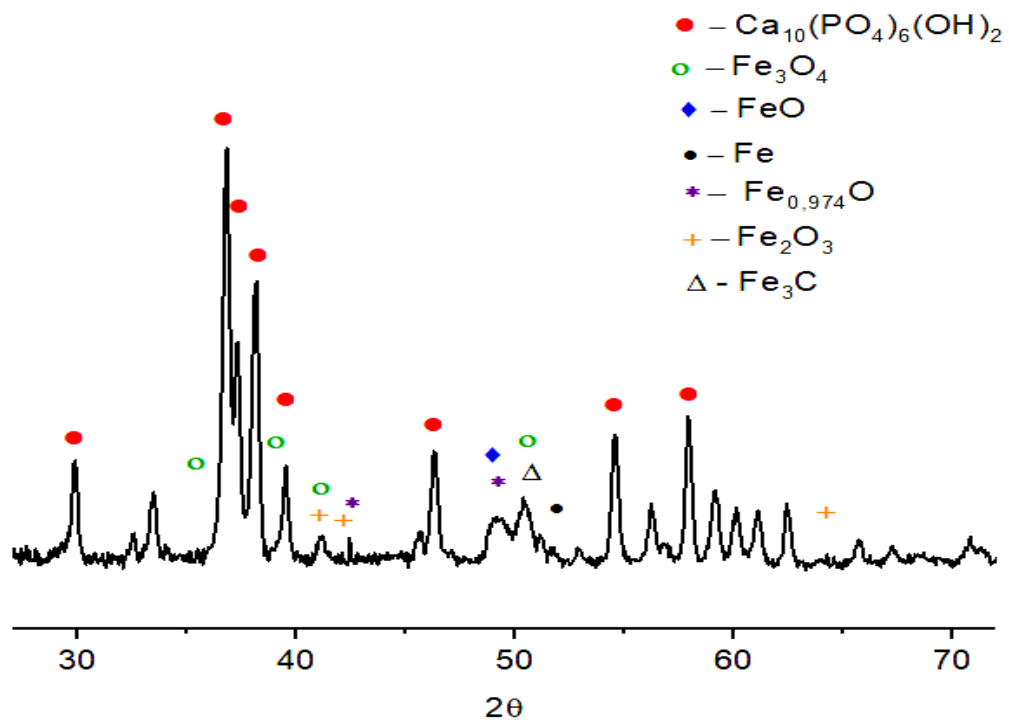


Рисунок 3.6 – Фрагмент дифрактограми композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у середовищі азоту

Встановлено збереження структури ГА в даному матеріалі, що підтверджується наявністю рефлексів, характерних для ГА (JDPDS No. 89-6438). Основною магнітною модифікуючою добавкою є магнетит FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (JDPDS No. 86-1352; JDPDS No. 79-0416), дифракційні піки якого

спостерігаються в діапазоні  $2\theta \sim 35\text{--}52^\circ$ . Дифрактограма відображає також наявність незначної кількості рефлексів характерних для гематиту  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  (JDPDS No. 16-0653)  $2\theta \sim 41\text{--}43^\circ$  та  $2\theta \sim 65^\circ$  як наслідок проходження процесів окиснення за даних технологічних умов. Також було зафіксовано поодинокі рефлекси вуститу  $\text{FeO}$  (JDPDS No. 89-2468) при  $2\theta \sim 49^\circ$  та  $\text{Fe}_{0,974}\text{O}$  (JDPDS No. 73-2145) – при  $2\theta \sim 43^\circ$  та  $2\theta \sim 49,5^\circ$ . На рис. 3.6 спостерігається незначне зменшення інтенсивності дифракційного піку при  $2\theta \sim 51,8^\circ$  у порівнянні з дифрактограмою композиту БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ , отриманого аналогічним методом, після термообробки у вакуумі (рис. 3.3). Простежується наявність рефлексу карбиду заліза  $\text{Fe}_3\text{C}$  (JDPDS No. 89-2005) при  $2\theta \sim 51^\circ$ , що узгоджується з результатами хімічного аналізу, відповідно до якого матеріал БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) містить  $0,57\pm 0,02$  мас.% вуглецю. При цьому варто врахувати, що вихідний БГА містить в своєму складі  $0,3\pm 0,02$  мас.% даного елемента.

На рис. 3.7 показано фрагмент дифрактограми композиційного матеріалу БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термообробки в середовищі азоту. Шляхом фіксації дифракційних рефлексів притаманних ГА (JDPDS No. 89-6438) встановлено збереження його структурних особливостей в даному композиті. Основною залізовмісною фазою в даному композиті є магнетит  $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (JDPDS No. 86-1352; JDPDS No. 79-0416), дифракційні рефлекси якого перебувають в діапазоні кутів  $2\theta \sim 35\text{--}52^\circ$ . Наявність інших оксидів заліза, зокрема гематиту  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  (JDPDS No. 16-0653) при  $2\theta \sim 43^\circ, 66^\circ$  та вуститу  $\text{FeO}$  з різними співвідношеннями  $\text{Fe}/\text{O}$  при  $2\theta \sim 48\text{--}50^\circ$ , можна пояснити характером перебігу окисновідновних реакцій при термічному розкладі оксалату заліза в інертному середовищі, які є тотожними до відповідних реакцій у вакуумі, описаних рівняннями (3.1) та (3.2). Дифракційний рефлекс при  $2\theta \sim 51,8^\circ$  свідчить про часткове відновлення магнетиту до заліза  $\text{Fe}$  (JDPDS No. 01-1252; JDPDS No. 85-1410) за даних технологічних умов. Дифракційний пік при  $2\theta \sim 52^\circ$  на дифрактограмі вказує

на присутність в даному композиційному матеріалі незначної кількості карбиду заліза  $\text{Fe}_3\text{C}$  (JDPDS No. 89-2005). Наведені дані узгоджуються з результатами хімічного аналізу, показаними на рис. 3.8. Відповідно до зазначених даних, вміст вуглецю в даному зразку становить  $0,57 \pm 0,02$  мас.%, частину з яких (0,3 мас.%) можна пояснити присутністю даного елемента в складі БГА. Дослідження хімічного складу композитів БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ , отриманих різними методами, після термообробки у середовищі азоту дозволило встановити, що вміст загального заліза в них не перевищує встановлених норм для матеріалів медичного призначення, вказаних у п. 2.1. Зокрема, вміст даного елемента в матеріалах, отриманих хімічним і комбінованим методами, становить  $0,98 \pm 0,02$  мас.% та  $0,94 \pm 0,02$  мас.% відповідно. При цьому похибка не перевищувала значення статистичної похибки ( $\pm 0,02$ ) [175].

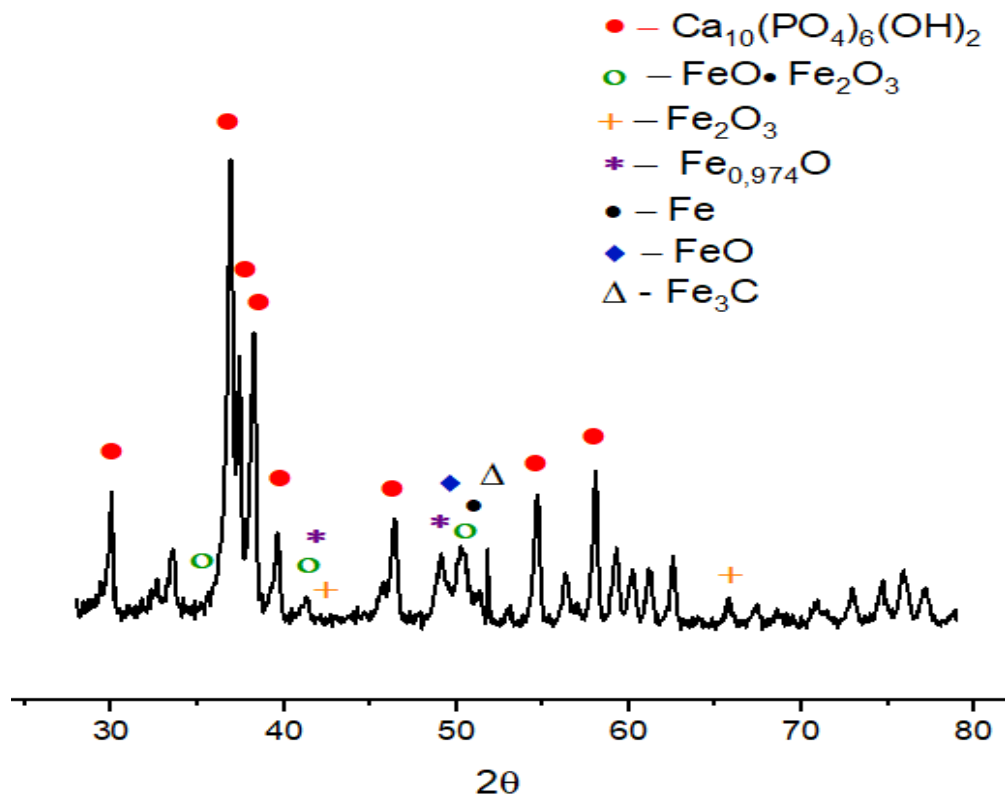


Рисунок 3.7 – Фрагмент дифрактограми композиційного матеріалу БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термообробки у середовищі азоту

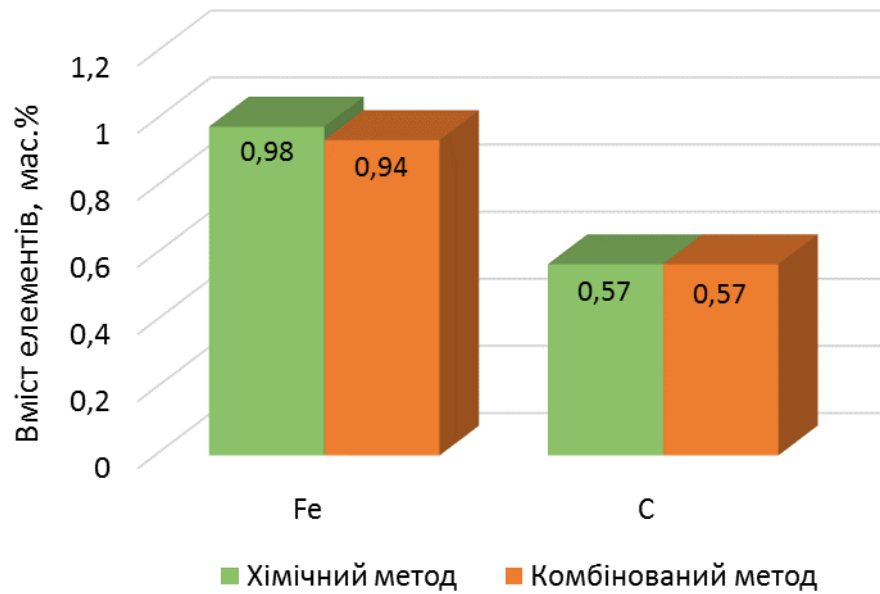


Рисунок 3.8 – Результати хімічного аналізу композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у середовищі азоту

*вуглеводневе середовище.* На рис. 3.9 представлено фрагмент дифрактограми композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у зазначеному середовищі. Порівняно з дифракційними картинами композитів, отриманих хімічним методом, після термообробки у вакуумі (рис. 3.3) та середовищі азоту (рис. 3.6) у даному матеріалі спостерігається зміщення піків ГА (JDPDS No. 89-6438) у бік більших кутів, що є свідченням зменшення періодів його кристалічної ґратки. Даний композиційний матеріал характеризується окисненням значної кількості магнетиту FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> до гематиту Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (JDPDS No. 16-0653) рефлекс якого зі значною інтенсивністю окремо виділяється при  $2\theta \sim 38,4^\circ$ . Дифракційні піки гематиту меншої інтенсивності спостерігаються також в діапазоні кутів  $2\theta \sim 50-57^\circ$ . Однак, частина магнетиту FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (JDPDS No. 86-1352; JDPDS No. 79-0416) в матеріалі все ж залишається. Підтвердженням цьому є встановлення рефлексів даного оксиду заліза в діапазоні кутів  $2\theta \sim 37-57^\circ$ . Зафіксовано

було також наявність вуеститу  $\text{Fe}_{0,947}\text{O}$  (JDPDS No. 73-2145) при кутах  $2\theta \sim 42,5^\circ$  та  $2\theta \sim 49,6^\circ$ . Спостерігається також відсутність дифракційних піків відбиття заліза Fe в області  $2\theta \sim 51,0^\circ$  при цілковитій наявності лише рефлексів, характерних для ГА (JDPDS No. 89-6438).

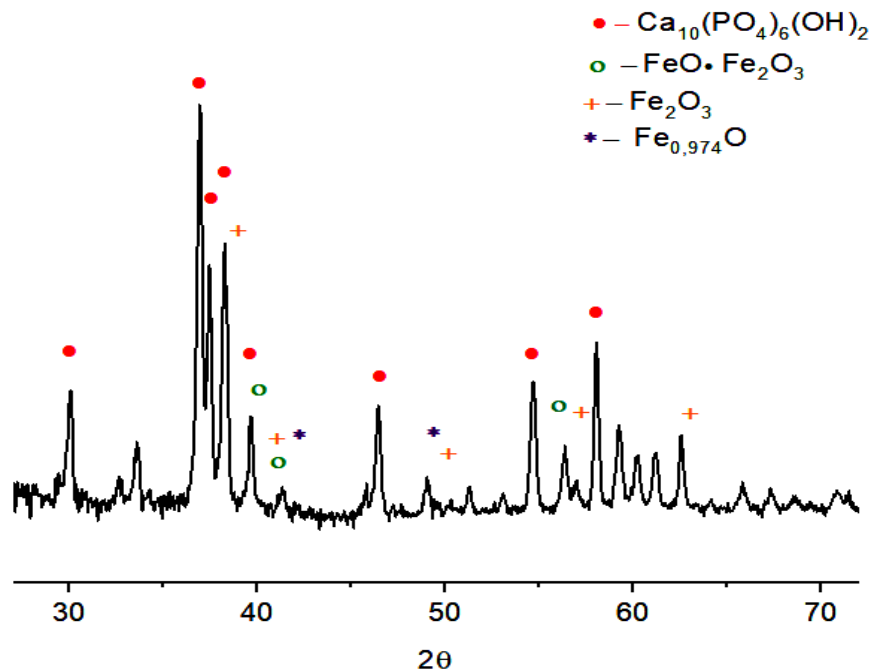


Рисунок 3.9 – Фрагмент дифрактограми композиційного матеріалу БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки у вуглеводневому середовищі

На рис. 3.10 представлено фрагмент дифракційної картини композиційного матеріалу БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термообробки у вуглеводневому середовищі. Фазовий склад даного композиту якісно подібний до фазового складу матеріалу БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки у зазначеному середовищі. Встановлено збереження структурних особливостей ГА шляхом фіксації притаманних йому дифракційних піків (JDPDS No. 89-6438). Рефлекси магнетиту  $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (JDPDS No. 86-1352; JDPDS No. 79-0416) було виявлено при  $2\theta \sim 40,1^\circ$ ;  $41^\circ$ ;  $56,0^\circ$ . Однак, спостерігається і наявність значної кількості дифракційних піків відбиття гематиту  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  (JDPDS No. 16-0653) в діапазоні кутів  $2\theta \sim 40-$

65°. Як і у випадку з композитом БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.), зафіксовано наявність вуеститу Fe<sub>0,947</sub>O (JDPDS No. 73-2145) при кутах 2θ ~ 42,5° та 2θ ~ 49,6°. Рефлекси притаманні Fe відсутні [176]. Не спостерігаються також дифракційні піки карбідів заліза.

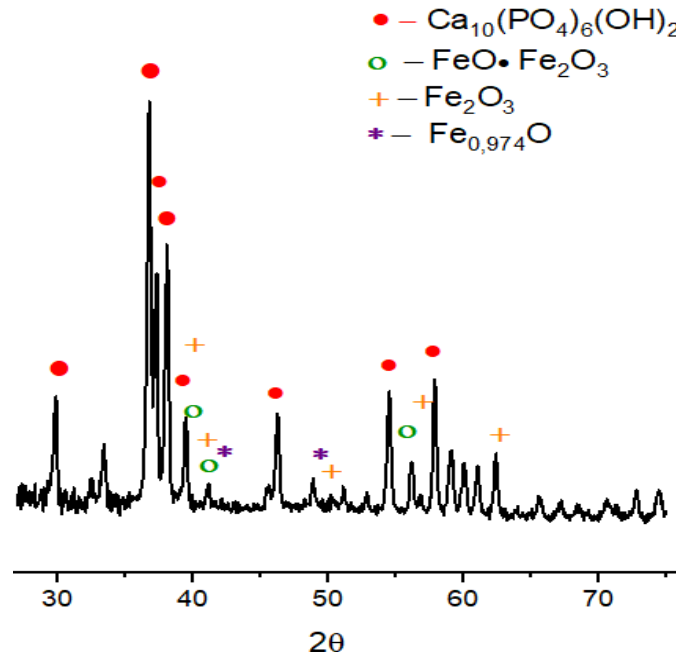
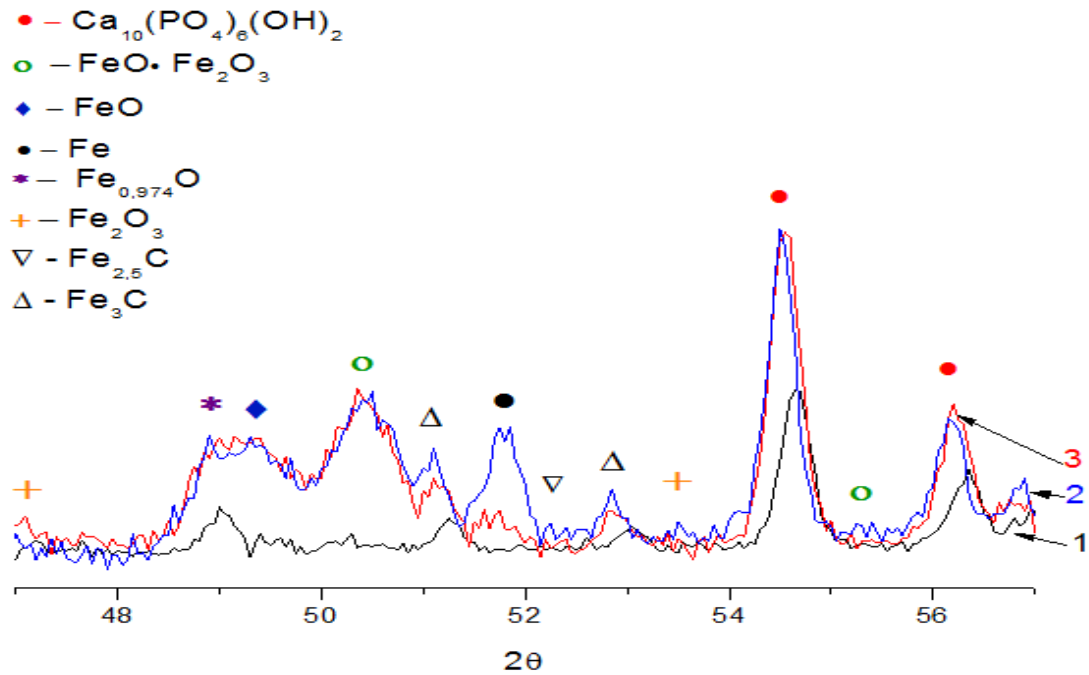


Рисунок 3.10 – Фрагмент дифрактограми композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у вуглеводневому середовищі

При використанні кобальтового випромінювання характерним для рефлексів карбідів заліза є діапазон кутів 2θ ~ 48–52°. На рисунках 3.11 та 3.12 приведено фрагменти дифрактограм досліджуваних композитів, одержаних хімічним і комбінованим методами залежно від середовища термообробки, у вказаних межах. За результатами детального аналізу дифрактограм зазначених композитів у діапазоні кутів 2θ ~ 48–56° рефлекси оксидів заліза при використанні вуглеводневого середовища мають дифракційні піки невеликої інтенсивності порівняно зі зразками після термолізу в середовищі азоту та вакуумі.

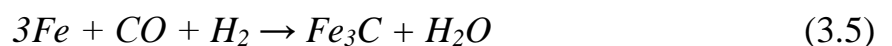
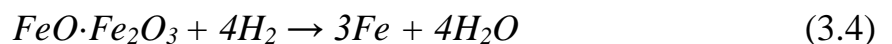
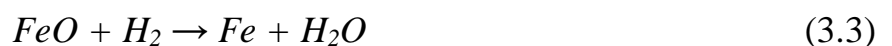


1 – вуглеводневе середовище; 1 – вакуум; 3 – середовище азоту

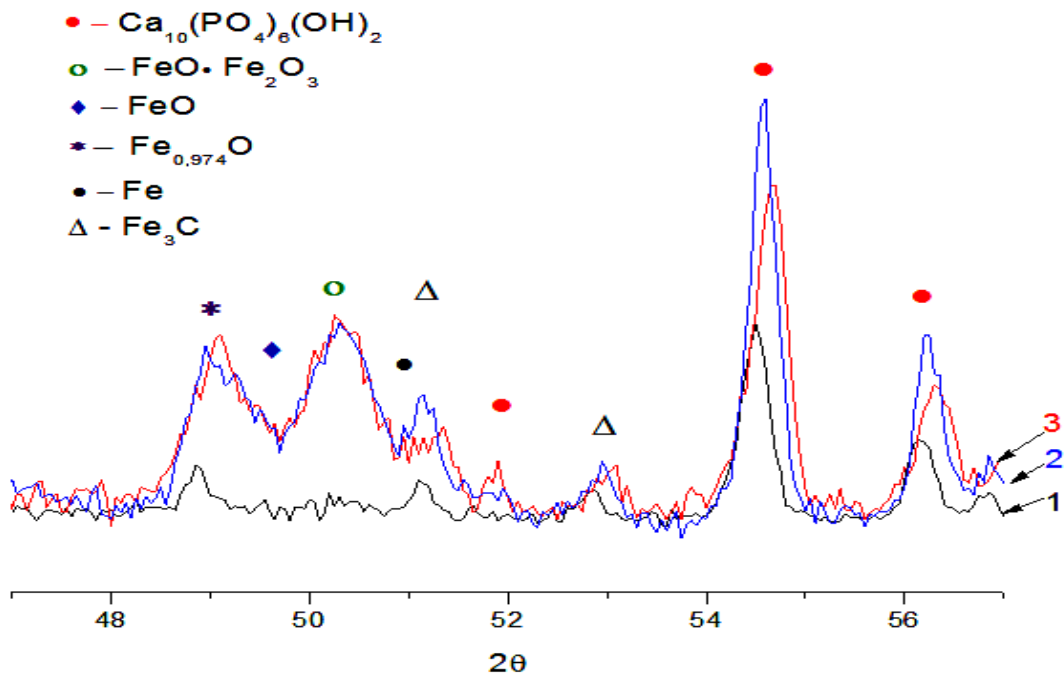
Рисунок 3.11 – Дифракційна картина композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у різних газових середовищах в діапазоні кутів 2θ ~ 48–56°

Це свідчить, що відповідні залізовмісні сполуки мають незначний відносно фаз ГА об'єм. Вірогідною причиною цього може бути частковий розклад оксалату заліза (II) при вказаних технологічних умовах.

Загалом, всі зафіксовані оксиди заліза є притаманними для термічного розкладу оксалату заліза (II) в атмосфері конверсійних газів (рис. 3.13) за температури 500 °С, передбаченої технологією одержання досліджуваних композиційних матеріалів. Процеси їх утворення можна описати рівняннями реакцій (3.3) – (3.6):







1 – вуглеводневе середовище; 1 – вакуум; 3 – середовище азоту

Рисунок 3.12 – Дифракційна картина композиційних матеріалів БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термообробки у різних газових середовищах в діапазоні кутів  $2\theta \sim 48\text{--}56^\circ$

Варто зазначити, що порівняно з розкладом у середовищі азоту, розклад у вуглеводневому середовищі характеризується зміщенням температурних піків на  $20\text{--}30^\circ\text{C}$  в область більших температур [174].

Притаманні карбідам заліза рефлексії, цілком можуть бути присутніми, проте їх ідентифікація, зважаючи на поріг чутливості дифрактометра ( $\sim 3\%$ ), є неможливою. При цьому, за результатами хімічного аналізу (рис. 3.14), вміст вуглецю в них дещо збільшений у порівнянні з матеріалами після термообробки у вакуумі та середовищі азоту –  $0,77 \pm 0,02$  мас.% і  $0,68 \pm 0,02$  мас.% у випадку композитів БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) та БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) відповідно. Це може бути пов'язано з адсорбуванням ними вуглецю безпосередньо з середовища термообробки.

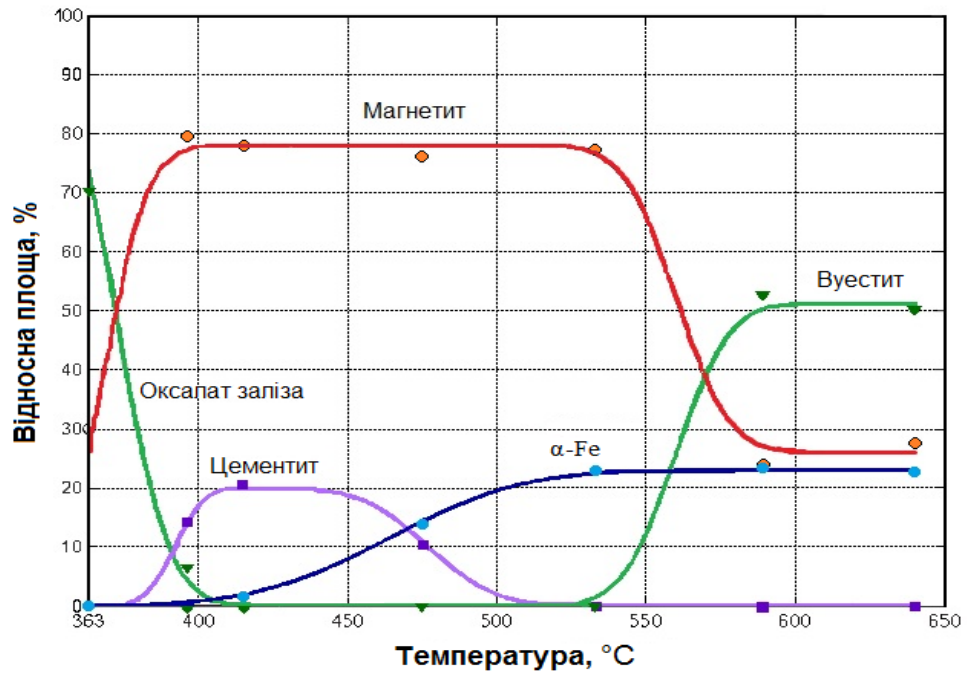


Рисунок 3.13 – Фазовий склад продуктів термолізу оксалату заліза в атмосфері конверсійних газів [177]

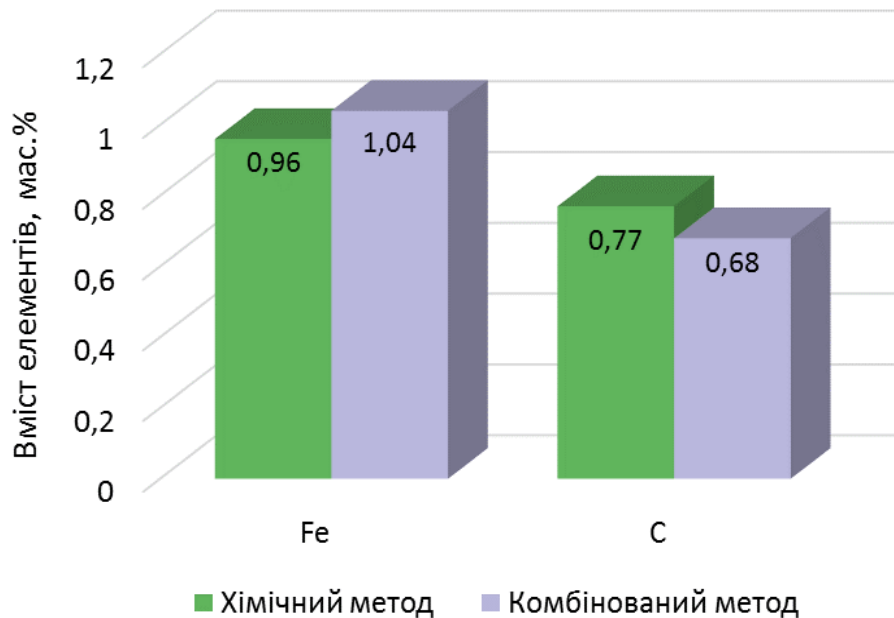


Рисунок 3.14 – Результати хімічного аналізу матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у вуглеводневому середовищі

Таким чином, середовище азоту (99,99 об.%) сприяє значному окисненню магнетиту до гематиту, що може негативно вплинути на магнітні властивості синтезованих композиційних матеріалів. При застосуванні ж вуглеводневого середовища для одержання композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> спостерігається суттєве зменшення інтенсивності дифракційних піків, притаманних для оксидів, що свідчить про їх незначний відносно фаз ГА об'єм. Імовірно причиною цього є частковий розклад оксалату заліза (II). Натомість, вибір вакууму (10<sup>-1</sup> мм рт. ст.) в якості середовища для низькотемпературного (500 °C) 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 методу, так і комбінованого.

### *3.2 Параметри елементарної комірки та розміри кристалітів композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>*

Оскільки БГА є основною фазою композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, то стан його кристалічної ґратки впливає на властивості досліджуваних композитів в цілому. Так, відомо, що найбільш яскраво зміна стану кристалічної ґратки ГА відбувається при зміні його *ступеню кристалічності*. Відповідно до розрахунків (п. 2.3.2), проведених по встановлених рентгенодифракційних даних порошкових композитів (п. 3.1), було охарактеризовано параметри їх кристалічної ґратки.

Встановлено (табл. 3.1), що всі модифіковані композиційні матеріали мають вищий ступінь кристалічності у порівнянні з вихідним БГА, для якого зазначена величина становить 70%. Термічний розклад матеріалу БГА/оксалат заліза у вакуумі призводить до збільшення вмісту кристалічної фази до 86% при використанні хімічного методу та до 81% у випадку застосування комбінованого методу. Для композитів після термообробки у вуглеводневому середовищі ступінь кристалічності становить 76–77% незалежно від методу введення магнетиту. Матеріали БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> після

термообробки в середовищі азоту характеризуються фактично сталим, порівняно з БГА, вмістом кристалічної фази (71%) у випадку застосування комбінованого методу, тоді як хімічний метод дозволяє отримати матеріал із ступенем кристалічності 79%. Таким чином, можна стверджувати, що найбільш досконалою є кристалічна ґратка матеріалу БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки у вакуумі ступінь кристалічності якого становить 86%, тоді як найменш досконала – у композиту БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після низькотемпературного термолізу в середовища азоту при ступеню кристалічності 71%.

Відомо, що структура ГА допускає різні типи іонних заміщень (рис. 3.15) на позиціях фосфат-іону, гідроксильного іона та іона кальцію без руйнування його структури, тобто фазової деструкції [178, 179].

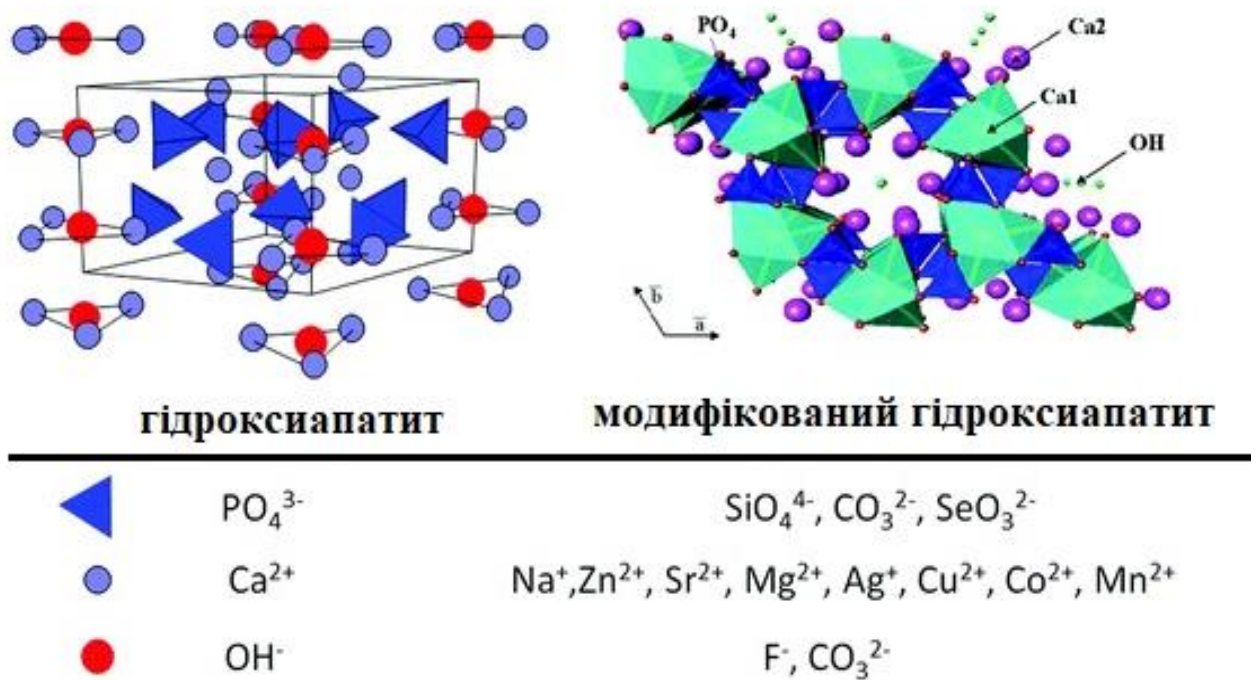


Рисунок 3.15 – Елементарна комірка ГА спроектована вздовж вісі  $a$  (зліва) та вздовж вісі  $c$  (справа) із зазначенням можливих іонних заміщень [179]

Шляхом дослідження об'єму елементарної комірки кристалічної ґратки та розміру її кристалітів можна встановити розміри іонів, присутніх в її складі, та наявність чи відсутність вакансій. Обчислення розмірів кристалітів було проведено відповідно до методики (п. 2.3.2) за встановленими рентгенодифракційними даними порошкових композитів (п. 3.1).

За даними, приведеними в таблиці 3.1, видно, що застосування вакууму для одержання композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) призводить до суттєвого зменшення розмірів кристалітів вздовж вісі *c* (45,5 нм) у порівнянні з вихідним БГА, для якого зазначена величина перебуває на рівні 82,5 нм. При одержанні композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) у даному середовищі відбувається як зменшення розміру  $D_c$ , так і  $D_a$  кристалітів порівняно з вихідним БГА ( $D_c = 82,5$  нм;  $D_a = 49,5$  нм) та складає  $D_c = 55,1$  нм і  $D_a = 40,2$  нм. Власне, зменшення розмірів кристалітів уздовж вісі *c* є ознакою часткового заміщення іонів Ca<sup>2+</sup> на іони меншого радіусу, зокрема, Fe<sup>2+</sup> у кристалічній ґратці одержаних композитів. Підтвердженням цьому є збільшення об'єму кристалічної ґратки (ОКГ) до 537,5 Å<sup>3</sup> у випадку композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) та до 535,9 Å<sup>3</sup> – для композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.). При цьому ОКГ вихідного БГА становить 532,4 Å<sup>3</sup>.

Подібні результати встановлено і для композиційних матеріалів після низькотемпературної термообробки в середовищі азоту. Так, у випадку композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) спостерігається зменшення, відносно нелегованого матеріалу, розмірів кристалітів  $D_c = 44,6$  нм і  $D_a = 36,8$  нм при збільшенні ОКР до 537,0 Å<sup>3</sup>. Для композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) розміри кристалітів було визначено на рівні  $D_c = 61,0$  нм і  $D_a = 34,5$  нм при ОКР 534,3 Å<sup>3</sup>. В даному випадку такі результати свідчать про наявність часткових заміщень як у вузлах Ca<sub>2</sub>, так і у вузлах фосфат-іонів та гідроксильних іонів (рис. 3.15).

Таблиця 3.1 – Деякі характеристики кристалічної структури досліджуваних композиційних матеріалів [152]

Матеріал	Середовище термообробки, 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, $\text{Å}^3$
БГА	-	82,5	49,5	70	532,4
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	вакуум (10 <sup>-1</sup> мм рт. ст.)	45,5	49,5	86	537,5
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)		55,1	40,2	81	535,9
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	середовище азоту (99,99 об.%)	44,6	36,8	79	537,0
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)		61,0	34,5	71	534,3
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	вуглеводневе середовище	69,5	39,5	76	533,7
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)		64,1	42,2	77	537,8

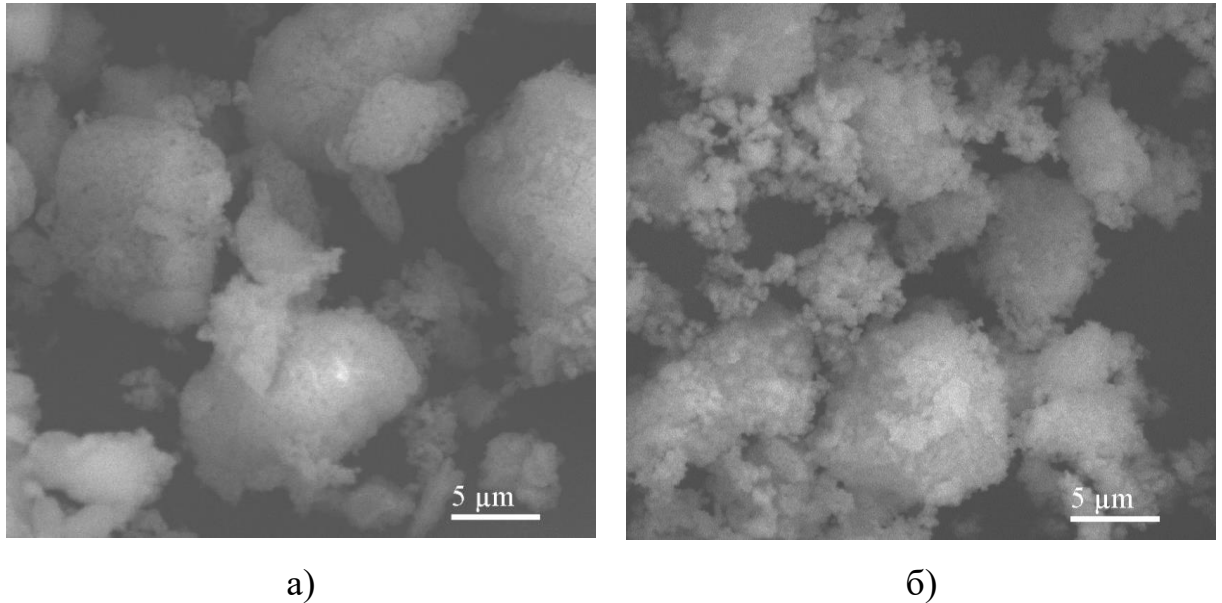
У випадку використання відновлювального вуглеводневого середовища для одержання досліджуваних композитів спостерігається найменша зміна параметру  $D_c$ : 69,5 нм і 64,1 нм для матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) відповідно. Натомість зміна параметру  $D_a$  є посередною та становить 39,5 нм для композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і 42,2 нм – для композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.). При цьому ОКР матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) становить 533,7 Å<sup>3</sup>, тоді як ОКР БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) – 537,8 Å<sup>3</sup>. Імовірно, в кристалічній ґратці зазначених порошків відбувається рівномірне заміщення іонів Ca<sup>2+</sup> на іони Fe<sup>2+</sup>, при одночасному заміщенні гідроксильного чи фосфат-іону на CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>. Цим також пояснюється збільшений, відносно значень інших модифікованих композитів, вміст вуглецю (рис. 3.14).

Таким чином, в результаті дослідження структури з використанням даних порошкової дифракції рентгенівських променів, можна припустити, що в кристалічній ґратці досліджуваних композитів відбувається (різною мірою) заміщення іонів Ca<sup>2+</sup> на іони меншого радіусу, в даному випадку – Fe. Іншими словами, іони Fe<sup>2+</sup> займатимуть чотирьохкратні позиції, віддалені від центру каналу в кристалічній ґратці ГА (рис. 3.15). Іони Fe<sup>3+</sup>, найімовірніше, матимуть кілька варіантів розташування: в кальційзаміщувальному положенні; в міжклітинному просторі; безпосередньо в ГА у складі сполуки FeO(OH) [178]. Крім того, використання вакууму для низькотемпературної термообробки досліджуваних матеріалів сприяє заміщенню іонами Fe переважно позицій Ca<sup>2+</sup>, а не гідроксильного чи фосфат-іону на CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, що є небажаним результатом розкладу прекурсорів.

### *3.3 Морфологія порошкового композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>*

Відповідно до результатів дослідження морфології порошкових композитів із використанням скануючої електронної мікроскопії, визначено, що порошки БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> після низькотемпературної термообробки у

вакуумі переважно представлені фракціями пухких агломератів різного розміру. Зокрема, на рис. 3.16 *а* показано морфологію порошкового композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.), де помітними є переважно великі пухкі грудкуваті агломерати розміром 5–30±0,1 мкм, які сформувались зі сферичних та округлої форми частинок, діаметр яких не перевищує 500±0,1 нм.



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

Рисунок 3.16 – Морфологія порошкових матеріалів після термообробки у вакуумі:

Натомість порошковий матеріал БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) вміщує як агломерати, так і агрегати розміром 5–20±0,1 мкм і < 5±0,1 мкм відповідно (рис. 3.16 *б*). Сформовані вказані агрегати та агломерати, як і у попередньому випадку, частинками сферичної та округлої форми діаметром близько 500±0,1 нм [152]. Такі результати добре узгоджуються з даними по статистичному розподілу агломератів за розміром (рис. 3.17).

Таким чином, встановлено, що середній розмір агломератів для обох композиційних матеріалів після термообробки у вакуумі практично однаковий та становить 9,5±0,1 мкм і 9,6±0,1 мкм для БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і



БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) відповідно. При цьому модальний (такий, що зустрічається найчастіше) діаметр агломератів становить  $12,75 \pm 0,1$  мкм – у випадку композиту, отриманого хімічним методом, і  $13,8 \pm 0,1$  мкм – у випадку матеріалу, одержаного комбінованим методом.

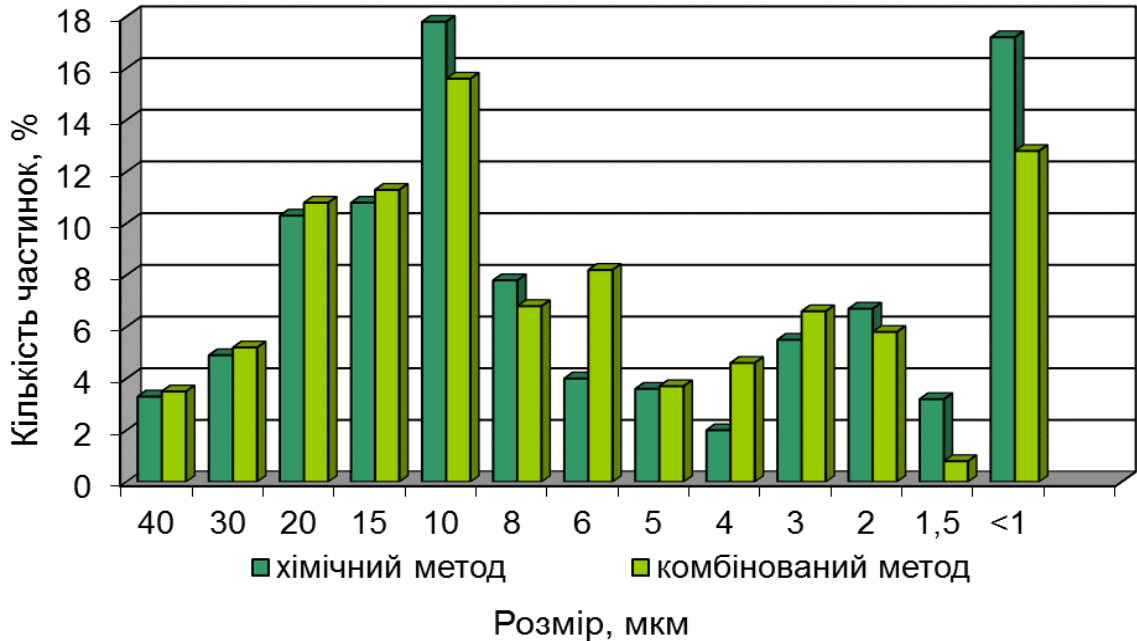
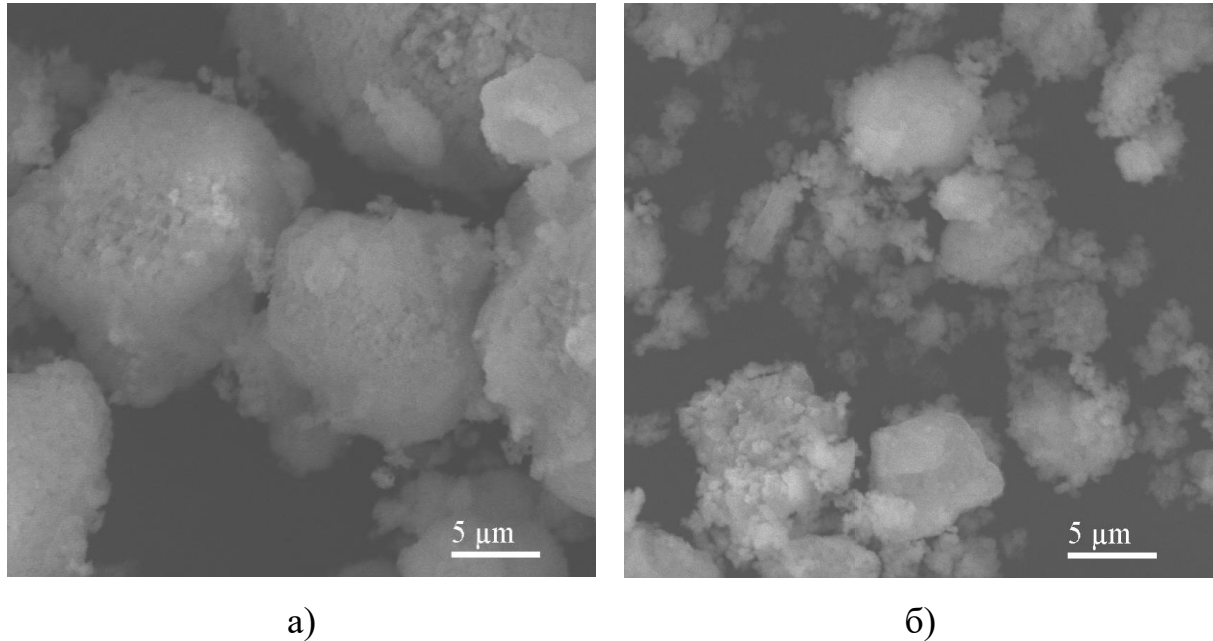


Рисунок 3.17 – Статистичний розподіл за розміром агломератів досліджуваних композиційних матеріалів після термообробки у вакуумі

У разі застосування азоту в якості середовища для низькотемпературної термообробки досліджуваних композиційних матеріалів, встановлено округлу пухку форму агломератів, аналогічно до випадку застосування вакууму (рис. 3.18).

Однак, з рис. 3.18 *a* помітно, що композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) притаманна наявність агломератів округлої неправильної форми розміром  $12-25 \pm 0,1$  мкм, сформованих меншими округлими частинками діаметром  $< 500 \pm 0,1$  нм. На рис. 3.18 *б* відображено морфологію порошкового композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки в зазначеному середовищі, яка характеризується утворенням переважної кількості агломератів неправильної форми розміром  $< 5 \pm 0,1$  мкм та

нечисленними агломератами фракції  $8-22\pm 0,01$  мкм. Утворені такі агломерати дрібнішими округлими та сферичними частинками, розміри яких не перевищують  $450\pm 0,01$  нм [152].



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

Рисунок 3.18 – Морфологія порошкових матеріалів після термообробки у середовищі азоту

Зазначені результати корелюють з даними аналізу статистичного розподілу агломератів за розміром (рис. 3.19), відповідно до якого було встановлено, що модальний діаметр структур композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) складає  $18,6\pm 0,1$  мкм, тоді як у випадку БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) –  $19,5\pm 0,1$  мкм. При цьому середньостатистичний розмір агломератів було зафіксовано на рівні  $13\pm 0,1$  мкм та  $8,3\pm 0,1$  мкм для матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) відповідно.

Результати дослідження морфології композиційних матеріалів, одержаних після термообробки у вуглеводневому середовищі [180], відображені на рис. 3.20. Встановлено, що морфологія порошкового композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки в

зазначеному середовищі (рис. 3.20 а) представлена переважно фракціями великих ( $11\text{--}23\pm 0,1$  мкм) агломератів неправильної грудкуватої форми, сформованих округлими частинками, діаметр яких не перевищує  $500\pm 0,1$  нм.

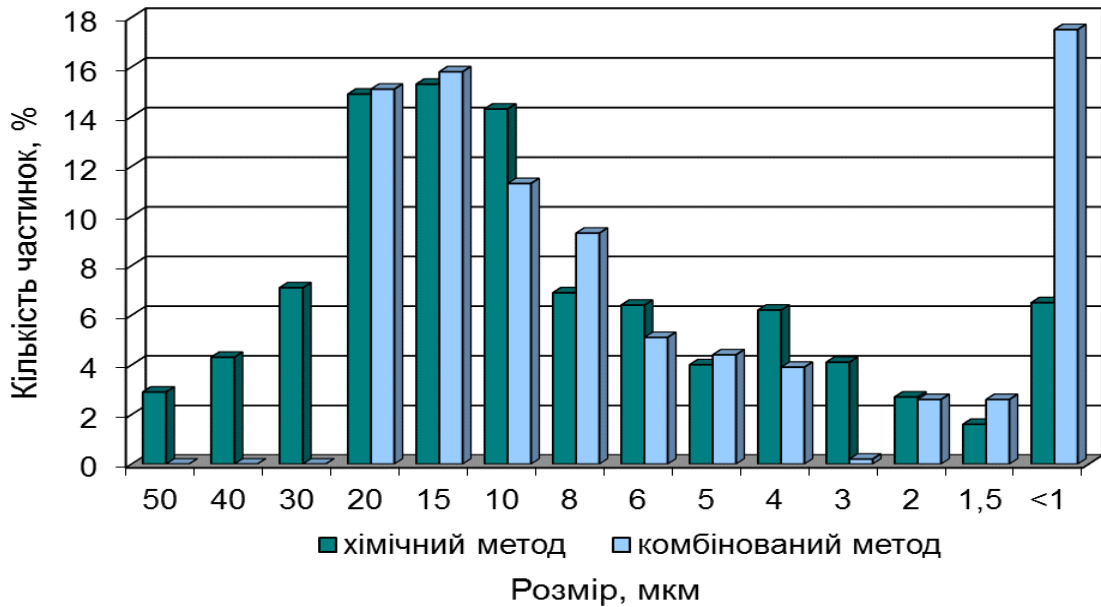
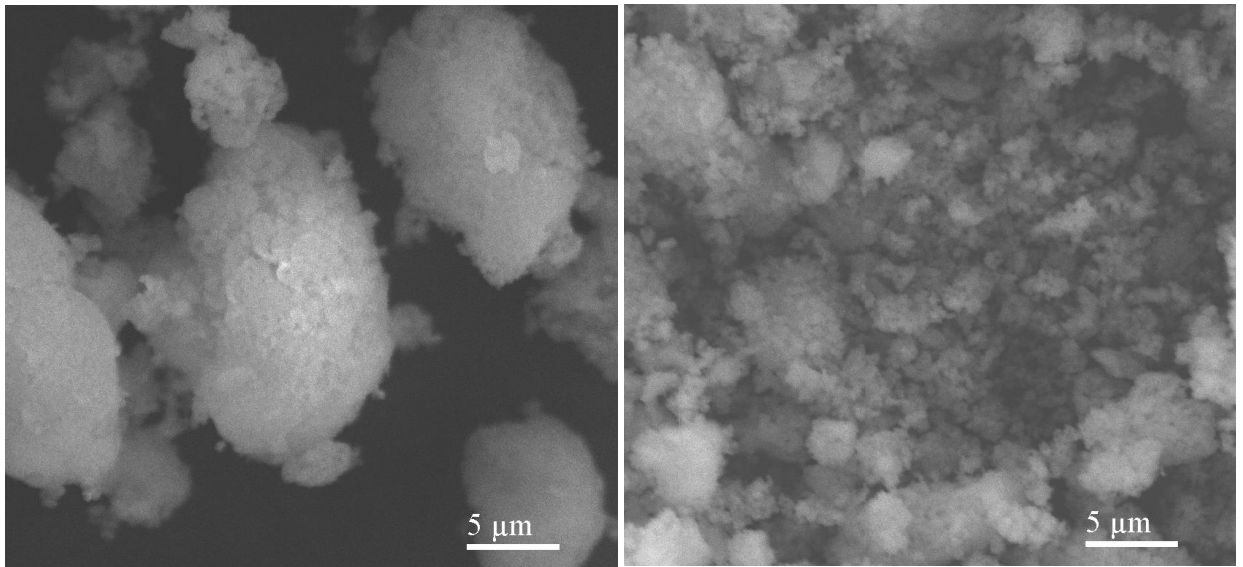


Рисунок 3.19 – Статистичний розподіл за розміром агломератів досліджуваних композиційних матеріалів після термообробки у середовищі азоту

Морфологія композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) представлена переважно агломератами неправильної форми з розмірами, що не перевищують  $5\pm 0,1$  мкм (рис. 3.20 б). Однак, незначна кількість більших ( $10\text{--}30\pm 0,1$  мкм) агломератів все ж присутня. Утворені вони, як і у випадках, приведених вище, округлими чи сферичними наночастинками діаметром  $150\text{--}700\pm 0,1$  нм. Зазначені результати узгоджуються з даними аналізу статистичного розподілу фракцій агломератів досліджуваних композитів за розміром після термообробки в зазначеному середовищі (рис. 3.21). Так, модальний та середньостатистичний розмір агломератів композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) було визначено на рівні  $18,7\pm 0,1$  мкм і  $9,7\pm 0,1$  мкм відповідно. Для матеріалу ж БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) модальний діаметр становить  $18,5\pm 0,1$  мкм, тоді як середній розмір агломератів становить 8 мкм.



а)

б)

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

Рисунок 3.20 – Морфологія порошкових матеріалів після термообробки у вуглеводневому середовищі

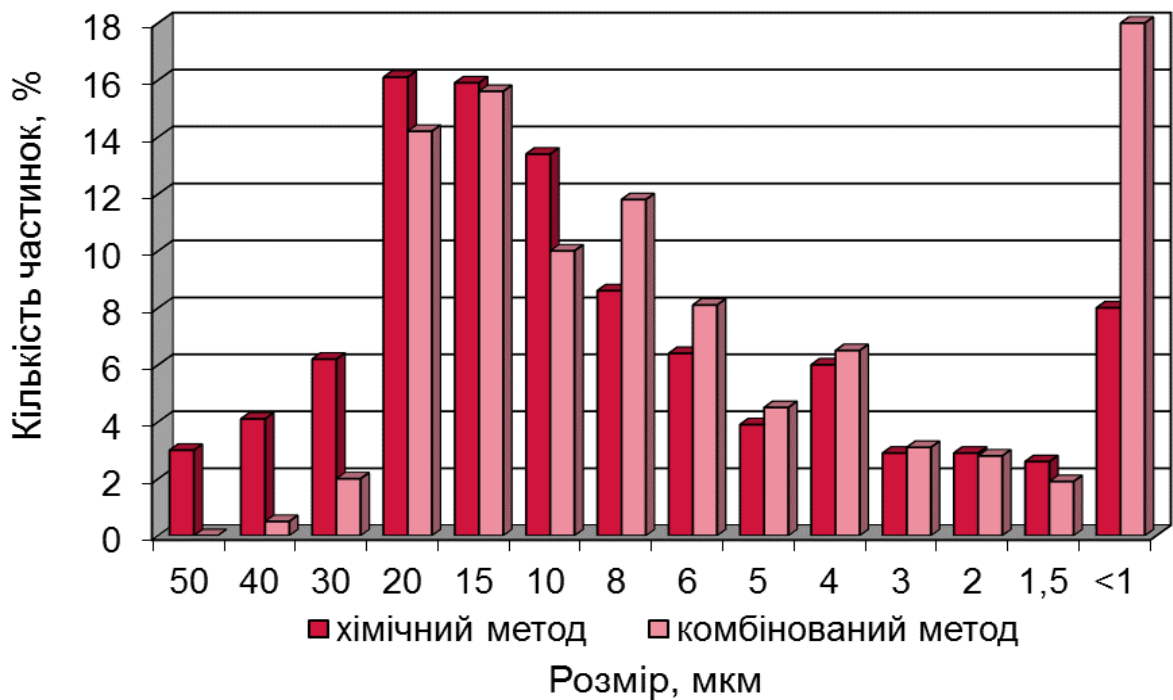


Рисунок 3.21 – Статистичний розподіл за розміром агломератів досліджуваних композиційних матеріалів після термообробки у вуглеводневому середовищі

Таким чином, встановлено, що хімічний метод модифікування БГА оксидом заліза  $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  дозволяє одержати порошковий композиційний матеріал, який характеризується наявністю переважною кількістю агломератів, розмір яких (залежно від середовища термообробки) становить  $10\text{--}25\pm 0,1$  мкм. При цьому складаються вони з окремих частинок сферичної чи округлої форми, розмір яких не перевищує  $700\pm 0,1$  нм. Натомість, при використанні комбінованого методу модифікації БГА магнетитом  $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ , можна стверджувати про наявність переважної кількості агломератів, які не перевищують 8 мкм. Формують ці структури, як і у попередньому випадку, сферичні та округлої форми частинки, розміром  $150\text{--}700\pm 0,1$  нм. Зазначений розмірний діапазон достатньо широкий, навіть з урахуванням можливості подальшої агломерації, щоб забезпечити одержання пресованих виробів різної форми та розмірів для медичного застосування в якості імплантатів із забезпеченням необхідної пористості.

#### *3.4 Магнітні властивості композиційних матеріалів БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$*

Характерною особливістю ГА будь-якого походження є відсутність в нього чітко виражених остеоіндуктивних властивостей та відносно низька рентгеноконтрастність, що практично унеможлиблює послідовне відслідковування процесу його перебудови в перші тижні після імплантації без додаткового оперативного втручання. Оскільки одержані в роботі композиційні матеріали містять в собі магнітну складову, зокрема оксид заліза ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), то перевірка наявності в них магнітних властивостей, беручи до уваги окиснення модифікуючої добавки та часткове заміщення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  на іони  $\text{Fe}^{2+}$  та  $\text{Fe}^{3+}$  в кристалічній ґратці БГА, є цілком доцільною.

Відповідно до методики, описаної в п. 2.3.9, було встановлено, числові значення питомої намагніченості насичення для досліджуваних порошків перебувають на нижній межі чутливості балістичного магнітометра (не менше  $0,1 \text{ A}\cdot\text{m}^2/\text{кг}$ ) та не перевищують  $1\pm 0,01 \text{ A}\cdot\text{m}^2/\text{кг}$  (рис. 3.22).

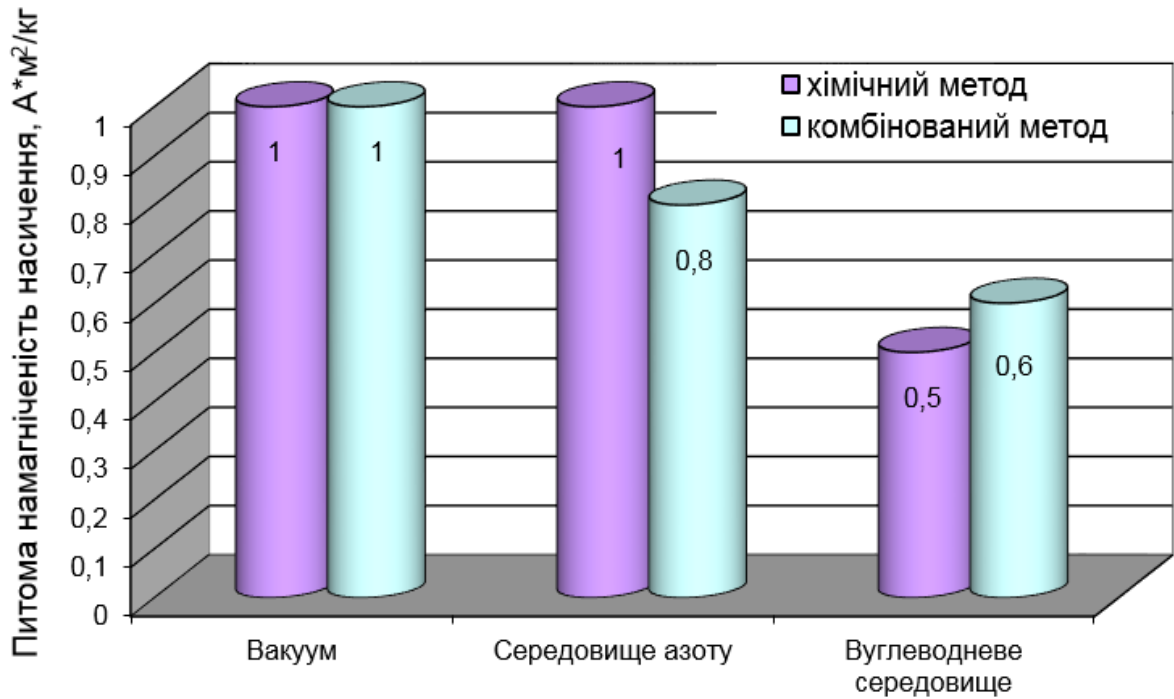


Рисунок 3.22 – Питома намагніченість насичення порошків композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) та БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки в різних середовищах

У той же час питома намагніченість магнетиту, одержаного з оксалатів заліза визначена на рівні  $90 \pm 0,01 \text{ A} \cdot \text{m}^2/\text{кг}$ . Тобто дуже малі значення намагніченості було зафіксовано для всіх матеріалів. Взагальному випадку, це може бути пов'язано з невеликою кількістю модифікуючої магнітної добавки, що зумовлено вимогами до матеріалів медичного призначення. Крім того, внаслідок проходження реакцій окиснення, відбувається фазовий перехід від магнетиту до гематиту, що чітко відображається на дифрактограмах досліджуваних композиційних матеріалів (рис 3.3–3.4; рис. 3.6–3.7; рис. 3.9–3.10). Свій вплив вносить і перебування частини іонів Fe<sup>2+</sup> та Fe<sup>3+</sup> в кальційзаміщувальному положенні, іншими «в оболонці» з БГА.

У випадку композиту, одержаного розробленим хімічним методом – БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) – після термообробки у вакуумі та середовищі азоту, вдалося отримати максимальне серед усіх матеріалів значення даної

величини. Питома намагніченість композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термічної обробки у вакуумі також становить  $1 \pm 0,01 \text{ A} \cdot \text{m}^2/\text{кг}$ . Однак, пояснити дані значення лише наявністю в досліджуваних порошках магнетиту було б некоректним. Фактично, це означає, що для синтезу вище зазначених матеріалів було більш вдало, порівняно з рештою композитів (рис. 3.22), підібрано параметри технологічного процесу, які зумовили одержання оптимального співвідношення між іонами Fe<sup>2+</sup>/Fe<sup>3+</sup>, їх конкретним відносним положенням і координацією двох фаз окислення заліза в модифікуючій добавці та, композиційних системах загалом.

Крім того, такі дані, імовірно, свідчать про існування дуже малих структурних доменів у кристалічній ґратці БГА, які або власне є магнетитом, або імітують його структуру та здатні активувати механізми, відповідальні за суперпарамагнітні властивості. Внаслідок цього, ні коерцитивну силу, ні залишкову індукцію для всіх досліджуваних композиційних матеріалів визначити не вдалось. Тобто можна чітко простежити типовий суперпарамагнітний характер вказаних магнітних наночастинок модифікуючої добавки, що вказує на перебування зазначених частинок нижче розмірного спектру 25–30 нм, притаманного магнітним мультидоменним частинкам магнетиту, синтезованого шляхом розкладу оксалату заліза.

Таким чином, використання для синтезу композиційних матеріалів медичного призначення БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> розробленого в роботі хімічного методу та вакууму і/чи середовища азоту в якості середовища для низькотемпературної термообробки прекурсорів 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. Зокрема, такий магнітний гідроксиапатит доцільно використовувати в якості рентгеноконтрастного біосумісного матеріалу для регенерації кісткової тканини в разі імплантації. Застосування ж у якості імплантату-носія

лікарських препаратів із можливістю їх контрольованого вивільнення в необхідному місці при застосуванні магнітного поля також не виключена. Однак, у випадку досліджуваних композиційних систем, беручи до уваги незначну кількість магнітної добавки, індукція прикладеного зовнішнього поля має бути досить значною.

### *3.5 Дослідження динамічної сталості пружності пресованих зразків з порошків БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$*

У медичній практиці по всьому світу найчастіше використовують біоматеріали у формі гранул і/чи блоків різної форми та розмірів, а, беручи до уваги морфологічні особливості композиційних матеріалів (п. 3.3), можливість одержання виробів медичного застосування з необхідною пористістю є цілком вмотивованою. При цьому доцільним є і дослідження структурно-механічних характеристик пресованих зразків композиційних матеріалів залежно від технологічних умов одержання. З цією метою методом одновісного одностороннього сухого пресування в прес-формі за тиску 10 МПа було виготовлено пресовані зразки у формі циліндрів із діаметром  $10 \pm 0,2$  мм і висотою  $12 \pm 0,2$  мм при масі від  $2 \pm 0,3$  г (рис. 3.23).



а)



б)

*a* – немодифікований БГА; *б* – матеріал БГА/оксалат заліза (хім.)

Рисунок 3.23 – Пресовані зразки



В подальшому зразки піддавали низькотемпературній термообробці у вакуумі та середовищі азоту при 500 °С протягом 2 год.

### 3.5.1 Динамічна стала пружності пресованих зразків $BGA/FeO \cdot Fe_2O_3$ після термолізу у вакуумі

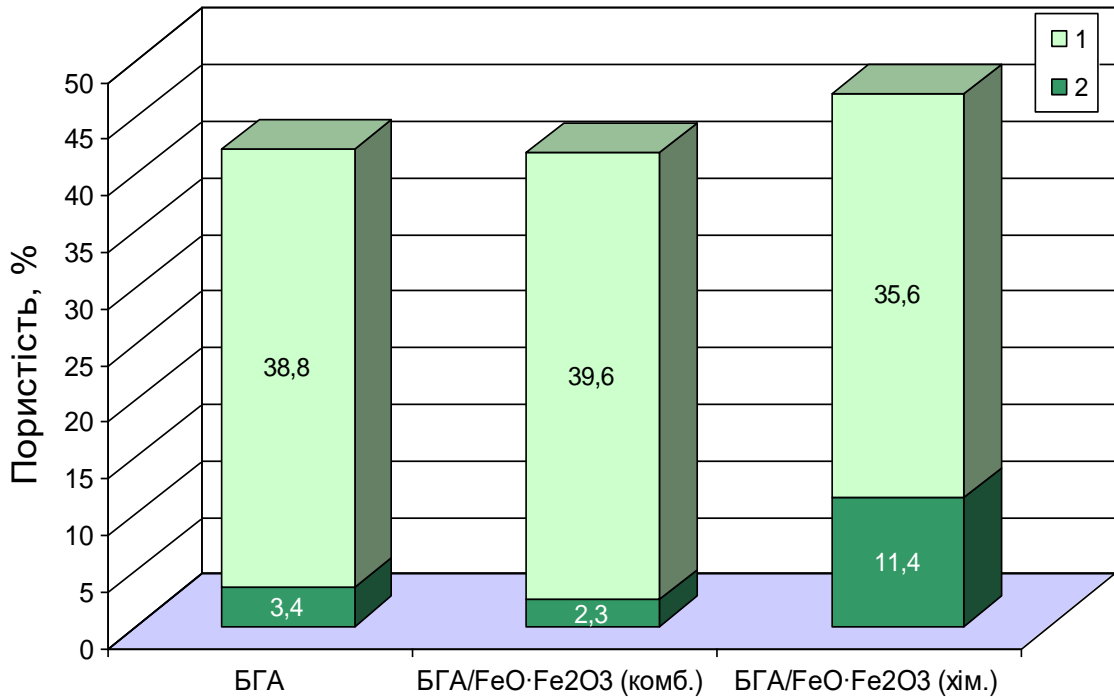
При застосуванні вакууму ( $10^{-1}$  мм рт. ст.) в якості середовища для низькотемпературної термічної обробки протягом 2 год за  $T = 500$  °С зразки зазнали незначної втрати маси (табл. 3.2). Так, у випадку немодифікованого БГА дана величина становить 0,009% та, найімовірніше, зумовлена видаленням з пресовки вологи, адсорбованої з довколишнього середовища під час технологічного процесу її формування. При цьому об'ємна втрата маси зразків при спіканні фактично не змінилась і становить 0,001%. Середнє значення загальної пористості було визначено на рівні  $42,2 \pm 0,03\%$ , серед яких  $38,8 \pm 0,03\%$  становить відкрита пористість (рис. 3.24).

Таблиця 3.2 – Фізичні характеристики зразків композиційних матеріалів, отриманих при термообробці у вакуумі ( $n=7$ )

Матеріал	Об'ємна усадка при термообробці, % ( $\pm 0,01$ )	Втрата маси при термообробці, % ( $\pm 0,0001$ )	Уявна густина, $g/cm^3$ ( $\pm 0,03$ )
БГА (< 160 мкм)	0,001	0,009	1,80
БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$ (хім.)	0,041	0,042	1,67
БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$ (комб.)	0,001	0,055	1,82

Для зразків  $BGA/FeO \cdot Fe_2O_3$  (комб.) після термообробки у вакуумі наявною була втрата маси 0,055%, що в 6 разів перевищувала відповідне значення для БГА. При цьому середнє значення об'ємної усадки для них є однаковим. В межах середньостатистичної похибки обчислення ( $\pm 0,03 g/cm^3$ )

є і величина уявної густини, яка у випадку нелегованого БГА та композиту становить БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.)  $1,80 \text{ г/см}^3$  і  $1,82 \text{ г/см}^3$  відповідно. Подібними для вказаних матеріалів є і співвідношення відкритої та закритої поруватостей (рис. 3.24). Для композиту БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) величина відкритої поруватості складає  $39,6 \pm 0,03\%$ , тоді як загальна –  $41,9 \pm 0,03\%$ .



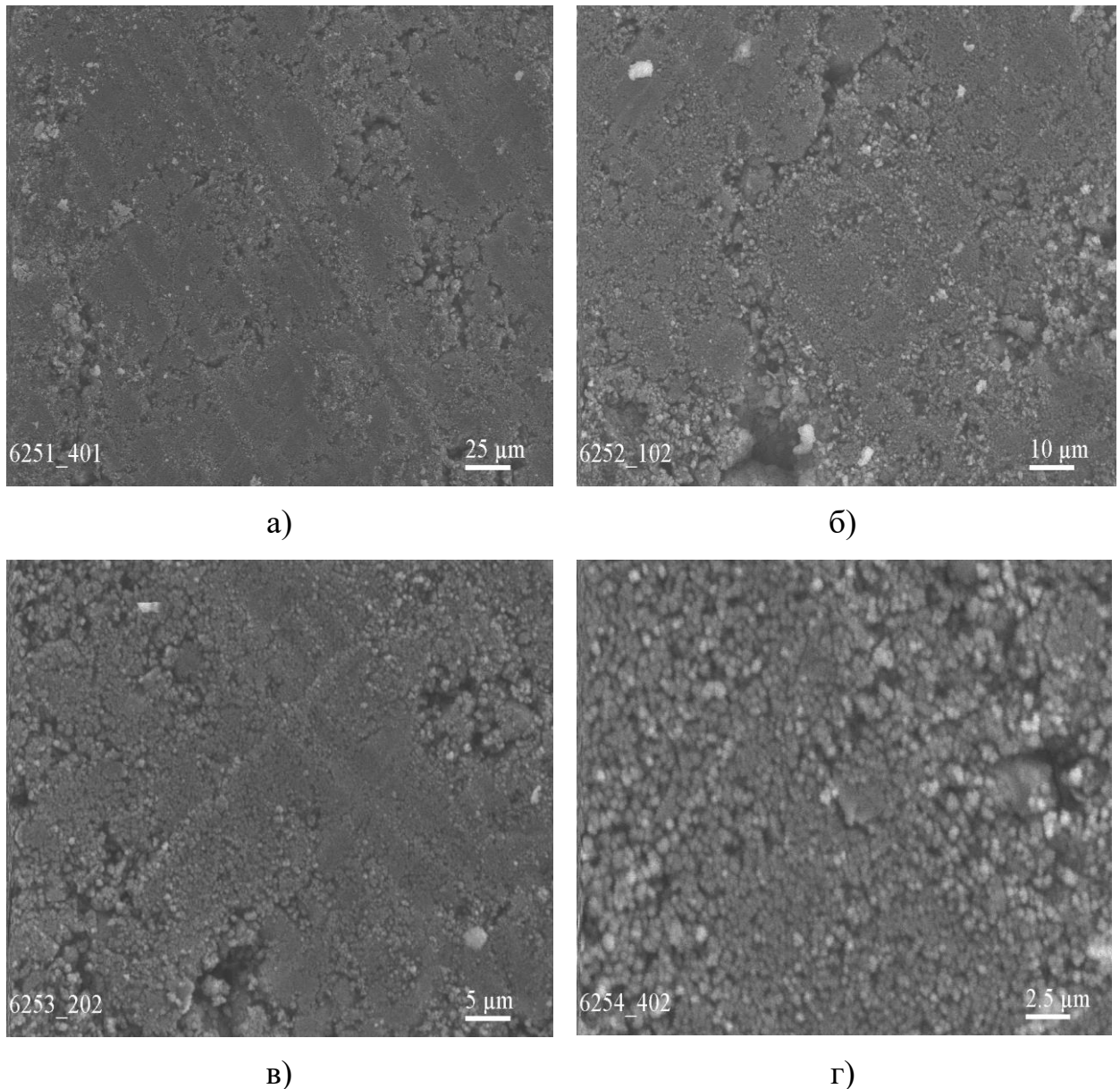
1 – відкрита поруватість; 2 – закрита поруватість

Рисунок 3.24 – Вплив методу одержання прекурсорів матеріалів на структуру поруватості їх зразків після термообробки у вакуумі порівняно з немодифікованим БГА

Композиційний матеріал БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки у вакуумі теж характеризується втратою маси ( $0,042\%$ ), однак дещо нижчою порівняно зі зразком. Спостерігається також суттєва (відносно інших зразків) об'ємна усадка, визначена на рівні  $0,041\%$ , що безпосередньо відображається на співвідношенні відкритої та закритої поруватостей. Так, лише  $35,6\%$  від загальної пористості  $47,0\%$  є відкритою (рис. 3.24).

Імовірно, це є наслідком різних інтенсивностей вивільнення зі зразків композиційних матеріалів певної кількості оксиду (CO) та діоксиду вуглецю (CO<sub>2</sub>), притаманних реакціям розкладу оксалату заліза.

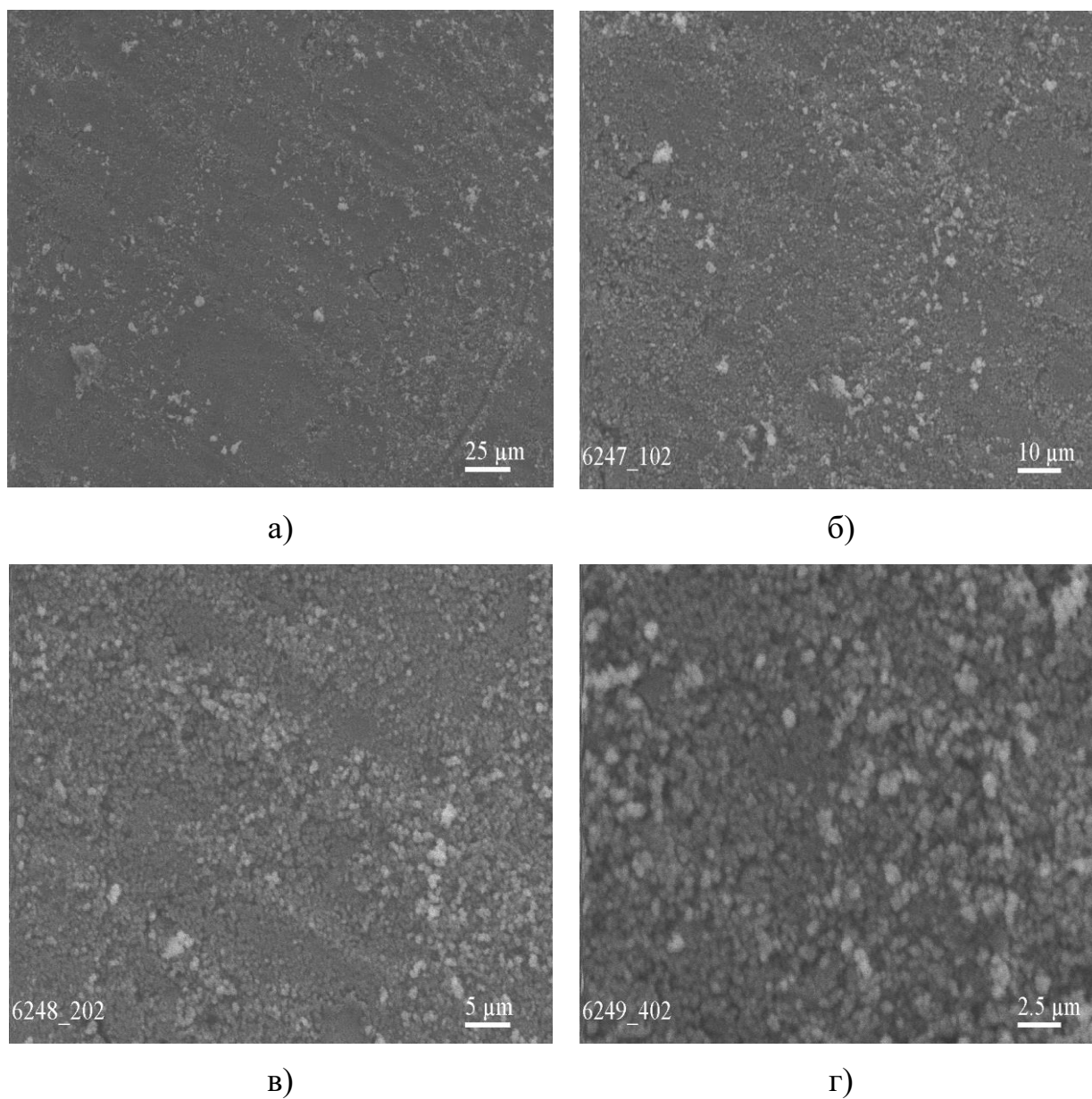
В той же час, при дослідженні мікроструктури зразків композиційних матеріалів, отриманих обома методами (рис. 3.25 а, рис. 3.26 а), із використанням збільшення у 400 разів, було виявлено наступне.



*a* – X400; *б* – X1000; *в* – X2000; *г* – X4000

Рисунок 3.25 – Мікроструктура поверхні зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у вакуумі при різному збільшенні

У випадку композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) спостерігається наявність великої кількості невеликих за розміром дефектів поверхні (рис. 3.25 *a*) порівняно з поверхнею зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.), яка приведена на рис. 3.26 *a*.



*a* – X400; *б* – X1000; *в* – X2000; *г* – X4000

Рисунок 3.26 – Мікроструктура поверхні зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у вакуумі при різному збільшенні

Застосування ж збільшення в 1000 разів (рис. 3.25 б; рис. 3.26 б) підтверджує, що поверхня пресованого зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) має більшу шорсткість ніж у зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) переважно за рахунок наявності численних дефектів. Даний факт є важливим, оскільки саме фактор шорсткості поверхні імплантату відіграє значну роль в процесі регенерації кісткової тканини: чим шорсткіша поверхня, тим міцніше зчеплення з нею клітин організму.

СЕМ-зображення поверхні зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) демонструє, що вище згадана її шорсткість забезпечується переважно наявністю ділянок розміром 30–35±0,01 мкм (рис. 3.25 в), які вміщують структури фракцій 3–10±0,01 мкм і пори діаметром 6–17±0,01 мкм (рис. 3.25 г). Причинами цьому можуть бути як морфологія частинок матеріалу БГА/оксалат заліза та, відповідно, технологія пресування, так і зміни структури пресованих зразків внаслідок виділення різної кількості CO<sub>2</sub> при реакції розкладу оксалату заліза до магнетиту.

Мікроструктура поверхні зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.), як і випадку зразка, описаного вище, характеризується достатньою шорсткістю, що при імплантації має сприяти зчепленню нативних клітин із біоматеріалом. Однак, на відміну від зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.), забезпечується вона переважно за рахунок наявності широкого спектру фракцій (від 400±0,01 нм до 3,5±0,01 мкм) агломератів і нечисленних дефектів поверхні у вигляді пор, розмір яких не перевищує 7±0,01 мкм.

Беручи до уваги відмінності зазначених характеристик у пресованих зразків 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.), було визначено їх характеристики пружності. Варто зауважити, що оскільки всі досліджувані матеріали є анізотропними, тобто їх міцність та пружні властивості залежать від напрямку прикладення навантаження, то вимірювання їх динамічних характеристик було проведено в напрямку найбільшої жорсткості. Зокрема, встановлено, що характеристика пружності для БГА без добавок становить 15±0,02 ГПа [181]. При цьому, модуль

пружності для кортикальної кісткової тканини, для порівняння, варіюється від 15 до 18 ГПа [1–3], залежно від місця розташування в скелеті. 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.) становлять 4,3±0,02 ГПа та 7,8±0,02 ГПа відповідно [167]. Обидва значення потрапляють в діапазон характеристик пружності субхондральної кісткової тканини, який становить 4–8 ГПа.

В загальному випадку, відмінності в значеннях динамічних характеристик пружності досліджуваних зразків можна пояснити відмінностями в морфології вихідних матеріалів, які при пресуванні утворюють різну структуру та, відповідно, пористість, що додатково змінюється при розкладі оксалату заліза (II) до магнетиту. Підтвердженням цьому є різний час поширення поздовжньої пружної хвилі (8,2 с для зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) і 11 с – для зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.), який, відповідно до формули (2.7), суттєво впливає на швидкість її поширення, а з огляду на формулу (2.8) – на характеристику пружності також [173].

З огляду на імовірний вплив продуктів розкладу оксалату заліза (II) 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*. Деякі фізичні характеристики даних зразків приведені в табл. 3.3.

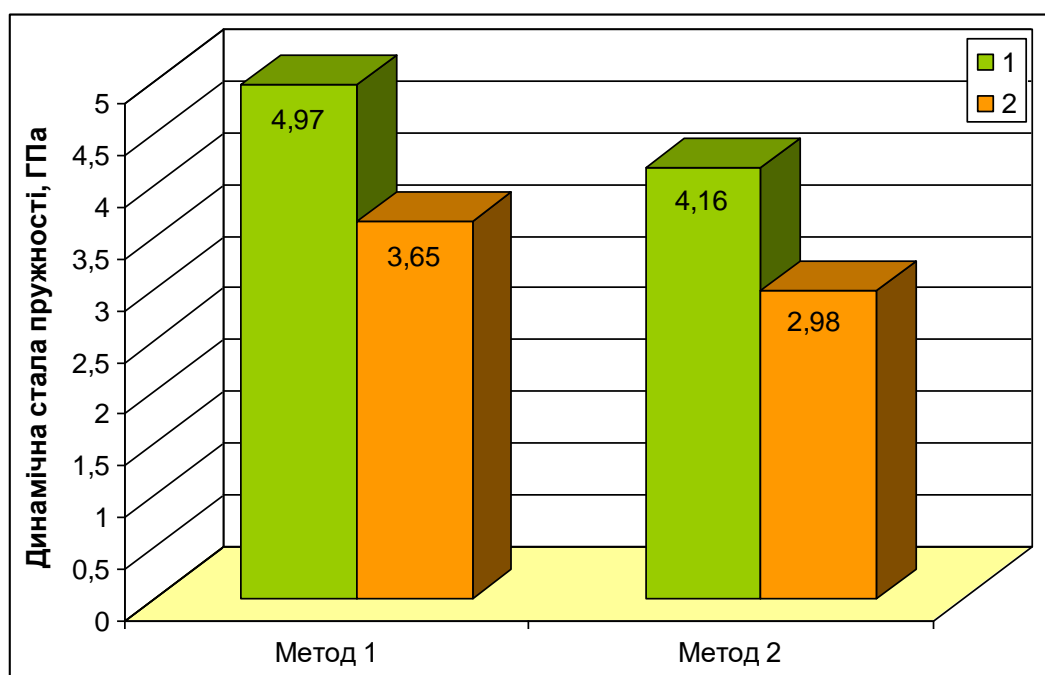
Встановлено, що у відпресованих за обома методами зразки композиційних матеріалів закрита поруватість становить 20–30% від загальної. При цьому відпресовані з готових композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*метод 2*) зразки мають дещо менші динамічні характеристики (рис. 3.27) ніж зразки, що були відпресовані з матеріалу БГА / оксалат заліза з подальшою термічною обробкою у вакуумі (*метод 1*) [182].

З огляду на те, що пресовані зразки, відформовані з попередньо термічно оброблених за вказаних вище умов порошків (*метод 2*) мають на

20% менші значення характеристик пружності порівняно зі зразками, отриманими за *методом 1*, можна стверджувати про важливість процесів виділення діоксиду вуглецю на формування їх структури.

Таблиця 3.3 – Фізичні характеристики зразків композиційних матеріалів, отриманих різними методами при термообробці у вакуумі

Матеріал	Умови формування	Уявна густина, г/см <sup>3</sup> ( $\pm 0,03$ )	Поруватість, % ( $\pm 0,03$ )	
			загальна	відкрита
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	метод 1	1,64	47,36	34,08
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)		1,80	42,20	34,80
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	метод 2	1,64	49,54	39,42
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)		1,80	45,50	33,14



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

Рисунок 3.27 – Динамічні характеристики досліджуваних зразків залежно від зміни проведення низькотемпературного термолізу в технологічному процесі

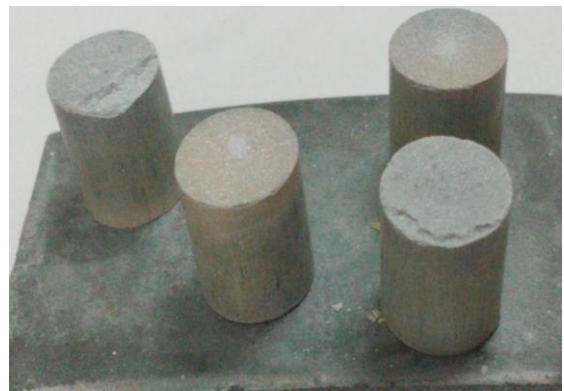
Адже відомо, що при розкладі оксалату заліза до магнетита може відбуватися як його відновлення до заліза, так і окислення до гематита та вуеститу. Утворення залізовмісних оксидів у різних співвідношеннях, за рахунок відмінностей у кристалічних ґратках і розмірних параметрах частинок, може впливати на формування пористості готового зразка при пресуванні [173].

### 3.5.2 Динамічна стала пружності пресованих зразків $BGA/FeO \cdot Fe_2O_3$ після термообробки в середовищі азоту

Після застосування азоту (99,99 об.%) в якості середовища для низькотемпературної термічної обробки протягом 2 год за  $T = 500 \text{ }^\circ\text{C}$  циліндричні зразки матеріалу БГА/оксалат заліза (хім.) з діаметром  $10 \pm 0,2$  мм і масою  $1,9 \pm 0,3$  г (рис. 3.28 а) зазнали незначної втрати маси (табл. 3.4) та набули забарвлення, характерного для модифікованого магнетитом БГА (рис. 3.28 б).



а)



б)

*a* – БГА/оксалат заліза (хім.); *б* – БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$  (хім.)

Рисунок 3.28 – Пресовані зразки

В якості контрольного зразка було використано пресовки немодифікованого БГА (рис. 3.23 а), окремі фізичні характеристики якого



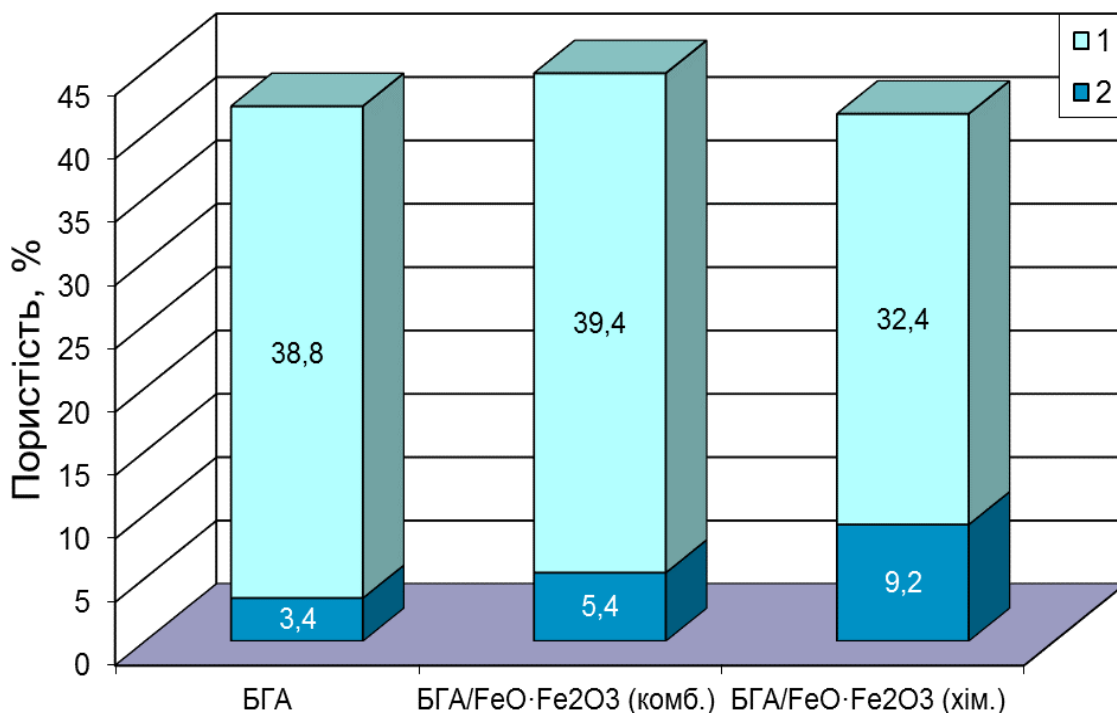
приведно в табл. 3.2 та табл. 3.4. Для зразків БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після низькотемпературної термообробки в середовищі азоту за вказаних вище умов спостерігалась втрата маси на рівні 0,052%, що в 5 разів більше порівняно з немодифікованим БГА. Середнє ж значення об'ємної усадки встановлено як 0,001%, що фактично означає її відсутність. Натомість для зразків БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) середнє значення втрати маси та об'ємної усадки визначено як 0,045% та 0,041% відповідно. В межах середньостатистичної похибки обчислення ( $\pm 0,03$  г/см<sup>3</sup>) перебувають і значення уявної густини для всіх зразків: 1,80 г/см<sup>3</sup> для БГА; 1,78 г/см<sup>3</sup> – для зразків композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.); 1,83 г/см<sup>3</sup> – для зразків композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) [183, 184].

Таблиця 3.4 – Фізичні характеристики зразків композиційних матеріалів, отриманих при термообробці в середовищі азоту

Матеріал	Об'ємна усадка при термообробці, % ( $\pm 0,01$ )	Втрата маси при термообробці, % ( $\pm 0,0001$ )	Уявна густина, г/см <sup>3</sup> ( $\pm 0,03$ )
БГА (< 160 мкм)	0,001	0,009	1,80
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	0,041	0,045	1,78
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)	0,001	0,052	1,83

Варто зауважити, що зразки після низькотемпературної термообробки в середовищі азоту мають значення загальної поруватості подібні до відповідних зразків після термообробки у вакуумі (рис. 3.24). Зокрема, у випадку пресовок композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) загальна поруватість становить  $44,8 \pm 0,03\%$  з яких  $39,4 \pm 0,03\%$  – відкрита поруватість. Для зразка композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) встановленою є загальна поруватість рівна  $41,6 \pm 0,03\%$ . При цьому співвідношення відкрита та закрита

поруватості знаходяться на рівні  $32,4 \pm 0,03\%$  і  $9,2 \pm 0,03\%$  відповідно (рис. 3.29).



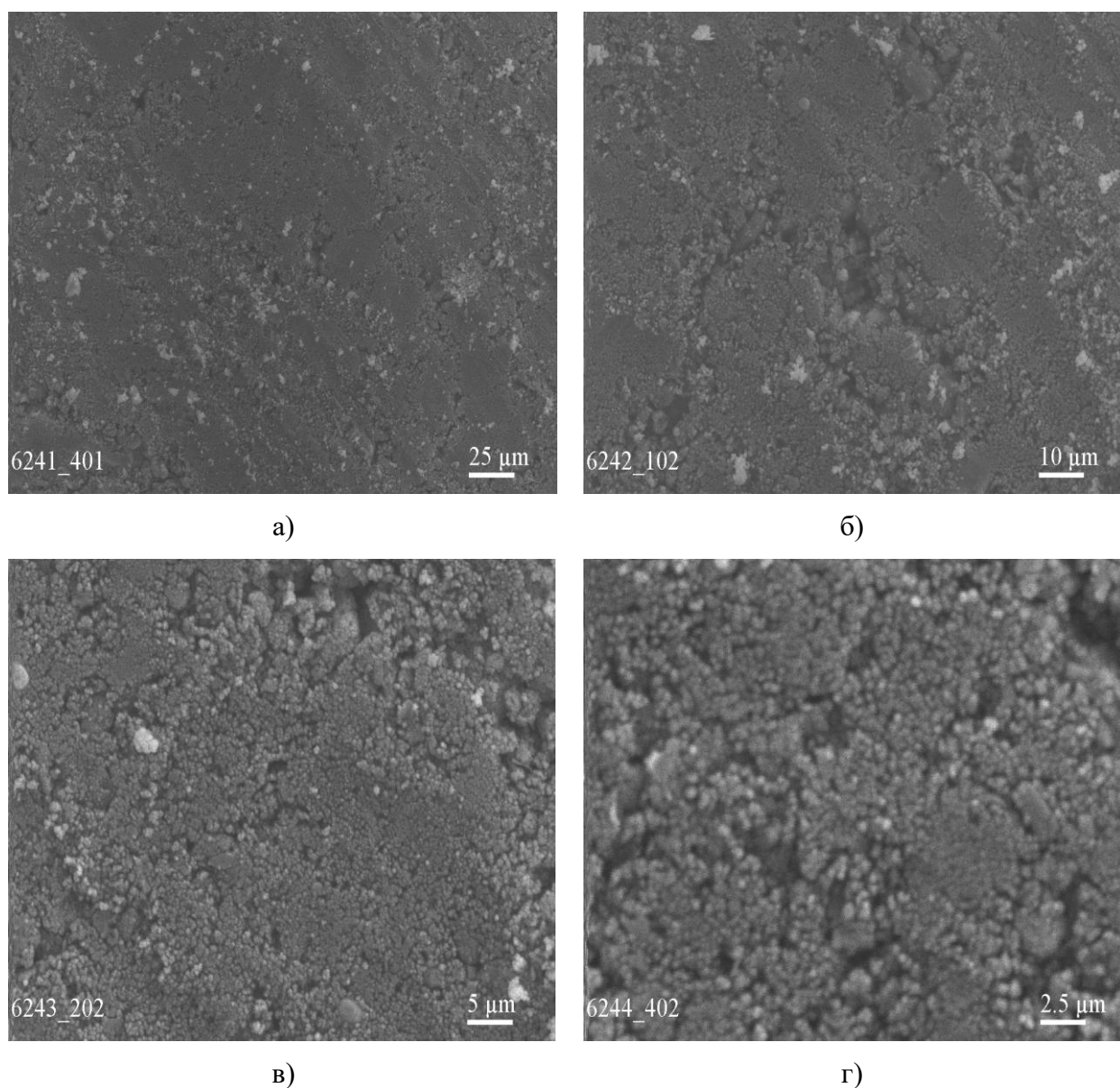
1 – відкрита поруватість; 2 – закрита поруватість

Рисунок 3.29 – Вплив методу одержання прекурсорів матеріалів на структуру поруватості їх зразків після термообробки у середовищі азоту порівняно з БГА

Загалом, при порівнянні результатів визначення поруватості зразків після термообробки у середовищі азоту (рис. 3.29) та вакууму (рис. 3.24) спостерігається суттєві відмінності між значеннями для матеріалів, одержаних одним і тим же методом. Так, при використанні середовища азоту спостерігається збільшення величини загальної та закритої поруватостей для пресованого зразка композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) у порівнянні зі значеннями зразка, одержаного цим же методом після термообробки у вакуумі. Натомість у випадку зразків композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) при використанні середовища азоту (рис. 3.29) спостерігається відчутне зменшення як загальної, так і

відкритої/закритої поруватостей порівняно зі значеннями зразка вказаного матеріалу після термообробки у вакуумі (рис. 3.24).

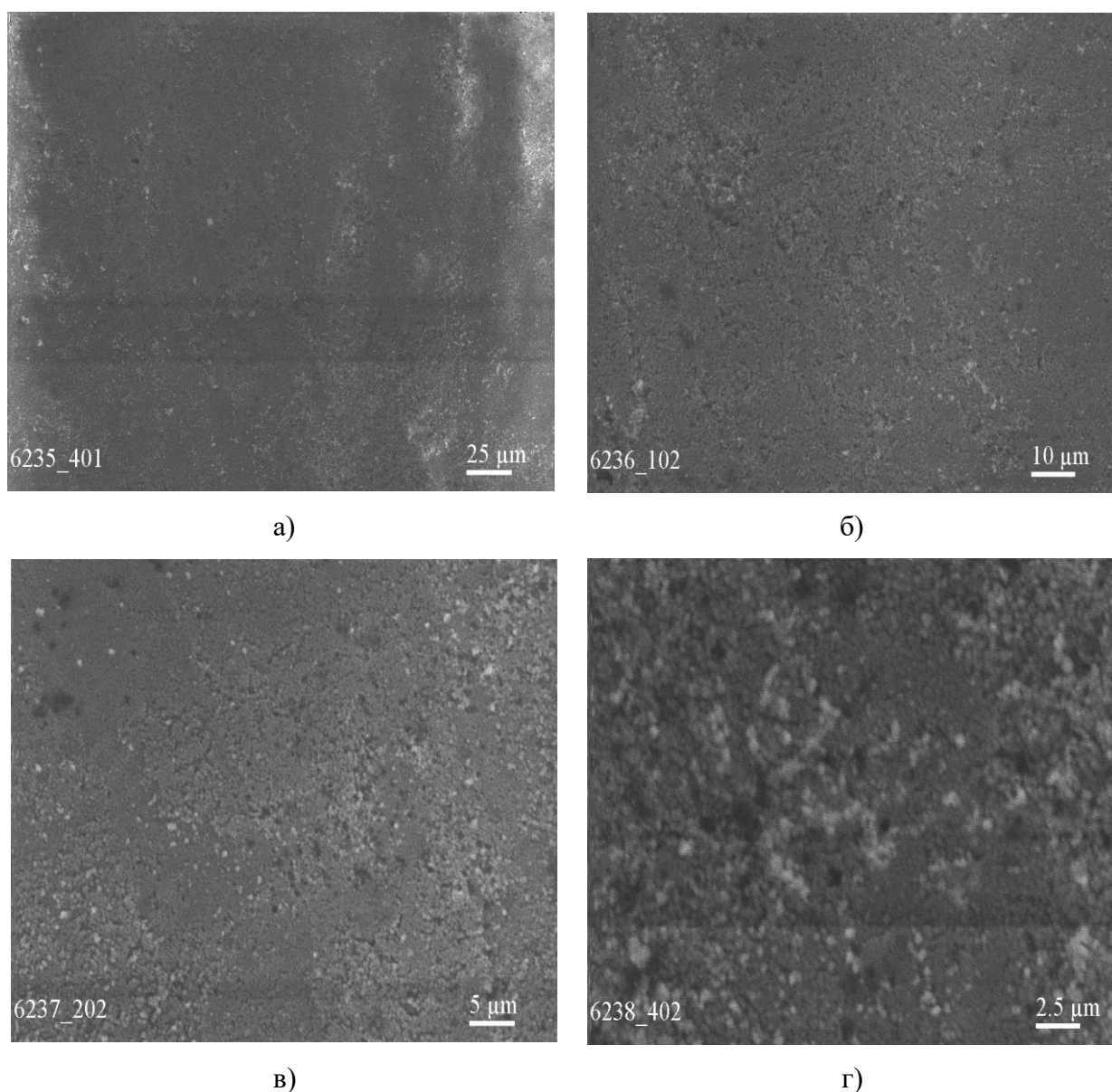
При дослідженні СЕМ-зображень поверхонь зразків композиційних матеріалів, отриманих обома методами, з використанням збільшення у 400 разів, було встановлено їх відносну подібність (рис. 3.30 *a* та рис. 3.31 *a*).



*a* – X400; *б* – X1000; *в* – X2000; *г* – X4000

Рисунок 3.30 – Мікроструктура поверхні зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки в середовищі азоту при різному збільшенні

Однак, при збільшенні в 1000 разів помітною стає наявність великої кількості невеликих за розміром ( $< 10$  мкм) дефектів поверхні (рис. 3.30 б) зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) порівняно з поверхнею зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) на якій простежуються поодитнокі дефекти розміром  $< 5 \pm 0,1$  мкм (рис. 3.31 б).



*a* – X400; *б* – X1000; *в* – X2000; *г* – X4000

Рисунок 3.31 – Мікроструктура поверхні зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки в середовищі азоту при різному збільшенні

Застосування ж збільшення у 2000 разів (рис. 3.30 *в* та рис. 3.31 *в*) дає змогу оцінити шорсткість поверхні загалом, що є важливим фактором для подальшого використання в якості підложок (scaffolds) для адсорбування лікарських засобів та проростання необхідних клітин.

Варто зауважити, що, як і у випадку застосування вакууму в якості середовища для низькотемпературного термолізу, простежується більш шорстка порівняно зі зразком БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) поверхня пресовки матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.).

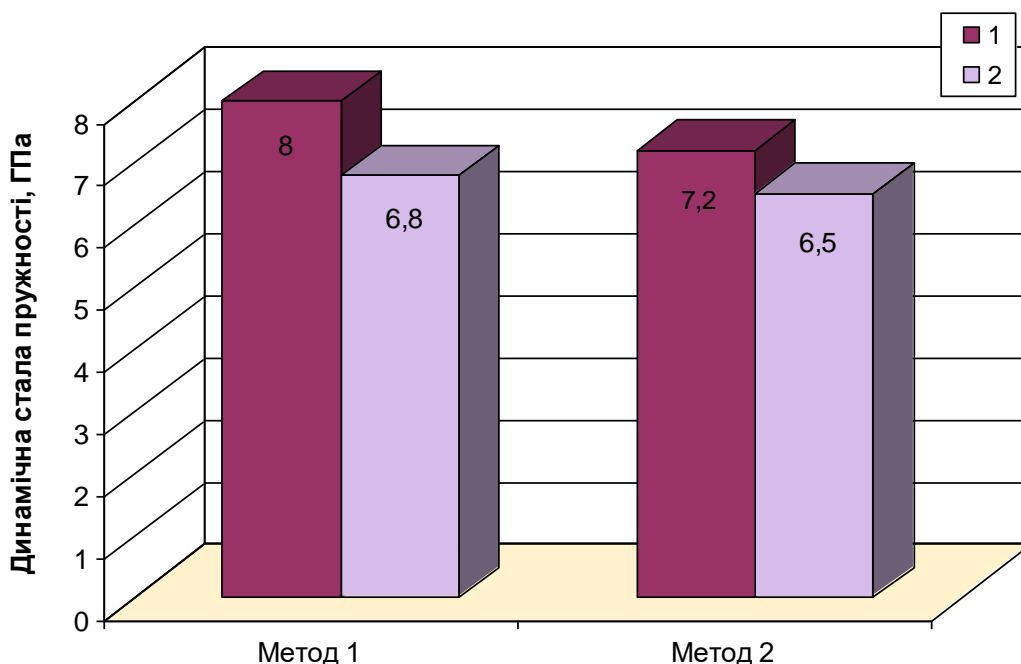
SEM-зображення поверхні зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) демонструє, що вище згадана її шорсткість забезпечується переважно невеликими (< 4±0,1 мкм) за розміром структурами, що складаються зі сферичних чи округлих частинок діаметром 150–700±0,1 нм. Розділяють такі ділянки дефекти поверхні у вигляді пор ~ 2±0,1 мкм в діаметрі або тріщин різної довжини (рис. 3.30 *з*).

Мікроструктура ж поверхні зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) представлена переважно численними ділянками різного розміру, які складаються зі сферичних агломератів розміром 150–500±0,1 нм. Помітними також є численні пори, діаметр яких не перевищує 2±0,1 мкм (рис. 3.31 *з*).

Як у випадку зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.), так і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) причинами одержання вказаних структурних особливостей можуть бути морфологія частинок матеріалу БГА/оксалат заліза, технологія пресування та зміни, пов'язані з виділенням різної кількості CO<sub>2</sub> при реакції розкладу оксалату заліза до магнетиту.

З метою встановлення впливу продуктів розкладу оксалату заліза (II) та інтенсивності виділення зі зразка діоксиду вуглецю було проведено паралельне дослідження динамічних характеристик зразків відпресованих із прекурсорів БГА/оксалат заліза з подальшою низькотемпературною термообробкою в середовищі азоту при  $T = 500$  °C протягом 2 год (*метод 1*) та зразків відпресованих із попередньо термічно оброблених порошкових композиційних матеріалів за аналогічних технологічних умов (*метод 2*).

Одержані результати показані на рис. 3.32. Тобто, було встановлено, що пресовки, одержані *методом 2*, як випадку зразків композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.), так і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) незначно поступають за величиною характеристик пружності зразкам, одержаним за *методом 1*.



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

Рисунок 3.32 – Динамічні характеристики досліджуваних зразків залежно від зміни проведення низькотемпературного термолізу в середовищі азоту в технологічному процесі

Варто зауважити, що одержані значення механічних характеристик зразків теоретично передбачають можливість їх використання в якості основи для розробки заміників ділянок субхондральних кісток, модуль пружності яких становить 6–8 ГПа.

Однак, приведені значення динамічних характеристик зразків після термообробки в середовищі азоту, незалежно від методів їх формування та методів одержання прекурсорів, в 2–3 рази перевищують значення вказаних характеристик для зразків після термообробки у вакуумі (рис. 3.27). Звідси,

можна зробити висновок, що основну роль у формуванні структурно-механічних властивостей досліджуваних зразків відіграє середовище низькотемпературного термолізу, тоді як метод синтезу прекурсорів та зміна проведення термообробки в технологічному процесі відіграють лише незначну роль.

### 3.6 Висновки до розділу

1. Встановлено, що фазовий склад композиційних матеріалів залежить переважно від середовища проведення низькотемпературної термообробки матеріалу БГА/оксалат заліза з метою одержання композитів БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ , тоді як метод введення модифікуючої добавки відіграє лише незначну роль. Зокрема, визначено, що середовище азоту (99,99 об.%) сприяє суттєвому окисненню магнетиту до гематиту, що може негативно вплинути на магнітні властивості синтезованих композиційних матеріалів. При застосуванні ж вуглеводневого середовища, імовірно, відбувається неповний розклад оксалату заліза (II), що призводить до суттєвого зменшення інтенсивності рефлексів оксидів заліза та, фактично, є свідченням їх незначного відносно фаз гідроксиapatиту об'єму. Натомість, вибір вакууму ( $10^{-1}$  мм рт. ст.) для одержання композитів є оптимальним як у випадку застосування удосконаленого хімічного, так і комбінованого методів синтезу, а показані на їх дифрактограмах сполуки є характерними для технологічного процесу одержання модифікуючої магнітної добавки.

2. Шляхом дослідження кристалічної структури з використанням даних порошкової дифракції рентгенівських променів, визначено, що розроблений хімічний метод синтезу композиційних матеріалів сприяє утворенню більш досконалої їх кристалічної ґратки порівняно з композитами, отриманими комбінованим методом. Можна припустити, що в кристалічній ґратці досліджуваних матеріалів відбувається заміщення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  на іони меншого радіусу, в даному випадку – Fe:  $\text{Fe}^{2+}$  найімовірніше займатимуть чотирьохкратні позиції від центру каналу в кристалічній ґратці ГА, тоді як  $\text{Fe}^{3+}$  можуть перебувати як у кальційзаміщувальному положенні чи міжклітинному просторі, так і безпосередньо в структурі ГА у складі сполуки  $\text{FeO}(\text{OH})$ . Крім того, встановлено, що оптимальним середовищем для термообробки матеріалів є вакуум, що сприяє заміщенню іонами Fe переважно позицій  $\text{Ca}^{2+}$ .



3. Встановлено, що морфологія композитів, одержаних хімічним методом, характеризується переважно наявністю агломератів розмір яких становить 10–25 мкм. Натомість, при використанні комбінованого методу модифікації БГА магнетитом  $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ , переважають агломерати  $< 8$  мкм. При цьому в обох випадках одержання композитів агломерати формують сферичні чи округлі частинки діаметром  $< 700$  нм.

4. Встановлено, що використання для синтезу композиційних матеріалів медичного призначення БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  розробленого хімічного методу при термообробці у вакуумі і/чи середовищі азоту призводить до одержання композитів із оптимальним співвідношенням іонів  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  модифікуючої добавки, необхідного для досягнення максимального (порівняно з рештою досліджуваних порошків) значення питомої намагніченості, що робить перспективним їх використання в якості рентгеноконтрастного біосумісного матеріалу для регенерації кісткової тканини в разі імплантації.

5. Встановлено, що характеристика пружності зразка, отриманого розробленим хімічним методом є дещо меншою порівняно з характеристикою пружності зразка, отриманого комбінованим методом. Причиною цьому, імовірно, є умови формування їх структурних особливостей: морфологія частинок матеріалу БГА/оксалат заліза, технологія пресування та зміни, пов'язані з виділенням різної кількості  $\text{CO}_2$  при реакції розкладу оксалату заліза до магнетиту.

6. Показано, що залежно від зміни порядку проведення низькотемпературного термолізу в технологічному процесі виготовлення пресованих зразків динамічні характеристики їх будуть незначно відрізнятись. Зокрема, як у випадку вакууму, так і азоту в якості середовища термообробки, спостерігається зменшення характеристики пружності для зразків, відформованих із попередньо термічно обробленого матеріалу. Причиною цьому можуть бути зміни в розмірному спектрі частинок матеріалів БГА / оксалат заліза та БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ , що спричинює різне їх

упакування при пресуванні. Навідміну від зразків відпресованих із матеріалу БГА / оксалат заліза з подальшим термолізом, де свій внесок у формування поруватості, а, отже, й динамічних характеристик, вносить також виділення діоксиду вуглецю, який передбачений процесом розкладу оксалату заліза.

7. Визначено, що характеристика пружності немодифікованого БГА (15 ГПа) відповідає літературним даним по величині модуля пружності кортикальної кісткової тканини (15–18 ГПа). Характеристика пружності композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) та БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) становить ~8 ГПа та ~5 ГПа відповідно та потрапляє в діапазон значень модуля пружності субхондральної кісткової тканини (4–8 ГПа). Загалом, всі досліджувані матеріали можуть бути використані в якості основи імплантатів, зокрема, для ділянок скелету, що не зазнають деформацій типу розтяг-згин.

РОЗДІЛ 4  
ДОСЛІДЖЕННЯ АДСОРБЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
КОМПОЗИЦІЙНИХ СИСТЕМ БІОГЕННИЙ ГІДРОКСИПАТИТ /  
МАГНЕТИТ

Перевагою всіх біоматеріалів на основі ГА є не лише їх особливий хімічний склад, кристалічна структура та висока біосумісність, яка не потребує додаткового нанесення сторонніх органічних чи неорганічних речовин для додаткової активації даної властивості, а й можливість використання в якості доступних екологічних функціональних матеріалів для адсорбції важких металів, барвників і лікарських препаратів навіть без використання речовин-лінкерів.

*4.1 Адсорбційна активність по відношенню до метиленового синього*

Метиленовий синій (МС) або метилтіонінію хлорид є органічним катіонним барвником тіазин-класу, що широко використовується у фармацевтичній, деревообробній та текстильній промисловостях, зокрема, і завдяки здатності проявляти високу адсорбційну активність навіть на твердих поверхнях. МС є дуже слабкою основою та зможе активно реагувати лише в кислотних середовищах із утворенням невеликої кількості протонуваних катіонів. Іншими словами, МС – позитивно заряджений непротонований катіон у всьому діапазоні рН [185].

Адсорбційну активність досліджуваних композиційних матеріалів та немодифікованого БГА було досліджено відповідно до методики, приведеної в п. 2.3.11 даної роботи. У випадку БГА (рис. 4.1) вказана величина була визначена на рівні  $123,6 \pm 0,02$  мг/г [186]. Пояснити це можна наступним чином: МС прийнято вважати таким, що проявляє амфотерні властивості та діє як буфер у досить великому діапазоні рН, тобто взаємодія МС і ГА відбувалась в результаті кислотно-основних взаємодій реактивних ділянок

поверхні. Підтвердженням цьому є результати ІЧ-спектроскопії до адсорбування (рис. 5.2 *a*), де виявлено виявлено смуги поглинання, характерні для коливання таких основних структурних елементів гідроксиапатиту, як  $\text{PO}_4^{3-}$  та  $\text{OH}^-$ .

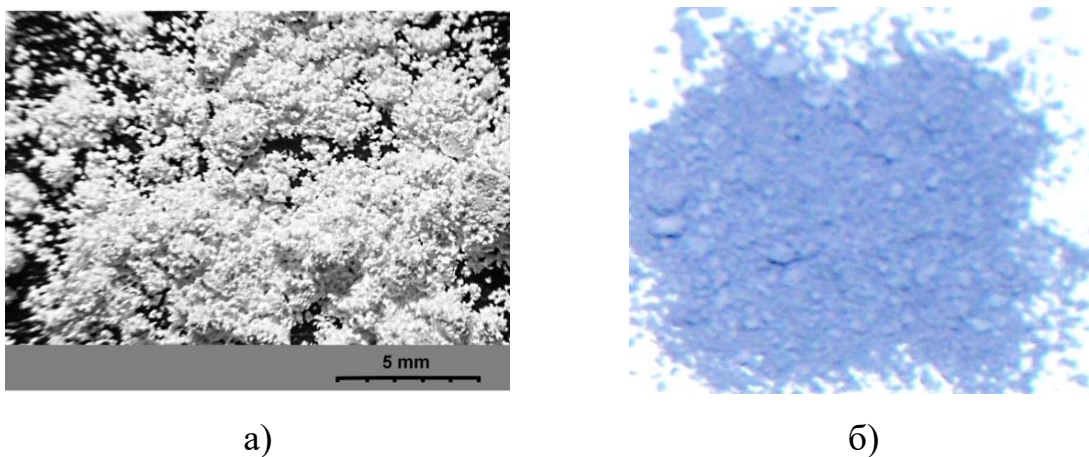


Рисунок 4.1 – Фотознімок порошку БГА до (*a*) та після (*б*) дослідження адсорбційної активності

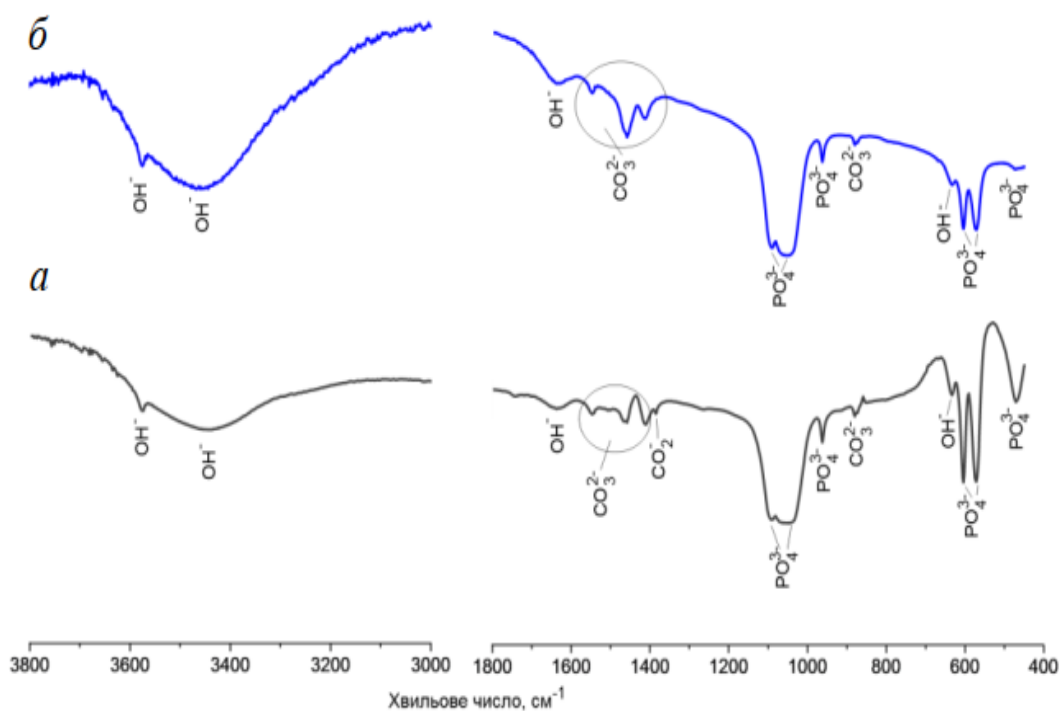


Рисунок 4.2 – Результати ІЧ-спектроскопії БГА до (*a*) та після (*б*) адсорбції метиленового синього [160]

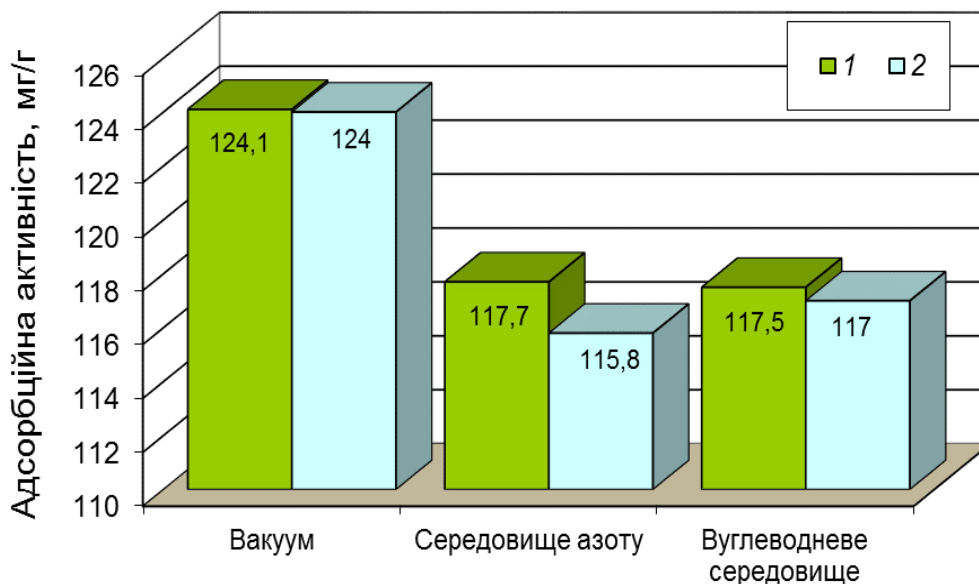
Для фосфат-іонів проявляються валентні смуги поглинання  $\text{PO}_4^{3-}$ : 961, 1050–1054, 1089–1095  $\text{cm}^{-1}$ , та деформаційні – 470–471, 564–571 та 603  $\text{cm}^{-1}$ . В структурах порошків присутні також смуги поглинання, що притаманні адсорбованій воді (3435–3438, 1636  $\text{cm}^{-1}$ ), а також гідроксильним групам  $\text{OH}^-$  (633–634, 3572  $\text{cm}^{-1}$ ), що доводить наявність саме структури ГА. Крім того, в спектрах є також карбонат-іони  $\text{CO}_3^{2-}$ , які знаходяться як в А-положенні, заміщуючи групи  $\text{OH}^-$  ( $\text{CO}_3^{2-} \leftrightarrow 2 \text{OH}^-$ ) (880, 1545  $\text{cm}^{-1}$ ), так і в Б-положенні, заміщуючи групи  $\text{PO}_4^{3-}$  (872, 1412, 1466  $\text{cm}^{-1}$ ). Слабка смуга поглинання з частотою  $\nu \sim 1385 \text{ cm}^{-1}$  може характеризувати наявність коливань карбоксилат-іонів ( $\text{CO}_2^-$ ). Присутність карбонат-, карбоксилат-іонів обумовлена залишками вуглецю при відпалі кісток великої рогатої худоби.

На рис. 4.2 б наведено ІЧ-спектри БГА з розміром частинок  $<160 \text{ мкм}$  після насичення його метиленовим синім. Помітним є зменшення інтенсивності смуг поглинання БГА в діапазоні частот  $\sim 450\text{--}660 \text{ cm}^{-1}$ , а також зростання інтенсивності смуг поглинання з частотами  $\sim 1457, 1636$  та  $3448 \text{ cm}^{-1}$ . Такі зміни можуть характеризувати процес адсорбції метиленового синього [160, 187].

Важливим фактором, що впливає на адсорбційні властивості матеріалів є їх кристалічність. Тобто адсорбційна активність композиційних матеріалів стосовно метиленового синього перебуває в прямій залежності від кристалічності, питомої поверхні та фракцій частинок. Виходячи з цього, цілком закономірним є більше значення вказаної величини у композитів БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) і БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термообробки у вакуумі порівняно з матеріалами після термообробки в середовищі азоту та вуглеводневому середовищі (рис. 4.3): вони мають найбільші серед всіх досліджуваних матеріалів значення питомої поверхні та представлені широким розмірним спектром частинок, характеризуючись при цьому 86% та 81% ступенем кристалічності відповідно.

Відомо, що на величину адсорбційної активності впливає кислотність середовища, зокрема, точка нульового заряду адсорбента ( $\text{pH}_0$ ). Відомо, що

$pH_0$  для ГА змінюється в діапазоні 6,0–7,2. Якщо розчин для адсорбування має рН вище цих значень, то поверхня ГА заряджена негативно, тоді як при рН адсорбату нижче  $pH_0$  – позитивно.



1 – хімічний метод; 2 – комбінований метод

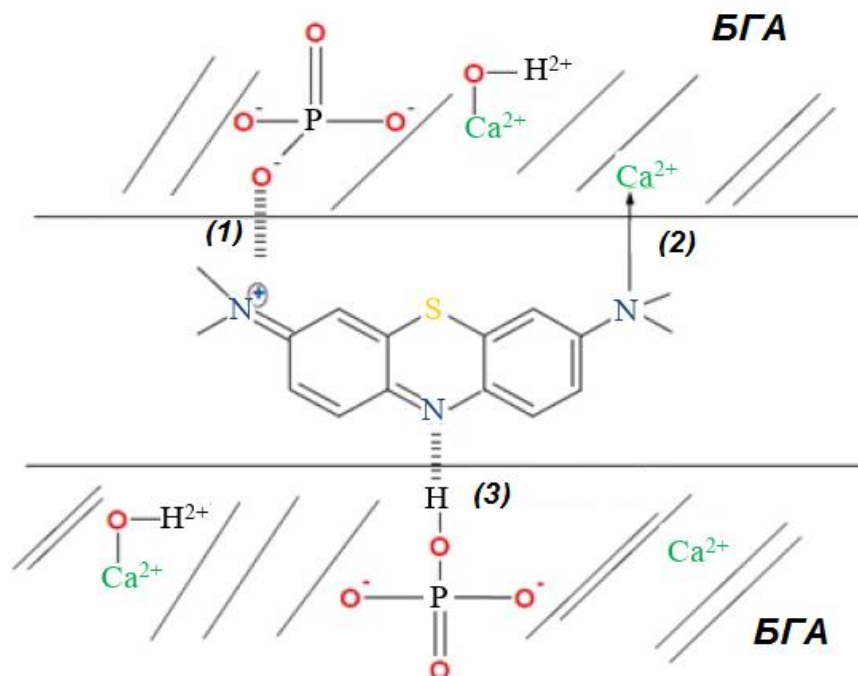
Рисунок 4.3 – Адсорбційна активність порошків досліджуваних композиційних матеріалів стосовно метиленового синього ( $n=7$ )

Оскільки при визначенні адсорбційної активності композиційних матеріалів зміну рН було зафіксовано в діапазоні 7,8–8,4, то, відповідно до наведеного вище, адсорбцію МС у вигляді катіонного барвника на досліджуваних порошках можна пояснити електростатичною взаємодією негативно зарядженої поверхні БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$  (хім.) і БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$  (комб.) і позитивно зарядженої групи барвника при  $pH > pH_0$ . Ще одним варіантом пояснення процесу адсорбції МС досліджуваними композиційними матеріалами можливість є досить сильної взаємодії між РОН групою БГА та N атому МС. Атом N в складі барвника може також взаємодіяти з іонами  $Ca^{2+}$  БГА шляхом окисно-відновної взаємодії відповідно до реакцій (4.1) та (4.2):





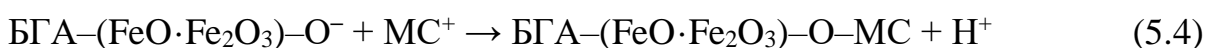
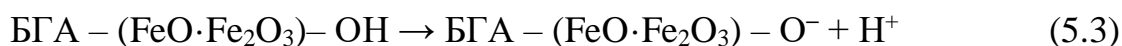
Схема різних можливих взаємодій МС з БГА показана на рис. 4.4.



1) електростатична взаємодія; 2) окисно-відновна реакція; 3) водневий зв'язок

Рисунок 4.4 – Схема можливих взаємодій між МС і БГА при дослідженні адсорбційної активності [188]

Оскільки досліджувані композиційні матеріали містять ще й магнітну складову, то необхідно також враховувати хімічну взаємодію гідроксильних груп магнетиту з іонами барвника. Переважно це відбувається за рахунок утворення поверхневих водневих зв'язків між гідроксильними групами магнітних частинок і атомами азоту МС [189]. Можливий механізм такої адсорбції можна описати виразами (4.3) та (4.4):



В цілому, можна вважати, що в середовищі рН якого ближче до кислого, як у випадку 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 термообробки у середовищі азоту та вуглеводневому середовищі, механізми адсорбції відбуваються шляхом реакцій, показаних на рис. 4.4 позначками (2) та (3). При підвищенні рН адсорбату в бік основних значень – механізми адсорбції відбуваються шляхом взаємодій (1) та (2) на рис. 4.4, наприклад 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 у вакуумі та немодифікованого БГА (рис. 4.3).

#### 4.2 Адсорбційна активність стосовно цефтриаксону

Антибіотики назавжди змінили медицину, відкривши шлях до розвитку складної хірургії, пересадки органів, хіміотерапії та взагалі майже всього того, що вимагає проникнення медичних інструментів (катетерів, стентів) у тіло людини. Галузь медичного матеріалознавства не стала винятком. Не дивлячись на те, що наразі не існує жодного матеріалу медичного призначення в якості носія ліків для профілактики інфекційних захворювань кісткових тканин допущеного законодавством до застосування, подібні роботи продовжуються. Наразі, науковою медичною спільнотою віддається перевага матеріалам, що можуть чинити первинний вплив (поверхнева адсорбція) та поступове тривале чи нетривале вивільнення (коли препарат входить в структуру імплантату).

Для дослідження адсорбційної активності порошкових композиційних матеріалів 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 різних регульованих газових середовищах і немодифікованого БГА (для порівняння) було вибрано препарат українського виробника 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 АБ було проведено на наважках масою 0,2 г та 0,5 г відповідно до методики, описаної в п. 2.3.11 даної роботи. Встановлено, що на обох наважках адсорбція проходить, досягаючи свого максимуму ( $780 \pm 0,03$  мг/г для наважки 0,2 г і  $290 \pm 0,03$  мг/г – для наважки 0,5 г) за 2 год, тобто за половину періоду напіввиведення. За період 2–5 год адсорбційна активність зменшується практично до нуля, що може свідчити про перебіг процесів десорбції АБ з порошоків (рис. 4.5) [190].

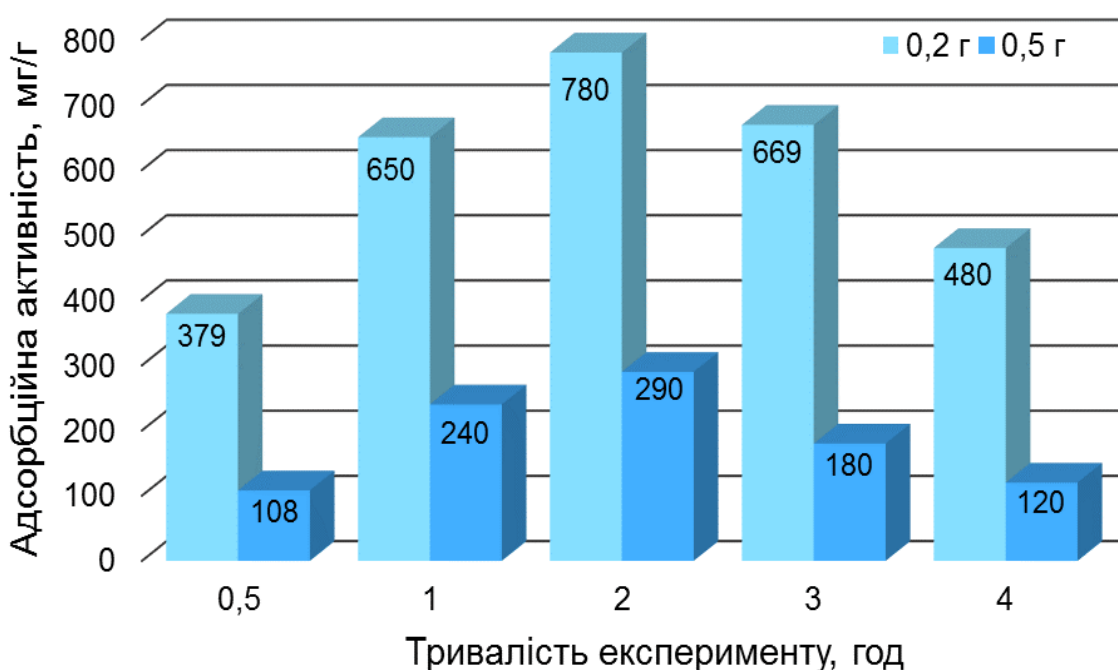


Рисунок 4.5 – Адсорбційна активність порошку БГА стосовно цефтриаксону ( $n=10$ )

Відомо, що точка нульового заряду для БГА наявна при  $pH_0=6,0-7,2$ .  $pH$  розчину антибіотику становить 6,30, а після 4 год контакту з БГА зростає до 7,91. Це означає, що поверхня матеріалу поступово набула негативного заряду, а отже, для аналізу механізму взаємодії АБ та БГА можна застосовувати схему на рис. 5.4. Крім того, зважаючи на зміну забарвлення (рис. 4.6) досліджуваних порошоків та зміну рівня  $pH$  в бік збільшення,

доцільно припустити можливість утворення преципітату цефалоспоринової солі.

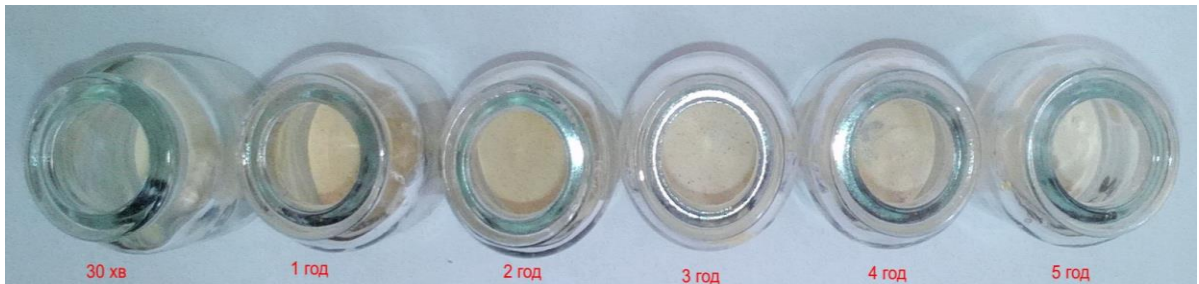


Рисунок 4.6 – Зміна інтенсивності забарвлення БГА ( $m=0,2$  г) після визначення адсорбційної активності стосовно цефтриаксону

Утворена малорозчинна у фізіологічних рідинах сполука є типовим продуктом взаємодії кальцієвмісних матеріалів практично зі всіма доступними препаратами групи цефалоспоринів. Результати дослідження адсорбційної активності композитів БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) та БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) стосовно цефтриаксону приведені в табл. 4.1. Особливу увагу тут необхідно звернути на порошок БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки у вакуумі для якого адсорбційні процеси фактично знаходились на межі чутливості фотокалориметра ( $\sim 3\%$ ). Стосовно композиту БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки у середовищі азоту та вуглеводневому середовищі, то максимальне значення їх адсорбційної активності, аналогічно до випадку з немодифікованим БГА досягається за 2 год, однак, за модулем вона в досліджуваних композитів у 2–2,5 рази менша порівняно з вихідним БГА:  $449,8 \pm 0,03$  мг/г для БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки в середовищі азоту;  $307,8 \pm 0,03$  мг/г для БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки у вуглеводневому середовищі;  $780 \pm 0,03$  мг/г для немодифікованого БГА. Подібні значення спостерігаються і для композиційних матеріалів отриманих комбінованим методом (табл. 4.1). Найімовірніше, механізм адсорбції цефтриаксону полягає в слабкій електростатичній взаємодії негативно

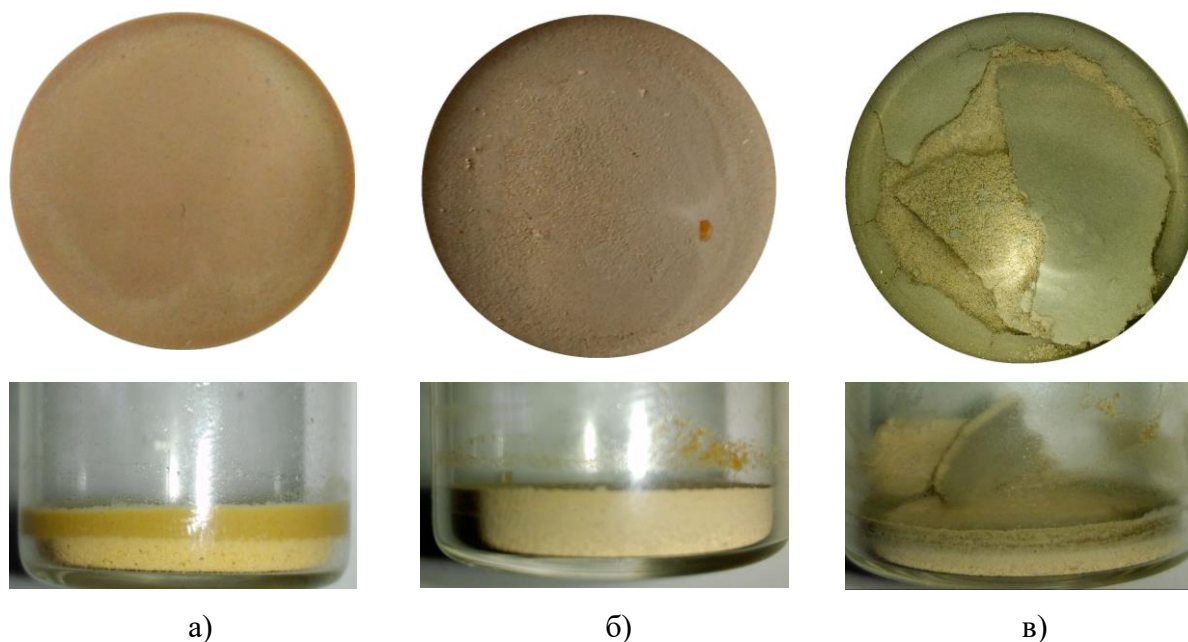
зарядженої поверхні порошків композиційних матеріалів і позитивно зарядженої фенольної групи цефтриасону при  $pH > pH_0$ . Однак, молярна маса АБ ( $554,58 \pm 0,03$  г/моль) майже вдвічі більша порівняно з молярною масою МС ( $319,85 \pm 0,03$  г/моль), тому, вірогідним є утворення аказаного слабкого зв'язку та швидкий його розрив. Ще одним варіантом пояснення процесу адсорбції АБ досліджуваними композиційними матеріалами є можливість досить сильної взаємодії між РОН групою БГА та N атому цефтриаксону. Атом N в складі препарату може також взаємодіяти з іонами  $Ca^{2+}$  композитів шляхом окислотно-відновної взаємодії відповідно до реакцій (4.1) та (4.2).

Таблиця 4.1 – Адсорбційна активність порошків БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$ , ( $m=0,2$  г) отриманих різними методами ( $n=10$ )

Матеріал	Середовище обробки, 500 °С, 2 год	Адсорбційна активність, мг/г ( $\pm 0,03$ )				
		0,5 год	1 год	2 год	3 год	4 год
БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$ (комб.)	вакуум ( $1 \cdot 10^{-1}$ мм рт. ст.)	130,0	258,7	418,3	259,5	140,0
БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$ (хім.)		-	-	-	-	-
БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$ (комб.)	азот (99,99%)	347,2	378,1	420,0	338,3	180,0
БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$ (хім.)		201,0	339,2	449,8	258,2	145,0
БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$ (хім.)	вуглеводневе середовище	140,0	208,9	307,8	280,4	95,0

Для більш детального вивчення процесів адсорбції, зокрема, на матеріалі БГА/ $FeO \cdot Fe_2O_3$  (хім.) після термообробки у вакуумі, де вона взагалі була відсутня, масу насипки було збільшено до 0,5 г. При цьому концентрація препарату була також збільшена: 1 г АБ на 5 мл 0,9%-го

розчину NaCl. Порошки БГА, БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) були поміщені в розчин антибіотику вказаної концентрації на 4 год за кімнатної температури в термостатичних умовах. Було встановлено, що при майже ідентичних значеннях адсорбційної активності в порошоків БГА та БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.), які становлять 2170±0,03 мг/г і 2110±0,03 мг/г відповідно, характер власне взаємодії адсорбата та адсорбента відрізняються (рис. 4.7): у випадку немодифікованого БГА спостерігається утворення кристалів преципітату кальцію на половину висоти засипки (рис. 4.7 а, рис. 4.7 в), тоді як у випадку БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) препарат фактично адсорбується лише поверхнею без проникнення до нижнього шару засипки.



*a* – БГА; *б* – БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.); *в* – БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.)

Рисунок 4.7 – Фотознімки вихідного порошку та композиційних матеріалів з термообробкою у вакуумі після визначення адсорбційної активності

У випадку порошку композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) (рис. 4.7 б) розчин АБ пройшов повну висоту засипки та кристалізувався тонким шаром на поверхні про що свідчить менше порівняно з іншими матеріалами значення адсорбційної активності стосовно АБ – 1784±0,03 мг/г

[191]. Частково такі результати можна пояснити відмінностями у величині питомої поверхні композитів (табл. 3.2) і, відповідно, в значенні насипної густини (рис. 4.8), а частково – відмінностями фазових складів і кристалічності.

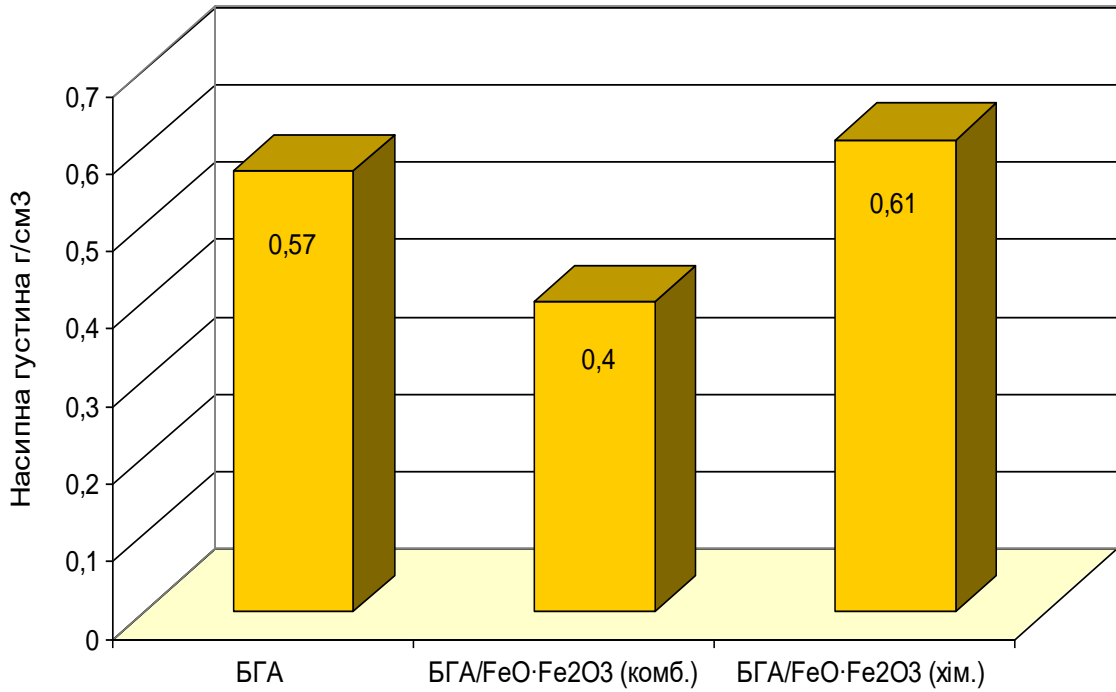


Рисунок 4.8 – Насипна густина немодифікованого БГА та порошків композиційних матеріалів після термообробки у вакуумі

Дослідження адсорбційної активності було проведено також і на пресованих зразках при концентрації цефтриаксону, одержаній розчиненням 1 г АБ в 5 мл 0,9%-го розчину NaCl. Тривалість перебування зразків у розчині вказаного препарату був рівний половині періоду його напіввиведення – 4 год. Було встановлено, що середнє значення адсорбційної активності немодифікованого БГА склало  $155 \pm 0,03$  мг/г. Адсорбційна активність 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 термообробки у вакуумі була визначена на рівні  $175 \pm 0,03$  мг/г і  $300 \pm 0,03$  мг/г відповідно. Водночас, шляхом дослідження пресовок після повного висушування при температурі 25 °С було встановлено, що чистий

БГА адсорбував близько 5 мас.% введеного препарату, тоді як зразок БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) – 10 мас.%, а зразок БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) – близько 6 мас.%. Для з'ясування причин такого перебігу експерименту було проведено дослідження мікрофотографій модифікованих магнетитом пресованих зразків до та після взаємодії з препаратом (рис. 4.9).

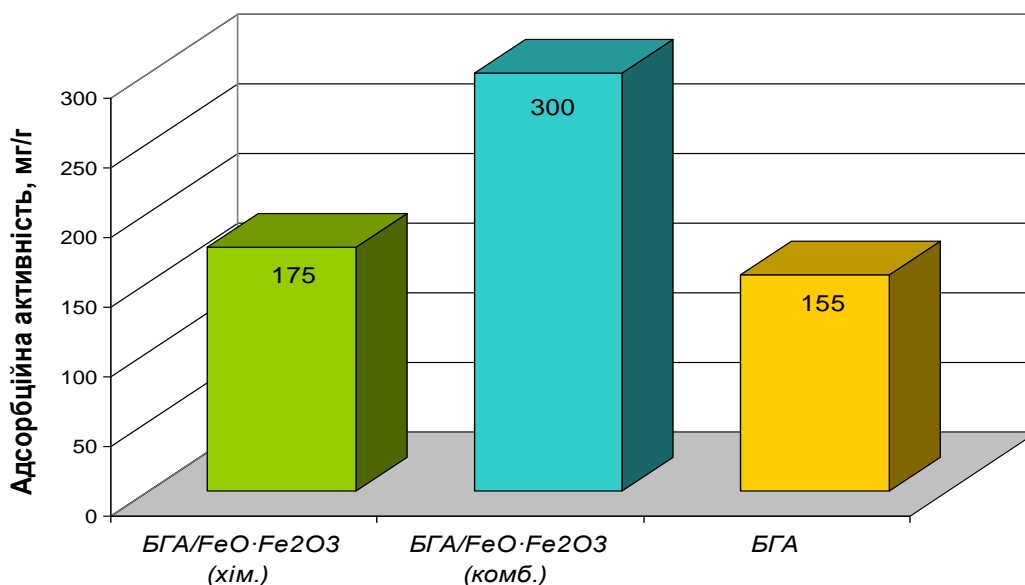


Рисунок 4.9 – Адсорбційна активність зразків БГА та композиційних матеріалів після термообробки у вакуумі стосовно цефтриаксону ( $n=10$ )

Переважну площу поверхні зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) до проведення експерименту (рис. 4.10, а) займала розгалужена мережа пор, розміром менше  $400\pm 0,1$  нм. На окремих ділянках площею  $70\text{--}300$  мкм<sup>2</sup> спостерігались нечисленні дефекти поверхні більші за  $\sim 700\text{--}900\pm 0,1$  нм, які, імовірно, зумовлені технологічними особливостями пресування. Агломерати зерен неправильної форми розміром  $200\text{--}400\pm 0,1$  нм і нечисленна їх кількість більших за  $600\text{--}800\pm 0,1$  нм розташовувалась переважно навколо більших пор і дефектів поверхні (рис. 4.11 а). Після дослідження адсорбційної активності спостерігається часткове проникнення АБ в зразок у місцях локалізації

більших пор ( $600-700\pm 0,1$  нм) з утворенням порівняно великих агломератів зерен із розміром  $700$  нм– $1,5\pm 0,1$  мкм.

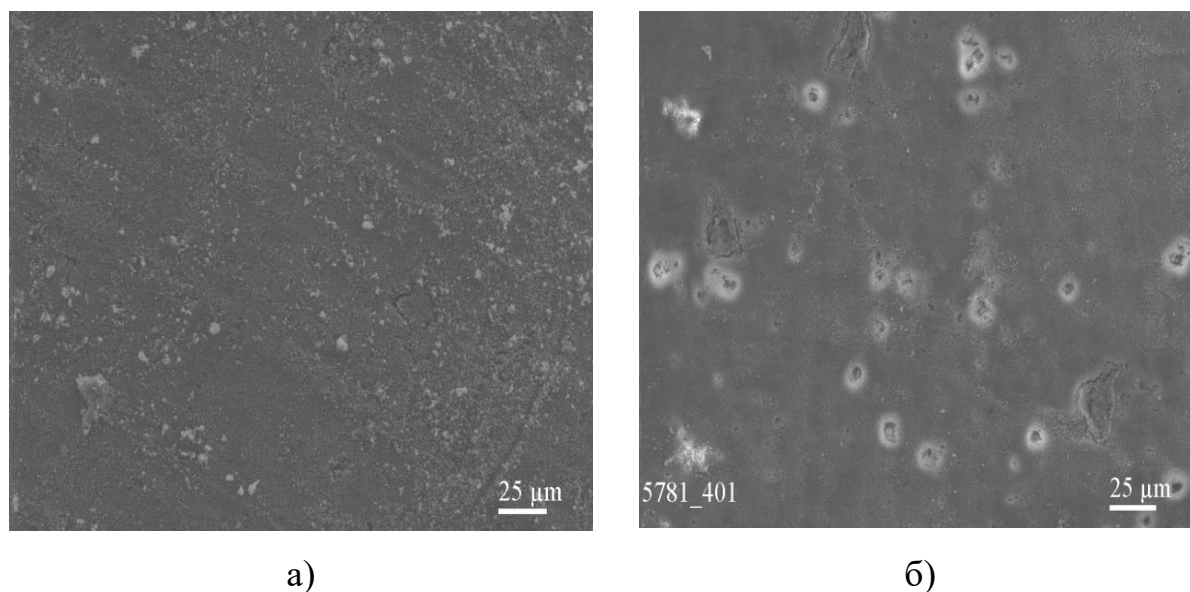


Рисунок 4.10 – Мікроструктура зразка композиційного матеріалу БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) перед (а) та після (б) проведення експериментів по дослідженню адсорбційної активності. Збільшення X400

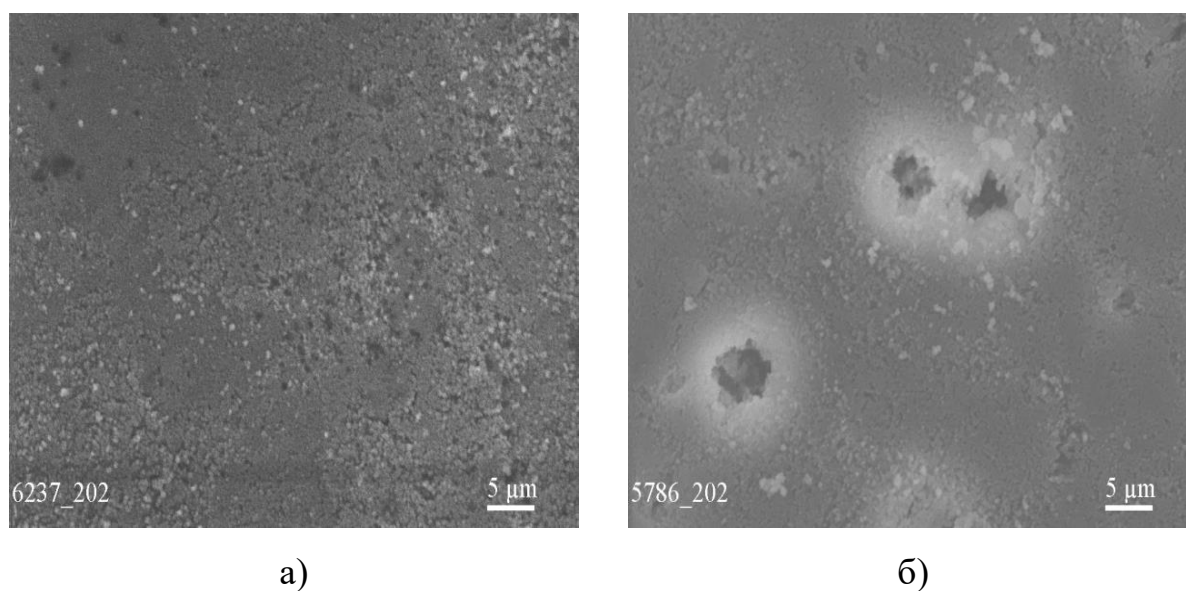


Рисунок 4.11 – Мікроструктура зразка композиційного матеріалу БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) перед (а) та після (б) проведення експериментів по дослідженню адсорбційної активності. Збільшення X2000



Решту поверхні з мережею дрібніших пор АБ, вірогідно, покриває, зменшуючи при цьому як їх розмір ( $<100\pm 0,1$  нм), так і розмір навколишніх агломератів ( $<0,5\pm 0,1$  мкм) (рис. 4.10 б; рис. 4.11 б).

Мікроструктура пресованого зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.), порівняно з БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) має більш неоднорідну поверхню, яка переважно складається з розгалуженої мережі пор, розмір яких варіюється в діапазоні 450–600±0,1 нм. Водночас помітними також є численні місця скупчень ( $<4$  мкм<sup>2</sup>) дрібніших пор із розміром менше 300±0,1 нм. Присутні також поодинокі дефекти поверхні з діаметром 1,8–3 мкм, зумовлені технологічними особливостями пресування (рис. 4.12 а). Всередині них можна бачити пори діаметром 300–400±0,1 нм. Зразок БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.), аналогічно до зразка БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) має переважно агломерати зерен фракцій 300–400±0,1 нм. Однак, навколо поверхневих дефектів спостерігаються агломерати розміром 700–900±0,1 нм (рис. 4.13 а).

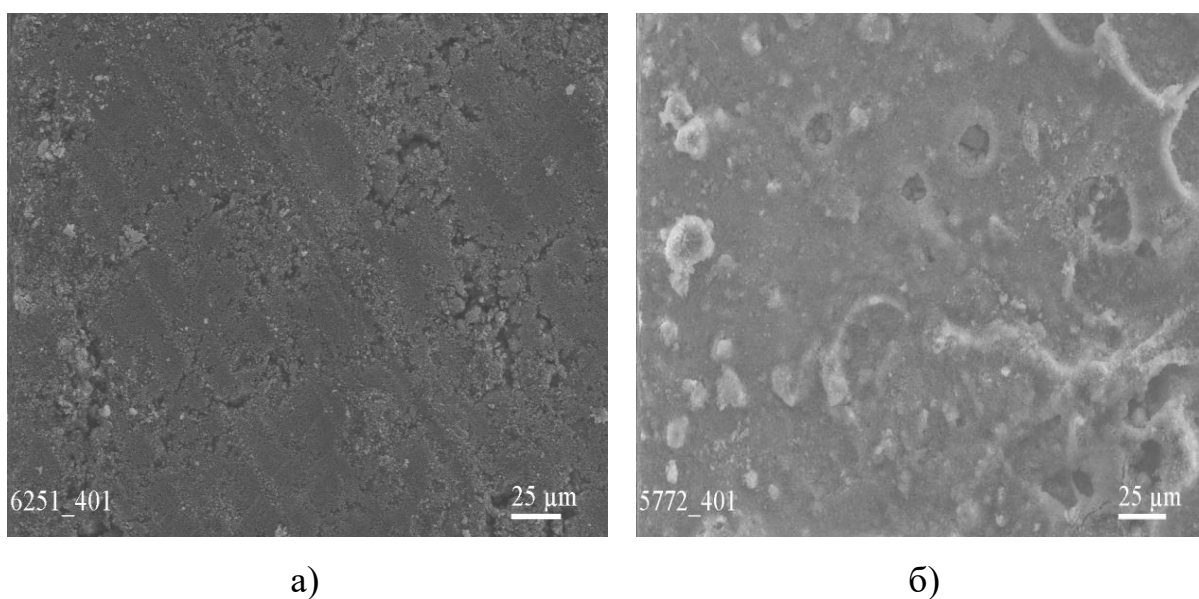


Рисунок 4.12 – Мікроструктура зразка композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) перед (а) та після (б) проведення експериментів по дослідженню адсорбційної активності. Збільшення X400



Після адсорбції цефтріаксону (рис. 4.12, б) більшість поверхні представлена порами менше  $300 \pm 0,1$  нм із поодинокими хаотично розташованими більшими порами ( $\sim 500\text{--}600$  нм) та дефектами поверхні. Помітні також нечисленні місця локалізації агломератів зерен із діаметром  $0,5\text{--}0,8 \pm 0,1$  мкм та окремі, але численні ділянки поверхні розмір структур на яких важко визначити (рис. 4.13 б). Це може свідчити про те, що препарат лише у незначній кількості проникає в зразок (імовірно, в місцях дефектів), згладжуючи при цьому їхні краї і, відповідно, зменшуючи розмір.

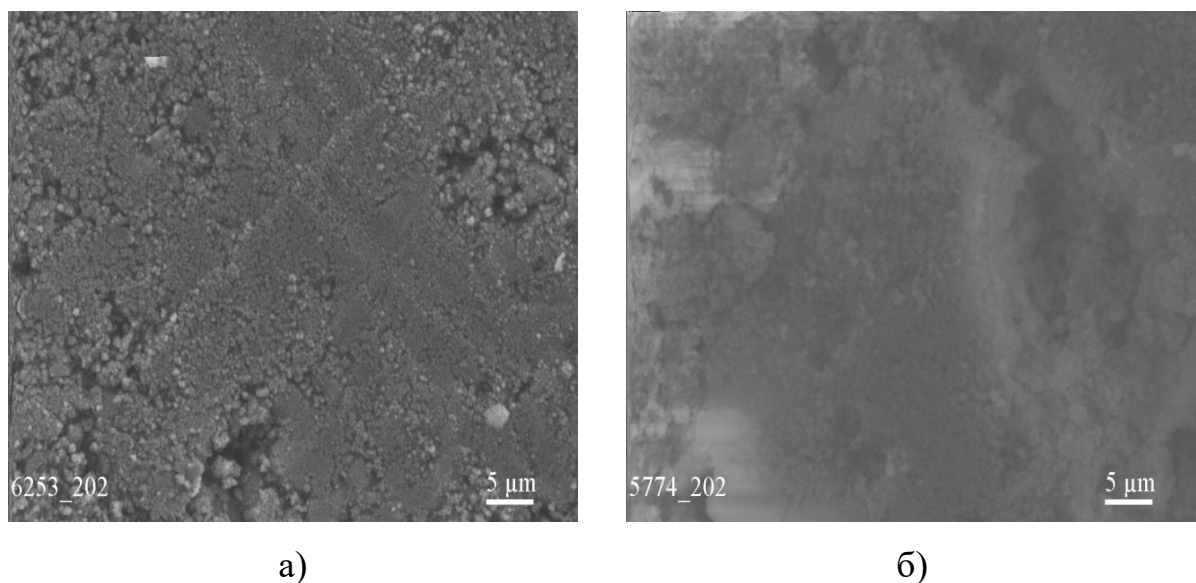


Рисунок 5.13 – Мікроструктура зразка композиційного матеріалу БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) перед (а) та після (б) проведення експериментів по дослідженню адсорбційної активності. Збільшення X2000

Натомість більшість адсорбованого антибіотика розташовується на поверхні зразка, завдяки чому його мікроструктура стає більш однорідною, імовірно за рахунок об'єднання дрібних агломератів зерен.

Таким чином, для обох порошкових композиційних матеріалів більшою мірою характерна поверхнева адсорбція цефтріаксону. Однак, у випадку композиту БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) частина АБ проникає рівномірно просочує всю засипку, формуючи на поверхні тонки шар кристалів

преципітату цефалоспоринової солі. Адсорбційна активність порошку БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) відбувається лише на поверхні, приблизно на 1/3 висоти засипки композиту. Такі відмінності у характері адсорбційних процесів можна пояснити відмінностями між значеннями питомих поверхонь композиційних порошкових матеріалів, зумовлених різними технологічними процесами одержання.

Порівнюючи дані досліджень адсорбційної активності на пресованих зразках, можна стверджувати, що удосконалений хімічний метод одержання композитів сприяє одержанню морфології частинок, яка при сухому односторонньому одновісному пресуванні дає можливість отримати оптимальне співвідношення відкритої/закритої пористостей, необхідної для затримання у зразку профілактичної дози АБ (10% початкової кількості). Натомість зразок не модифікованого БГА та композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) можуть утримувати в собі майже вдвічі менше препарату – 5–6% від початкової кількості.

### 4.3 Висновки до розділу

1. Показано, що найбільш активно адсорбційні процеси стосовно метиленового синього проходять на порошках композиційних матеріалів БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) і БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термообробки у вакуумі. Причому найбільш імовірними механізмами взаємодії можуть бути: окисно-відновна реакція між іонами  $\text{Ca}^{2+}$  БГА та атомом N барвника; достатньо сильна взаємодія РОН групою БГА та N атому метиленового синього; утворення поверхневих водневих зв'язків між гідроксильними групами магнітних частинок і атомами азоту барвника.

2. Встановлено, що введення магнітної добавки в структуру БГА розробленим хімічним методом сприяє утворенню оптимальної для повного просочування засипки даного порошку розчином цефтріаксону структури, при якій лише на поверхні формується тонкого шар кристалів преципітату цефалоспоринової солі. Натомість товщина такого шару в засипці немодифікованого БГА дорівнює  $\frac{1}{2}$  її висоти, а в композиційного матеріалу, отриманого комбінованим методом –  $\frac{1}{3}$ .

3. Показано, 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.

## РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОВЕДІНКИ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ  
БІОГЕННИЙ ГІДРОКСИАПАТИТ / МАГНЕТИТ В ЕКСПЕРИМЕНТАХ *IN*  
*VITRO*5.1 Дослідження швидкості резорбції композиційних матеріалів  
БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Дослідження поведінки композиційних матеріалів у експериментах *in vitro*, з використанням у якості модельного середовища ізотонічного фізіологічного 0,9%-го розчину NaCl, мало на меті не стільки встановлення імовірної поведінки композитів у середовищі, наближеному до середовища організму людини, стільки визначення кількості іонів мікроелементів, які при цьому перейдуть у вказаний розчин. Власне, ізотонічний фізіологічний 0,9%-ий розчин NaCl для проведення експериментів *in vitro* було обрано з урахуванням медичного аспекту питання. Зокрема, було взято до уваги його близькість за осмотичним тиском і сольовим складом до хімічного складу плазми крові людини, що зумовило часте застосування в клінічній практиці. В той же час, 0,9%-ий розчин NaCl є найбільш часто застосовуваним розчинником лікарських препаратів для внутрішньом'язового і/чи внутрішньовенного введення.

Безпосередньо дослідження поведінки композиційних матеріалів у експериментах *in vitro* було проведено відповідно до методики, описаної в п. **2.3.10**. Зокрема, після перебування порошків у модельному середовищі, було проведено їх висушування до постійної маси з подальшим встановленням резорбційних властивостей. Проводились також дослідження хімічного складу та рН фільтратів розчинів.

Під час проведення експериментів *in vitro* над порошковим матеріалом БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у вуглеводневому середовищі було встановлено його гідрофобні властивості. На рис. 5.1 показано даний

композит після дводенного перебування при 36–37 °С в термостатичних умовах. Хімічний аналіз шару порошку, що не піддався змочуванню, підтвердив наявність в ньому підвищеної кількості ( $0,91 \pm 0,02$  мас.%) вуглецю, тоді як вміст загального заліза не перевищував  $0,7 \pm 0,02$  мас.%. Оскільки подібні результати були одержані при дослідженні іншої (контрольної) партії вказаного порошково матеріалу, можна стверджувати про збій технологічного процесу за даних умов, що, імовірно, пов'язано з надлишковою адсорбцією продуктів розпаду вуглеводнів поверхнею БГА.



Рисунок 5.1 – Гідрофобний порошок композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у вуглеводневому середовищі

Таким чином, у зв'язку з набуттям гідрофобних властивостей композиційний матеріал БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у вуглеводневому середовищі для подальших досліджень не використовувався. Натомість, результати вивчення поведінки в експериментах *in vitro*, зокрема, швидкості резорбції (питомої втрати маси), решти досліджуваних композитів показані на рис. 5.2 та 5.3.

Так, композиційні матеріали, одержані розробленим у роботі хімічним методом (рис. 5.2), за перші дві доби досліджень демонструють, залежно від середовища термообробки, у 1,3–1,5 разів більшу швидкість резорбції порівняно з вихідним БГА. На 5-ту добу спостерігається різке зменшення

даної величини для всіх порошків. Причому, для композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у вуглеводневому середовищі та немодифікованого БГА вони фактично зрівнюються та становлять  $0,34 \pm 0,03$  мас.%/добу та  $0,32 \pm 0,03$  мас.%/добу відповідно.

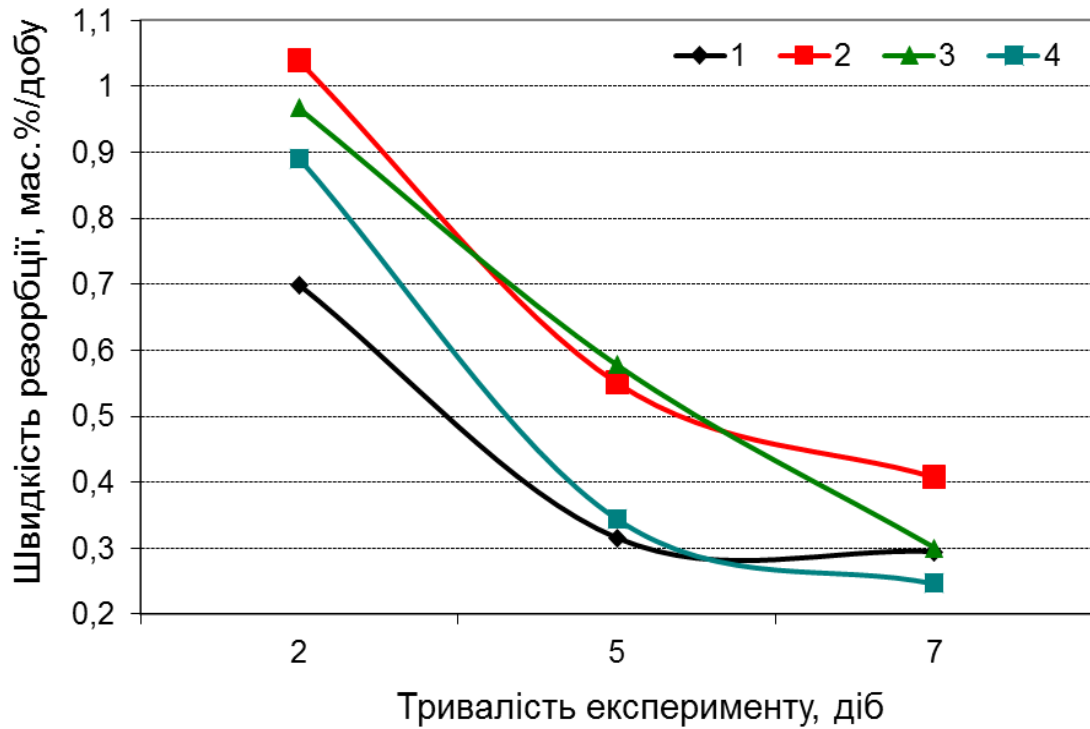


Рисунок 5.2 – Швидкість резорбції порошкового немодифікованого БГА (1) і композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у вакуумі (2), середовищі азоту (3) та вуглеводневому середовищі (4)

Значення ж даної величини для порошкових матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у вакуумі ( $0,55 \pm 0,03$  мас.%/добу) та середовищі азоту ( $0,58 \pm 0,03$  мас.%/добу), корелюючи між собою, майже в 1,7 раза перевищують значення швидкості резорбції для БГА та БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у вуглеводневому середовищі. Результати, відображені на рис. 5.2, є середньостатистичними значеннями за даними 10 ( $n=10$ ) експериментів на кожну точку відповідної кривої. На 7-му добу експериментів *in vitro*, немодифікований БГА та композиційні матеріали

БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) термічно оброблені в середовищі азоту і вуглеводневому середовищі характеризуються, фактично, однаковим значенням питомої втрати маси –  $0,24\text{--}0,30\pm 0,03$  мас.%/добу. Питома ж втрата маси для композиту БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки у вакуумі складає  $0,40\pm 0,03$  мас.%/добу.

Композиційні матеріали, одержані комбінованим методом, як після термообробки у вакуумі, так і в середовищі азоту, характеризуються плавним зменшенням швидкості резорбції за 7 діб експериментів *in vitro* (рис. 5.3). Крім того, спостерігається незначне зменшення значення питомої втрати маси композитів БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) порівняно з відповідними композитами БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) незалежно від середовища термообробки. Результати, відображені на рис. 5.2, є середньостатистичними значеннями за даними 10 ( $n=10$ ) експериментів на кожну точку відповідної кривої.

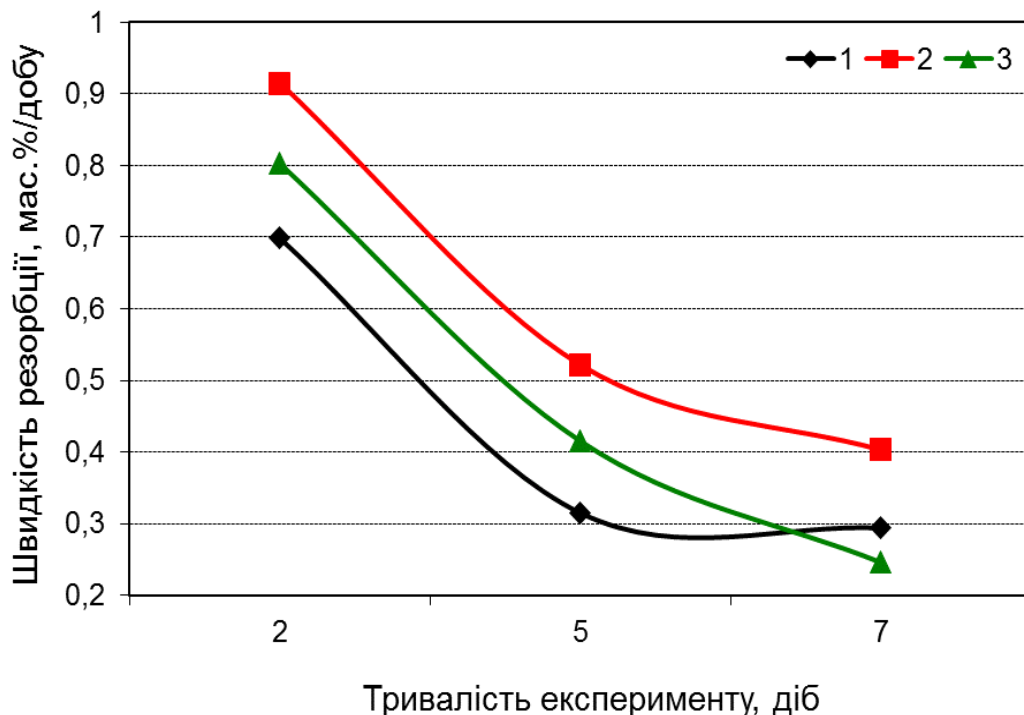


Рисунок 5.3 – Швидкість резорбції порошкового не модифікованого БГА (1) і композиційних матеріалів БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термообробки у вакуумі (2) та середовищі азоту (3)

В загальному випадку, швидкість резорбції всіх досліджуваних композиційних матеріалів, одержаних хімічним методом у 1,2–1,8 разів (залежно від середовища термообробки) перевищує значення швидкості резорбції немодифікованого БГА. При цьому найбільш стабільні та високі результати демонструють композити 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 вакуумі. Менш стабільними є результати досліджень порошкових композиційних матеріалів, отриманих обома методами, після термообробки в середовищі азоту. Імовірним поясненням цьому може бути збільшення числових значень питомої поверхні (табл. 5.1) модифікованих порошкових матеріалів з одного боку, та вплив заміщення іонів кальцію іонами заліза, яке за своєю природою відноситься до дестабілізуючих елементів d-типу – з іншого.

Таблиця 5.1 – Величина питомої поверхні досліджуваних композиційних матеріалів

Матеріал	Середовище термообробки, 500 °С, 2 год.	Питома поверхня, м <sup>2</sup> /г (±0,03)
БГА	-	5,6
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	вакуум (10 <sup>-1</sup> мм рт. ст.)	8,8
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)		7,4
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	середовище азоту (99,99 об.%)	7,5
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)		6,3
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	вуглеводневе середовище	6,1



Результати хімічного аналізу фільтратів розчинів кожного етапу (2, 5, 7 діб) проведення експериментів *in vitro* на порошковому матеріалі немодифікованого БГА дозволили встановити, що максимальний рівень його швидкості резорбції (рис. 5.2 та 5.3) за перші дві доби пов'язаний з високим вмістом іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та фосфат-іону, зафіксованих на рівні  $0,5 \pm 0,01$  мг/30мл та  $0,02 \pm 0,01$  мг/30мл відповідно (рис. 5.4). На 7-му добу експерименту швидкість резорбції залежить вже безпосередньо від вмісту іонів кальцію ( $0,3 \pm 0,01$  мг/30мл) оскільки вміст фосфору представлений, фактично слідами ( $0,001$  мг/30мл). В той же час, контроль зміни рН фізіологічного розчину в присутності БГА за перші дві доби експериментів *in vitro* встановлено на рівні 9,0, що дозволяє припустити наявність в ньому значної кількості негативно заряджених іонів ( $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{OH}^-$ ) і/чи  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  – сполуки основної природи.

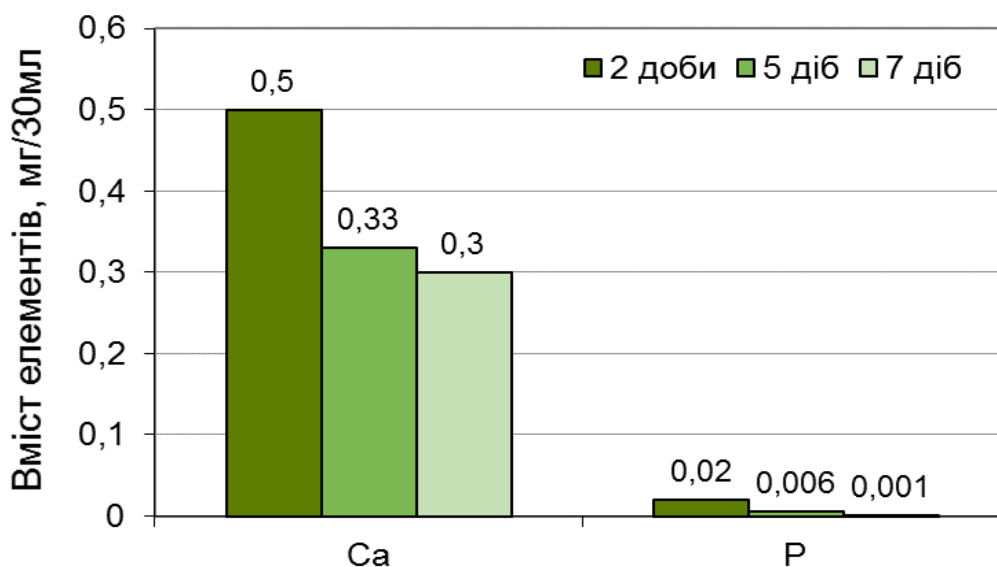
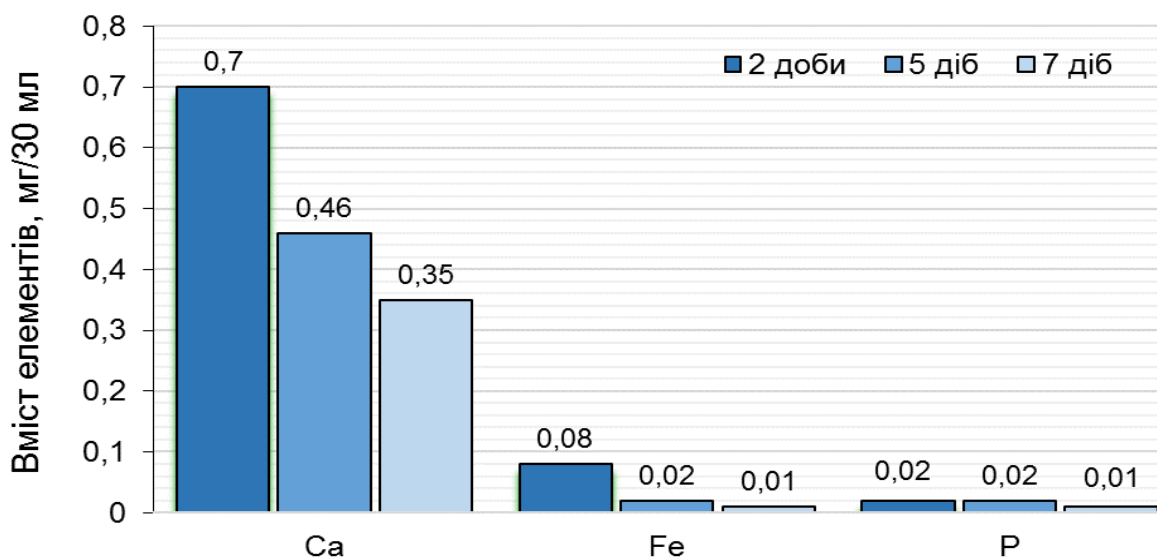


Рисунок 5.4 – Результати хімічного аналізу фільтратів БГА після проведення експериментів *in vitro*

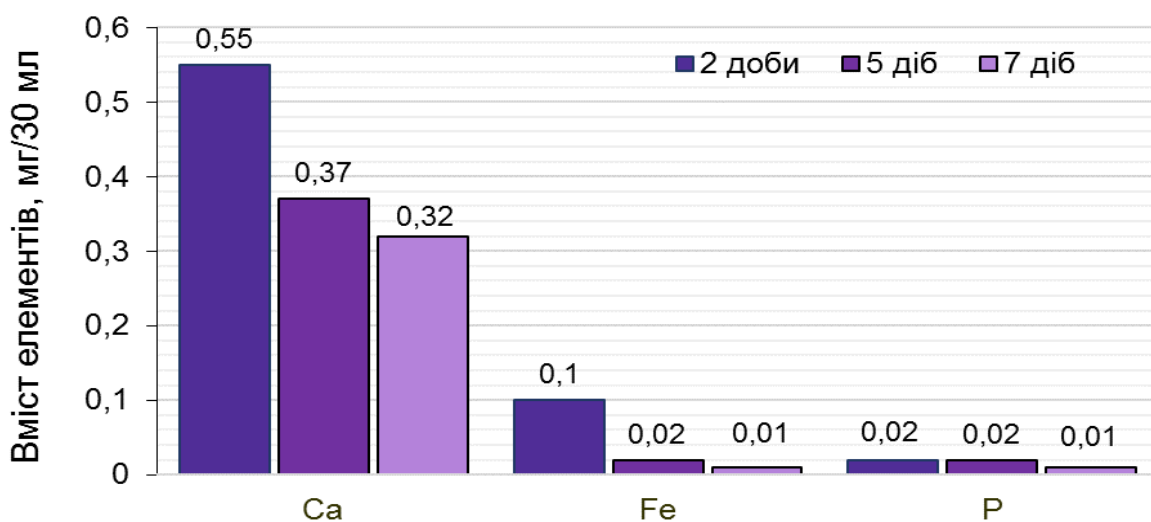
На 5-ту та 7-му добу досліджень рН фільтратів було зафіксовано на рівні 8,6, що цілком узгоджується з приведеними на рис. 5.4 результатами їх

хімічного аналізу. Варто зауважити, що рН фізіологічного розчину до початку досліджень становив 7,0.

Результати аналізу хімічного складу фільтратів композиційних матеріалів БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) та БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термообробки у вакуумі приведені на рис. 5.5 а та 5.5 б.



а)



б)

а – БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.); б – БГА/ $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.)

Рисунок 5.5 – Результати хімічного аналізу фільтратів порошків композитів з термообробкою у вакуумі після експериментів *in vitro*

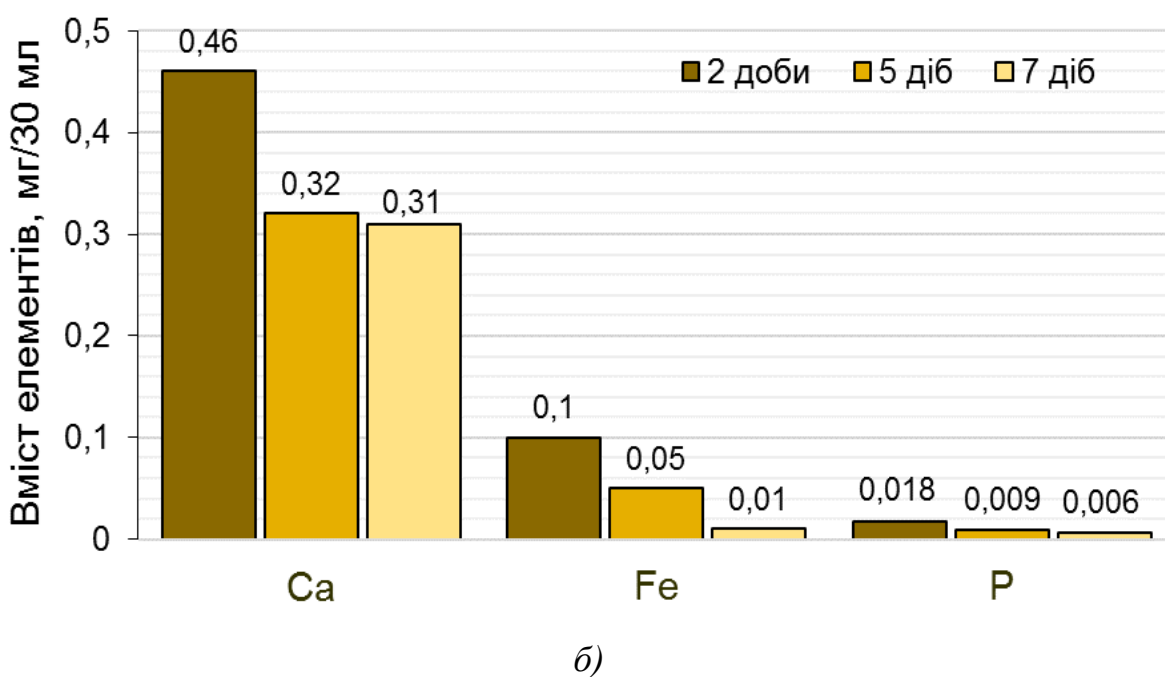
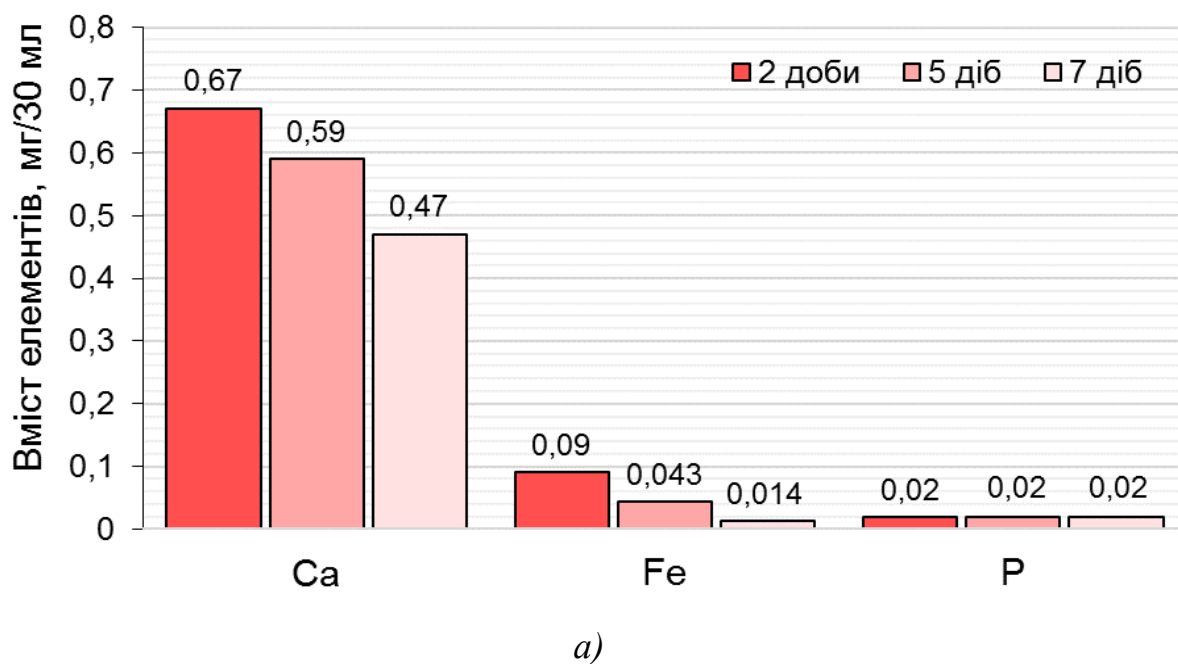
Вказані дані дозволяють підтвердити, що максимальні значення питомої втрати маси за перші дві доби проведення експериментів *in vitro* для обох матеріалів (рис. 5.2 та 5.3) пов'язані з переходом в модельне середовище максимальної кількості іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , феруму та фосфат-іонів. При цьому рівень рН (табл. 5.2) фільтратів порошкових матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) та БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) було визначено на рівні 8,6 і 8,4 відповідно.

Таблиця 5.2 – Значення рН фізіологічного розчину в присутності порошків досліджуваних композитів після термообробки у вакуумі ( $n=10$ )

Матеріал	рН ( $\pm 0,01$ )			
	вихідний розчин NaCl	2 доби	5 діб	7 діб
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (хім.)	7,0	8,6	8,5	8,4
БГА/FeO·Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (комб.)	7,0	8,4	8,3	8,2

Різкий спад швидкості резорбції з 2-ї по 5-ту добу був зумовлений різким зменшенням як іонів кальцію та феруму, так і фосфат-іонів. Однак, зменшення рівня рН при цьому було не значним: 8,5 – у випадку композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) і 8,3 – для композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.). На 7-му добу експериментів *in vitro* мінімальне значення швидкості резорбції було зумовлене переважно переходом в модельне середовище іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , тоді як вміст іонів  $\text{PO}_4^{3-}$  та  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  у ньому було зафіксовано на рівні 0,01 мг/30мл для кожного. Значення рН при цьому зменшилось до 8,4 та 8,2 у випадку композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) та БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) відповідно (табл. 5.2).

Результати дослідження хімічного складу фільтрату розчину порошку БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки в середовищі азоту узгоджуються з його кривою зміни швидкості резорбції (рис. 5.2 3).



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

Рисунок 5.6 – Результати хімічного аналізу фільтратів порошоків композитів з термообробкою у середовищі азоту після експериментів *in vitro*

Зокрема, у вказаному фільтраційному розчині було зафіксовано поступове зменшення вмісту іонів Ca<sup>2+</sup> з часом (рис. 5.6 *a*): від 0,67±0,01

мг/30мл за перші дві доби експерименту до  $0,59 \pm 0,01$  мг/30мл та  $0,47 \pm 0,01$  мг/30мл на 5-ту та 7-му спостережень відповідно. Іони  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ , очевидно, також виділялись поступово, оскільки вміст загального заліза у фільтраті варіювався від  $0,09 \pm 0,01$  мг/30мл за 2 доби до  $0,043 \pm 0,01$  мг/30мл за 5 діб і  $0,014 \pm 0,01$  мг/30мл – за 7 діб. Натомість вміст фосфору на протязі всього часу спостереження фактично залишався незмінним і становив  $\sim 0,02$  мг/30мл.

При дослідженні ж фільтраційного розчину порошку БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) з термообробкою в середовищі азоту (рис. 5.6 б) було встановлено максимальний вміст іонів кальцію ( $0,46 \pm 0,01$  мг/30мл), загального заліза ( $0,1 \pm 0,01$  мг/30мл) та фосфору ( $0,02 \pm 0,01$  мг/30мл). На 5-ту добу експерименту вміст всіх було зафіксовано різке зменшення вмісту вказаних іонів. Так, вміст іонів  $\text{Ca}^{2+}$  перебував на рівні  $0,32 \pm 0,01$  мг/30мл,  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  – на рівні  $0,05 \pm 0,01$  мг/30мл, а P – близько  $0,01$  мг/30мл. На 7-му добу експерименту кількість іонів кальцію у розчині практично не змінилась і становила  $0,31 \pm 0,01$  мг/30мл, тоді як вміст іонів загального заліза та фосфат іону зменшились до  $0,01 \pm 0,01$  мг/30мл та  $0,006$  мг/30мл відповідно.

Контроль зміни рівня кислотності всіх фільтраційних розчинів (табл. 5.3) дозволяє припустити, що в них наявна значна кількість негативно заряджених іонів ( $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{OH}^-$ ) та сполук основної природи, зокрема  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  та  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ .

Таблиця 5.3 – Значення рН фізіологічного розчину в присутності порошків досліджуваних композитів після термообробки у середовищі азоту

Матеріал	рН ( $\pm 0,01$ )			
	вихідний розчин NaCl	2 доби	5 діб	7 діб
БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ (хім.)	7,0	8,6	8,5	8,3
БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ (комб.)	7,0	8,4	8,2	8,2

Дослідження фільтрату після проведення експериментів *in vitro* стосовно порошку БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) з термообробкою у вуглеводневому середовищі (рис. 5.7) дало змогу встановити плавний характер переходу іонів Ca<sup>2+</sup> в модельне середовище: від 0,52±0,01 мг/30мл за перші 2 доби до 0,47±0,01 мг/30мл та 0,41±0,01 мг/30мл – на 5-ту та 7-му добу відповідно. Вміст же фосфору в ньому було визначено на рівні 0,02±0,01 мг/30мл на 2-гу добу дослідження та 0,01 мг/30мл – на 5-ту добу. На кінець експерименту даний елемент у фільтраті було зафіксовано в якості слідів. Натомість, вміст загального заліза у фільтраційному розчині було визначено лише протягом перших двох днів дослідження, що, імовірно, свідчить про повний перехід магнітних добавок у модельний розчин за вказаний період.

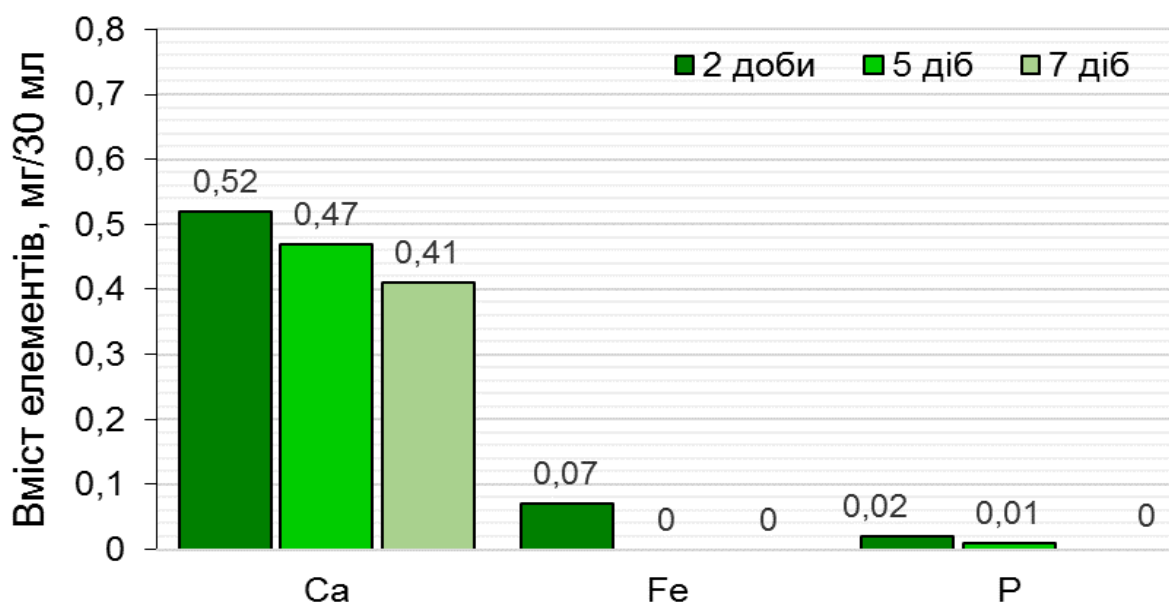


Рисунок 5.7 – Результати хімічного аналізу фільтратів порошку композиту БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) з термообробкою у вуглеводневому середовищі після проведення експериментів *in vitro*

Значення рН фізіологічного розчину в присутності порошку композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у

вуглеводневому середовищі протягом експерименту було визначено на рівні 8,1 за 2 доби та 8,2 – на 5-ту та 7-му добу дослідження [180].

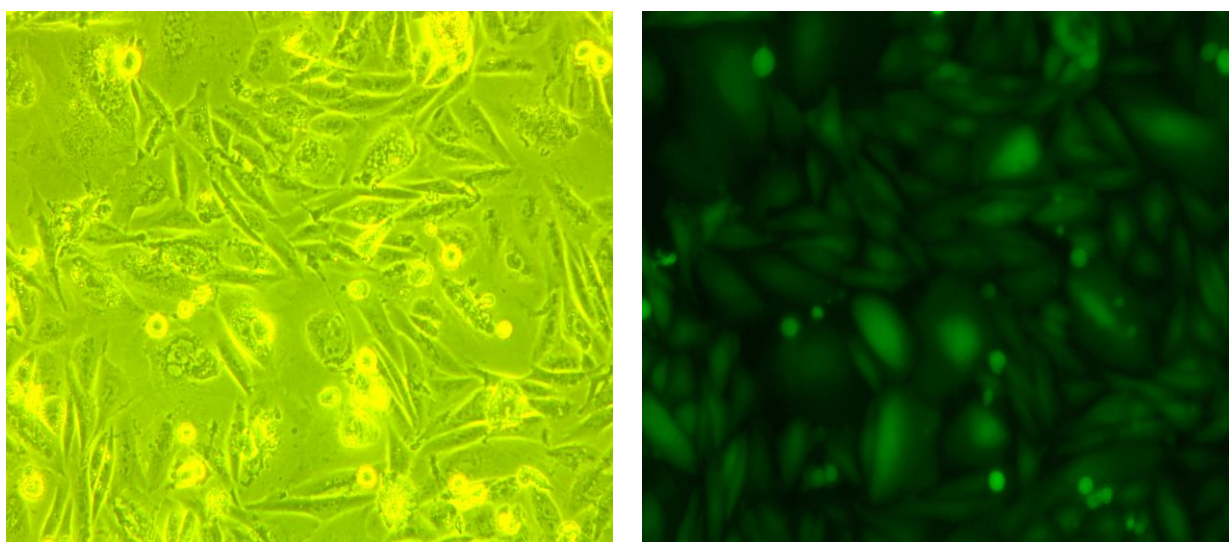
Відповідно до приведених в п. 3.5 даних, можна припустити, що за час дослідження поведінки порошків композиційних матеріалів в експерименті *in vitro*, відбувається варіація (в різній мірі) кількості сполук основної природи: за перші 2 доби фільтрати містять максимальну кількість  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  та  $\text{Fe}(\text{OH})_2$ , тоді як на 7-му добу кількість даних сполук стає мінімальною або представлена переважно слідами. Незначне ж зменшення рівня рН із часом для всіх порошків, імовірно, зумовлене зменшенням вмісту фосфат-іону та групи  $\text{OH}^-$  за рахунок утворення нерозчинних сполук  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  і / чи  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ .

Таким чином, встановлено, що з точки зору поведінки порошків в експерименті *in vitro* при стаціонарних термостатичних умовах найбільш стабільні та високі результати демонструють композиційні матеріали БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (хім.) після термообробки у вакуумі та середовищі азоту. Менш стабільними є результати композитів БГА/ $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$  (комб.) після термічної обробки в аналогічних середовищах.

### 5.2 Дослідження впливу зразків на ріст трансгенної лінії клітин СНО

Дослідження біосумісності композиційних матеріалів було проведено з використанням встановленої клітинної лінії ячеників 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. Додатково лінія клітин СНО несе в собі ген GFP – флюоресцентний білок із морського планктону, який в ультрафіолеті світиться зеленим кольором. Це було необхідно оскільки зразки композиційних матеріалів непрозорі, а тому їх повноцінне дослідження під світловим мікроскопом було б проблематичним.

На рис. 5.8 показано контрольний зразок із клітинами СНО, котрі просто ростуть в живильному середовищі в чашці Петрі протягом 3-х діб. Веретеноподібні, ромбовидні з більш яскравим колом по центру та подібні до відбитку качиної лапки структури – це гарно прикріплені і розпластані по поверхні ємності клітини.



а)

б)

*a* – світлова мікроскопія; *б* – люмінесцентна мікроскопія

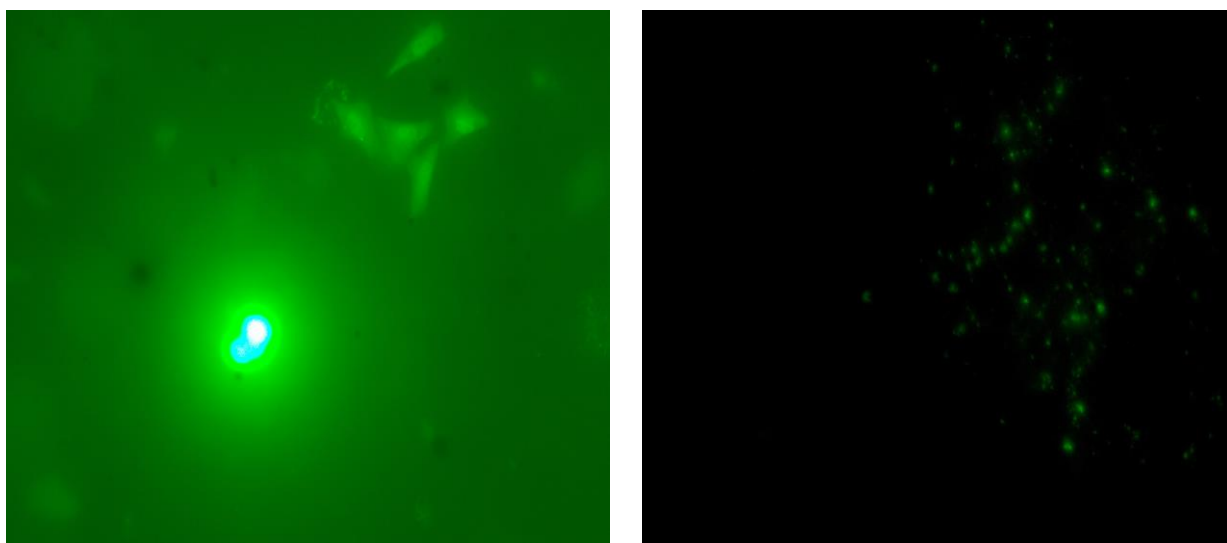
Рисунок 5.8 – Зображення росту культури клітин СНО на живильному середовищі

На рис 5.9 показано ріст вказаної трангенної лінії клітин в присутності немодифікованого БГА. В даному випадку можна говорити про найбільшу біосумісність серед всіх досліджуваних зразків. Зокрема, спостерігаються не лише округлі, а й добре розпластані клітини лінії СНО (рис. 5.9 *a*, рис. 5.9 *б*). При цьому, встановлено, що на самому зразкові клітини закріплюються краще ніж на поверхні чашки Петрі.

Так, на рис. 5.10 *a* показано знімок уламка зразка немодифікованого БГА на поверхні якого спостерігається скупчення клітин СНО. Те, що останні розташовуються безпосередно на матеріалі, а не на живильному середовищі підтверджується шляхом порівняння зображень, одержаного з



використанням люмінесцентної (рис. 5.10 *a*) та світлової мікроскопії (рис. 5.10 *б*) одного й того ж поля зору.

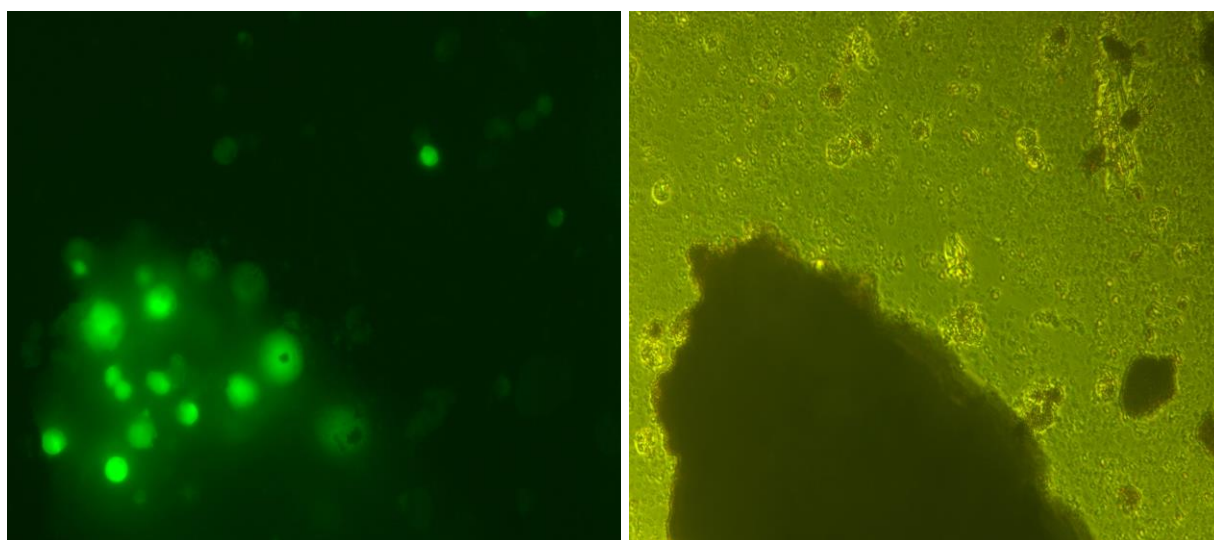


а)

б)

*a* – світлова мікроскопія; *б* – люмінесцентна мікроскопія

Рисунок 5.9 – Зображення росту культури клітин СНО в присутності не модифікованого БГА



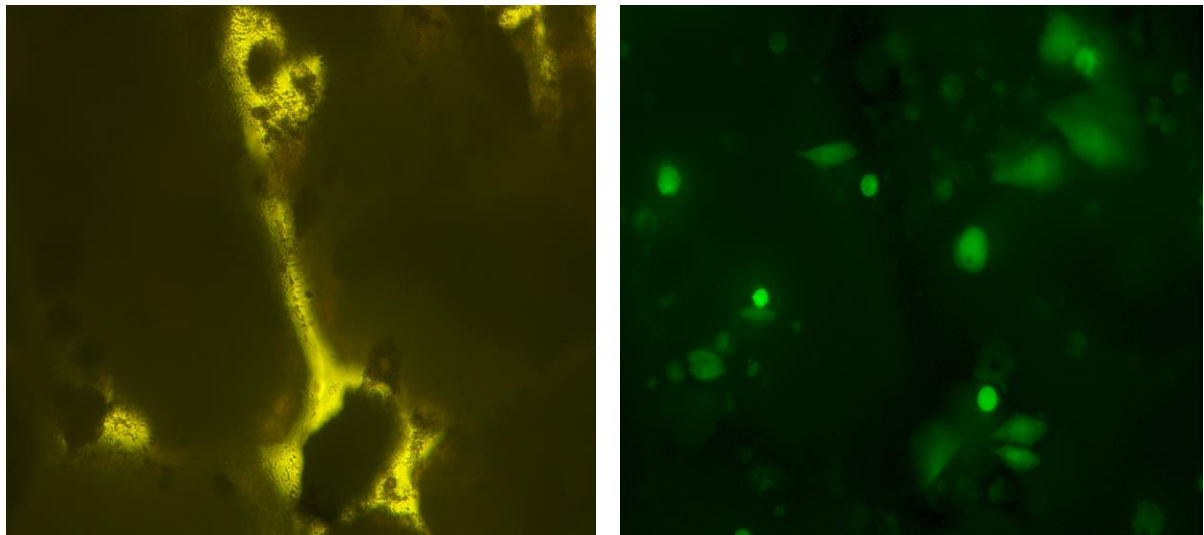
а)

б)

*a* – люмінесцентна мікроскопія; *б* – світлова мікроскопія

Рисунок 5.10 – Зображення росту культури клітин СНО на зразку немодифікованого БГА

В присутності зразка композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після низькотемпературної термообробки у вакуумі (рис. 5.11) спостерігаються живі клітини (хоча і не всі веретеноподібні як належало б), які навіть намагаються закріпитись безпосередньо на матеріалі, а не на поверхні чашки Петрі з живильним середовищем.



а)

б)

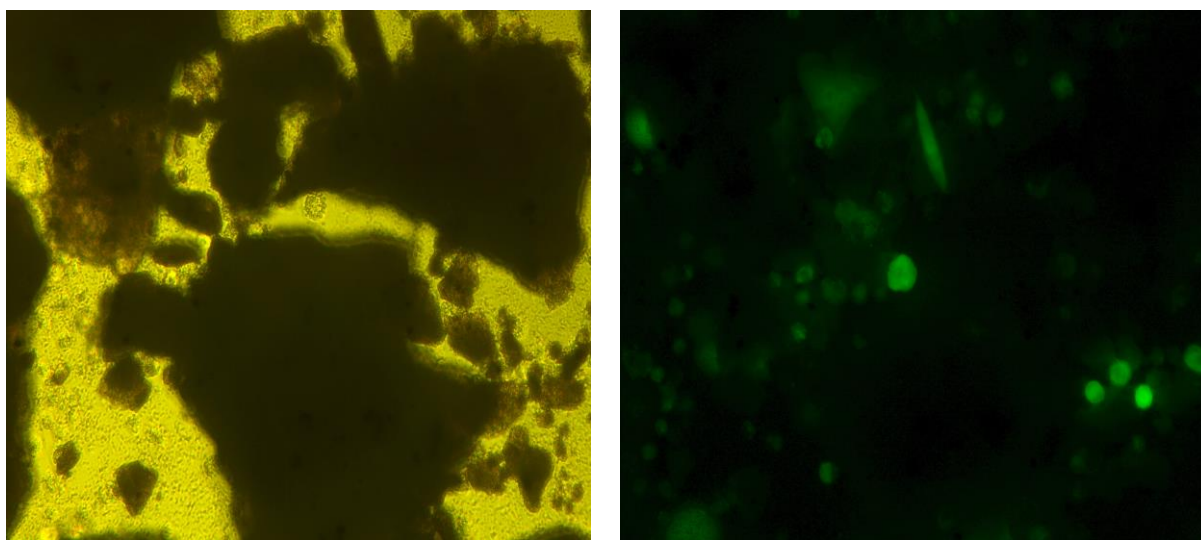
*a* – світлова мікроскопія; *б* – люмінесцентна мікроскопія

Рисунок 5.11 – 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 округлу форму, тобто зчеплення з поверхнею слабке. В нормі це означає, що клітина ділиться. Імовірно, так відбувається і в даному випадку. В той же час навколо великих уламків клітини живі та намагаються закріпитись (рис. 5.12).

Натомість в присутності ж зразків композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у вакуумі (рис. 5.13) та середовищі азоту клітини лінії СНО поведуть себе практично однаково:

безпосередньо на зразку майже нічого не прикріплюється, а от менші його частинки, імовірно, навіть пригнічують ріст клітин.

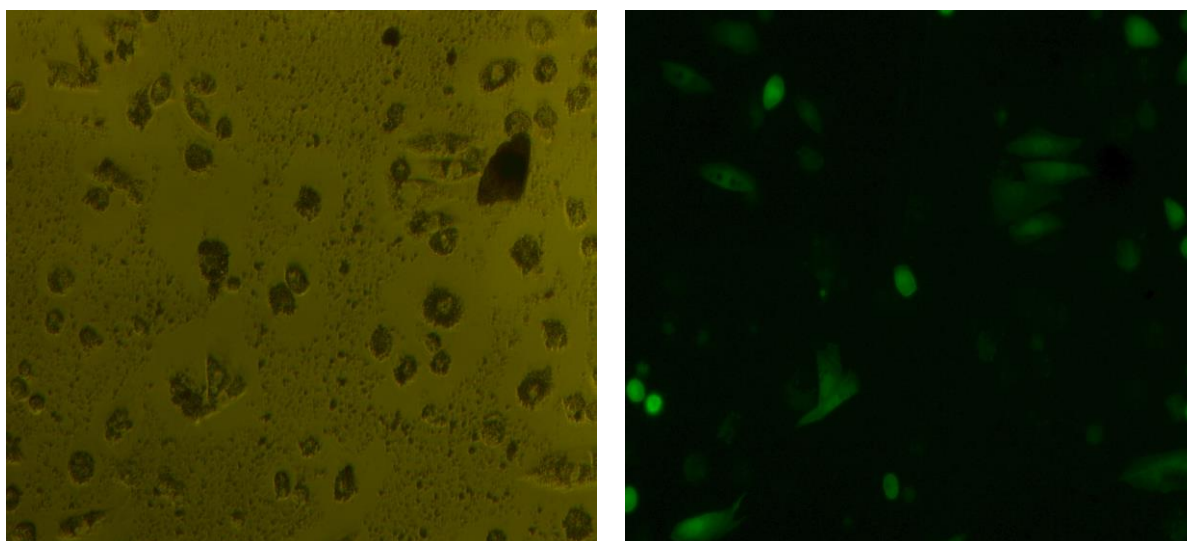


а)

б)

*a* – світлова мікроскопія; *б* – люмінесцентна мікроскопія

Рисунок 5.12 – Зображення росту культури клітин СНО на зразку композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки середовищі азоту



а)

б)

*a* – світлова мікроскопія; *б* – люмінесцентна мікроскопія

Рисунок 5.13 – Зображення росту культури клітин СНО на зразку композиційного матеріалу БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) після термообробки у вакуумі

Однак, деякі клітини все ж мають округлу форму (рис. 5.13 б), що означає слабке прикріплення до поверхні чашки Петрі.

Таким чином, за результатами дослідження впливу зразків композиційних матеріалів на ріст трансгенної лінії клітин СНО встановлено, що біосумісність немодифікованого БГА та зразків БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки у вакуумі та середовищі азоту перебуває практично на одному рівні. Натомість матеріали БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (комб.) незалежно від середовища термообробки пригнічують ріст клітин вказаної лінії.

### 5.3 Висновки до розділу

1. Визначено, що найбільш стабільні та високі результати при дослідженні поведінки порошків в експерименті *in vitro* в стаціонарних термостатичних умовах демонструють матеріали БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, одержані хімічним методом після термообробки у вакуумі та середовищі азоту. Менш стабільними є результати композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, одержаних комбінованим методом, після термічної обробки в аналогічних середовищах. Причиною цьому, 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 Fe<sup>2+</sup>/Fe<sup>3+</sup> переходить в модельний розчин за 1–5 діб. Однак, вміст вказаного мікроелементу за цей час у композитів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, отриманих хімічним методом, дещо нижчий порівняно з матеріалами, одержаними комбінованим методом, що в перспективі імплантації може мати менший вплив на довколишні клітини.

2. Показано, що 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. 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 гідроксиapatиту 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), 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 гідроксиapatиту та магнетиту ( $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), що полягає у введенні біогенного гідроксиapatиту 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 гідроксиapatиту.

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 порошків, отриманих комбінованим методом становить 71–81%. Це свідчить про заміщення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  на іони меншого радіусу, в даному випадку – Fe в кристалічній ґратці досліджуваних порошків. Встановлено, що оптимальним середовищем для термообробки матеріалів є вакуум, який сприяє заміщенню іонами Fe переважно позицій Ca2, що підтверджено відмінностями в розмірах кристалітів у напрямку вісі *c* відносно даної величини для немодифікованого біогенного гідроксиapatиту.

3. Встановлено, що хімічним методом одержання порошоків 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 порошоків) 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 порошоків 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Trimeche M. Biomaterials for bone regeneration: an overview / M. Trimeche // *Biomaterials and Tissue Technology*. – 2017. – V.1, No.2. – P. 1–4.
2. Haugen H. J. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? / H. J. Haugen, S. P. Lyngstadaas, F. Rossi, G. Perale // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2019. – V. 46 (Suppl. 21). – P. 92–102.
3. Закон України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» від 17.05.2018 р. (поточна редакція від 02.01.2020 р.) № 2427-VIII // *Відомості Верховної Ради України*. – 2018. – № 28. – С. 232.
4. Ключ Н. И. Газодетонационные биоактивные композитные покрытия для имплантатов / Н. И. Ключ, В. А. Дубок, В. П. Темченко [и др.] // *Наноразмерные системы и наноматериалы: исследования в Украине*; гл. ред. акад. А. Г. Наумовец. – К.: Академперіодика, 2014. – С. 419–424.
5. Wegener B. Development of a novel biodegradable porous iron-based implant for bone tissue replacement / B. Wegener, A. Sichler, S. Milz [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – No. 10. – P. 9141–9151.
6. Pinto P. O. Therapeutic Strategies for Bone Regeneration: The Importance of Biomaterials Testing in Adequate Animal Models / P. O. Pinto, L. M. Atayde, J. M. Campos [et al.] // *Advanced Composite Materials*. – New York: John Wiley & Sons, 2016. – P. 275–321.
7. *Biological Responses to Metal Implants*. New Hampshire, 2019. 149 P.
8. Nosenko V. Structure of Biocompatible Coatings Produced from Hydroxyapatite Nanoparticles by Detonation Spraying / V. Nosenko, N. Strutynska, I. Vorona [et al.] // *Nanoscale Research Letters*. – 2015. – No 10. – P. 464–471.
9. Dehghanghadikolaei A. Coating Techniques for Functional Enhancement of Metal Implants for Bone Replacement: A Review / A. Dehghanghadikolaei, B. Fotovvati // *Materials*. – 2019. – No. 12. – P. 1725–1748.

10. Pezzotti G. Bioceramics are not bioinert / G. Pezzotti // *Materials Today*. – 2017. – V. 20, No. 8. – P. 395–398.
11. Zivic F. Biomaterials in Clinical Practice /F. Zivic, S. Affatato [et al.] // *Bioactive Biomaterials: Potential for Application in Bone Regenerative Medicine* / J. Najdanovich, J. Rajkovic, S. Najman. – Springer International Publishing, 2017. P. 333–360.
12. Уварова І. В. Наноматеріали медичного призначення / І.В. Уварова, П.П. Горбик, С.В. Горобець [та ін.]. – К. : Наук. Думка, 2014. – 416 с.
13. Eliaz N. Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of their History, Structure, Properties, Coating Technologies and Biomedical Applications / N. Eliaz, N. Metoki // *Materials*. – 2017. – No. 10. – P. 334–438.
14. Von Euw S. Bone mineral: new insights into its chemical composition /S. Von Euw, Yan Wang, G. Laurent [et al.]// *Scientific Reports*. – 2019. – No. 9. – P. 8456–8467.
15. Іванченко Л. Остеоапатит керамічний / Л. Іванченко. – К.: ТОВ «Фірма «ЕСЕ», 2014. – 132 с.
16. Kendall J. B. Biomaterials Research Advances / J. B. Kendall // *Nanocrystalline Apatite-based Biomaterials: Synthesis, Processing and Characterization* / D. Eichert, C. Drouet, H. Sfihi [et al.]. – New York: Nova Publishers, 2007. – Chapter 5. – P. 93–145.
17. Данильченко С. Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения (обзор) / С. Н. Данильченко // *Вісник Сумського державного університету (Вісник СумДУ)*. – Серія: Фізика, математика, механіка. – 2007. – №2. – С. 33–59.
18. Kay M. I. Crystal structure of hydroxyapatite / M. I. Kay, R. A. Young, A. S. Posner // *Nature*. – 1964. – Vol. 204. – P. 1050 – 1052.
19. Kurgan N. Morphology and electronic structure of nanoscale powders of calcium hydroxyapatite / N. Kurgan, V. Karbivskyy, V. Kasyanenko // *Nanoscale Research Letters*. – 2015. – No 10. – P. 41–46.

20. Kolmas J. Synthetic hydroxyapatite in pharmaceutical applications /J. Kolmas, S. Krukowski, A. Lascus, M. Jurkitewicz// *Ceramics International*. – 2016. – No. 42. – P. 2472–2487.
21. Raina D. B. Synthetic hydroxyapatite: a recruiting platform for biologically active molecules / D. B. Raina, Yang Liu, H. Isaksson [et al.] // *Acta Orthopaedica*. – 2019. – V. 91, No. 2. – P. 126–132.
22. Buitrago-Vásquez M. Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite nanorods using a fruit extract template / M. Buitrago-Vásquez, C. P. Ossa-Orozco // *DYNA*. – 2017. – V. 85, No. 204. – P. 283–288.
23. Королёва М. Ю. Синтез наночастиц гидроксиапатита методом контролируемого осаждения в водной фазе / *Журнал неорганической химии* – 2016. – Т. 61, №6. – С. 710–716.
24. Patent US 8,815,328 B2. Hydroxyapatite with controllable size and morphology / R. E. Riman, A. Burukhin, E. Zlotnikov, D. Haders; assignee – Rutgers (The State University of New Jersey). – No. 13/504,143; PCT Filed– Oct. 26, 2010; PCT Pub. Date –May 5, 2011.
25. Затовський І. Мікрохвильовий синтез карбонат-вмісних гідроксиапатитів типу В / І. Затовський, Н. Городилова, М. Слободяник // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка*. – Серія: Хімія. – 2010. – № 48. – С. 5–7.
26. Peon E. Preparation and Characterization of Porous Blocks of Synthetic Hydroxyapatite / E. Peon, G. Fuentes, J. A. Delgado [et. Al.] // *Latin American Applied Research*. – 2004. – No 34. – P. 225–228.
27. Дубок В. А. Новые наноструктурированные биоактивные керамики, композиты и имплантаты из них / В. А. Дубок, А. В. Шинкарук, В. В. Кищук [и др.] // *Наноразмерные системы и наноматериалы: исследования в Украине*; гл. ред. акад. А. Г. Наумовец. – К.: Академперіодика, 2014. – С. 558–568.
28. Mishra A. Study of Mechanical and Tribological Properties of Nanomica Dispersed Hydroxyapatite Based Composites for Biomedical

Applications / A. Mishra, N. Khobragade, K. Sikdar [et al.] // *Advances in Materials Science and Engineering*. – 2017. – Article ID 9814624. – P. 1–9.

29. Семеняк С. А. Клініко-морфологічна характеристика використання остеотропних матеріалів для заміщення кісткових дефектів у тварин / С. А. Семеняк, М. В. Рубленко, В. Б. Дудка, Н. В. Ульянович // *Ветеринарна медицина*. – 2015. – №100. – С. 157–161.

30. Князев А. В. Исследование наноразмерного гидроксиапатита на модели *in vitro* / А. В. Князев, Е. Н. Буланов, Д. Я. Алейник [и др.] // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. – 2012. – № 5 (1). – С. 88–94.

31. Ferero Sossa P.A. Comparative study between natural and synthetic Hydroxyapatite: structural, morphological and bioactivity properties / P. A. Ferero Sossa, B. Segura Giraldo, B. C. Galviz Garcial [et al.] // *Revista Materia*. – 2018. – V. 23, No. 4. – P. 1–17.

32. Salma-Ancane K. Effect of biogenic and synthetic starting materials on the structure of hydroxyapatite bioceramics / K. Salma-Ancane, L. Stipniece, Z. Irbe // *Ceramics International*. – 2016. – Vol. 42, No. 8. – P. 9504–9510.

33. Oladele I. O. Non-synthetic sources for the development of hydroxyapatite / I. O. Oladele, O. G. Agbabiaka, O. G. Olasunkanmi [et al.] // *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering*. – 2018. – V. 5, I. 2. – P. 92–99.

34. Mohd Pu'ad N. A. S. Syntheses of hydroxyapatite from natural sources / N. A. S. Mohd Pu'ad, P. Koshy, H. Z. Abdullah [et al.] // *Heliyon*. – 2019. – V. 5, No. 5. – e01588.

35. Шашкина Г. А. Гидроксиапатит биогенный – аналог минеральной части костной ткани / Г. А. Шашкина, В. Ф. Сорец // *Медицина экстремальных ситуаций*. – 2017. – № 1 (59). – С. 101–104.

36. Патент Российской Федерации 2168998, МПК А61К35/32, А61L27/00. Способ получения аллогенного гидроксилапатита / Л. Т. Волова, В. Г. Подковкин; заявители и патентообладатели Л. Т. Волова, В. Г.

Подковкин. – № 2000103451/14; заявл. 14.02.2000; опубл. 20.06.2001, Бюл. № 6.

37. Elkayar A. Properties of Hydroxyapatite from Bovine Teeth / A. Elkayar, Ye. Elshazly, M. Assaad // *Bone and Tissue Regeneration Insights*. – 2009. – No. 2. – P. 31–36.

38. Venkatesan J. Isolation and Characterization of Nano-Hydroxyapatite from Salmon Fish Bone / J. Venkatesan, B. Lowe, P. Manivasagan et. Al. // *Materials*. – 2015. – No. 8. – P. 5426–5439.

39. Akram M. Extracting hydroxyapatite and its precursors from natural resources / M. Akram, R. Ahmed, I. Shakir [et. Al.] // *Journal of materials science*. – 2014. – V. 49, No. 4. – P. 1461 – 1475.

40. Wu T. Icaritin, a novel plant-derived osteoinductive agent, enhances the osteogenic differentiation of human bone marrow and human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells / T. Wu, T. Shu, L. Kang [et. Al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2017. – V. 39, No. 4. – P. 984–992.

41. Ripamonti U. The induction of bone formation by coral-derived calcium carbonate/hydroxyapatite constructs / U. Ripamonti, J. Crooks, L. Khoali, L. Roden // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 30. – P. 1428–1439.

42. Felicio-Fernandes G. Calcium Phosphate biomaterials from Marine Algae. Hydrothermal Synthesis and Characterization / G. Felicio-Fernandes, M. C. M. Laranjeira // *QuimicaNova*. – 2000. – Vol. 23, No. 4. – P. 441–446.

43. Walsh P. J. Low-pressure synthesis and characterization of hydroxyapatite derived from mineralise red algae / P. J. Walsh, F. J. Buchaman, M. Dring [et al.] // *Chemical Engineering Journal*. – 2008. – Vol. 137. – P. 173–179.

44. Teymouri A. Hydroxyapatite and dittmarite precipitation from algae hydrolysate / A. Teymouri, B. J. Stuart, S. Kumar // *Algal Research*. – 2018. – V. 29. – P. 202–211.

45. Wu S.-C. Synthesis of hydroxyapatite from eggshell powder through ball milling and heat treatment / S.-C. Wu, H.-Ch. Hsu, Sh.-K. Hsu [et al.] // *Journal of Asian Ceramic Societies*. – 2016. – V. 4, I. 1. – P. 85–90.

46. Zhou H. Preparation of Chinese mystery snail shells derived hydroxyapatite with different morphology using condensed phosphate sources / H. Zhou, M. Yang, M. Zhang [et. Al.] // *Ceramics International*. – 2016. – Vol. 42, No. 15. – P. 16671–16676.

47. Charlena K. Synthesis of Hydroxyapatite from Rice Fields Snail Shell (*Bellamya javanica*) through Wet Method and Pore Modification Using Chitosan / K. Charlena, I. R. Suparto, D. K. Putri // *Procedia Chemistry*. – 2015. – No. 17. – P. 27–35.

48. Terasaka S. Ability of Hydroxyapatite Synthesized from Waste Oyster Shells to Remove Fluoride Ions / S. Terasaka, M. Kamitakahara, T. Yokoi [et. Al.] // *Materials Transactions*. – 2015. – Vol. 56, No. 9. – P. 1509–1512.

49. Hasan Mahmud Md. Chemical Characteristics of Hydroxyapatite from Oyster Shell by Thermo-Chemical Process / Md. Hasan Mahmud, K. Abdus Salam, M. A. Gafur [et. Al.] // *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. – 2015. – Vol. 4, I. 7. – P. 5039–5047.

50. Singh A. Hydroxyapatite, a biomaterial: Its chemical synthesis, characterization and study of biocompatibility prepared from shell of garden snail, *Helix aspersa* / A. Singh // *Bulletin of Materials Science*. – 2012. – Vol. 35, No. 6. – P. 1031–1038.

51. Gergely G. Preparation and characterization of hydroxyapatite from eggshell / G. Gergely, F. Weber, I. Lukacs [et al.] // *Ceramics International*. – 2010. – Vol. 36, Iss. 2. – P. 803–806.

52. Florea D. A. Hydroxyapatite Particles—Directing the Cellular Activity in Bone Regeneration Processes: An Up-To-Date Review / D. A. Florea, C. Chircov, A. M. Grumezescu // *Applied Science*. – 2020. – No. 10. – P. 3483–3495.

53. Overgaard S. Calcium phosphate coating for fixation of bone implants: Evaluated mechanically and histologically by stereological methods / S. Overgaard // *Acta Orthopaedica*. – 2009. – I. 76, No. 6. – P. 1–74.

54. Gao C. Bone biomaterials and interactions with stem cells / C. Gao, Sh. Peng, P. Feng, C. Shuai // *Bone Research*. –2017. – V. 5. – e17059.
55. Dorozhkin S. V. Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics / S. V. Dorozhkin // *Materials*. – 2013. – No. 6. – P. 3840–3942.
56. Байтус Н. А. Синтетические остеопластические препараты на основе гидроксиапатита в стоматологии / Н. А. Байтус // *Вестник Витебского государственного медицинского университета (Вестник ВГМУ)*. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 29–34.
57. Дубок В. А. Сучасний ринок біоактивних керамічних матеріалів і перспективи його розвитку / В. А. Дубок, В. В. Лашнева, О. В. Шинкарук [та н.] // *Вісник Українського матеріалознавчого товариства*. – 2017. – Т. 10, №1. – С. 73–80.
58. Patent 2494751, Ros. Federacija, MPK A61K, A61L, B82B. Method of production of biological hydroxyapatite / Ja. A. Kamenchyk, T. V. Druzhinina. – No. 2012118514/15; zajavl. 28.04.2012; opubl. 10.10.2013, Bul. No. 28.
59. Патент України 61938, МПК А61К35/32,33/00,6/02, А61Р19/00. Гідроксиапатит і спосіб його одержання (варіанти) / Е. П. Подрушняк, Л. А. Іванченко, В. Л. Іванченко, Н. Д. Пінчук; заявники та патентовласники Е. П. Подрушняк, Л. А. Іванченко, В. Л. Іванченко. – № 99095233; заявл. 21.09.1999; опубл. 15.12.2003, Бюл. № 12.
60. Geschwind M. D. Prion Diseases / M. D. Geschwind // *Continuum*. – 2015. – V. 21. – P. 1612–1638.
61. Maas M. The contribution of rheology for designing hydroxyapatite biomaterials / M. Maas, U. Hess, K. Rezwan // *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. – 2014. – No 19. – P. 585–593.
62. Denry I. Design and characterization of calcium phosphate ceramic scaffolds for bone tissue engineering / I. Denry, L. T. Kuhn // *Dental Materials*. – 2016. – No 32. – P. 43–53.

63. Tovstonoh H. Effect of microwave sintering temperature on structure and properties of bioceramics based on biogenic hydroxyapatite / H. Tovstonoh, O. Sych, V. Skorokhod // *Functional Materials*. – 2014. – No. 4. – P. 487–491.

64. Писарева Е. В. Влияние аллогенного гидроксиапатита на метаболизм костной ткани / Е. В. Писарева, М. Ю. Власов, О. В. Грибкова [и др.] // *Вестник Самарского государственного университета (Вестник СамГУ)*. – Естественная серия. – 2007. – № 8 (58). – С. 191–197.

65. Дружинина Т. В. Качественная и количественная оценка остеорегенерации при применении гидроксиапатита в хирургической практике / Т. В. Дружинина, Я. А. Каменчук, К. В. Трофимов [и др.] // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН)*. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 18–22.

66. Бур'янов О. А. Порівняльна характеристика гідроксиапатиту і біокомпозиту – матеріалів для заміщення дефекту кістки після видалення пухлини / О. А. Бур'янов, В. В. Проценко // *Літопис травматології та ортопедії*. – 2014. – № 1-2. – С. 50–56.

67. Голощапов Д. Л. Получение и некоторые физико-химические свойства биогенного нанокристаллического гидроксиапатита: автореф. Дис. На соиск. Науч. Степени кандид. Техн. Наук: спец. 01.04.07 – Физика конденсированного состояния / Д. Л. Голощапов. – Воронеж, 2013. – 16 с.

68. Кузнецова Д. С. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор) / Д. С. Кузнецова, П. С. Тимашев, В. Н. Баграташвили [и др.] // *Современные технологии в медицине*. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 201–212.

69. Prodan A. M. Silver-Doped Hydroxyapatite Thin Layers Obtained by Sol-Gel Spin Coating Procedure / A. M. Prodan, S. L. Iconaru, M. V. Predoi [et al.] // *Coatings*. – 2020. – No. 10. – P. 1–14.



70. Sobczak-Kupiec A. Hydroxyapatite/Silver Nanoparticles Powders as Antimicrobial Agent for Bone Replacements / A. Sobczak-Kupiec, D. Malina, R. Kijkowska [et al.] // *Croatia Croatia Acta*. – 2019. – V. 92, No. 1. – P. 59–68.

71. Куда О. А. Структура та властивості модифікованої міддю кераміки на основі біогенного гідроксиапатиту медичного призначення / О. А. Куда, **О. М. Отиченко**, О. Є. Сич // Міжвузівський збірник «НАУКОВІ НОТАТКИ». – 2019. - №68. – С. 62–67.

72. Simon A. T. Copper Nanocluster-Doped Luminescent Hydroxyapatite Nanoparticles for Antibacterial and Antibiofilm Applications / A. T. Simon, D. Dutta, A. Chattopadhyay, S. Ghosh // *ACS Omega*. – 2019. – V. 4, No. 3. – P. 4697–4706.

73. Predoi D. Evaluation of Antibacterial Activity of Zinc-Doped Hydroxyapatite Colloids and Dispersion Stability Using Ultrasound / D. Predoi, S. L. Iconaru, M. V. Predoi [et al.] // *Nanomaterials (Based)*. – 2019. – V. 9, No. 4. – P. 515–537.

74. Mardziah C. M. Effect of zinc ions on the structural characteristics of hydroxyapatite bioceramics / C. M. Mardziah, S. Ramesh, M. F. Abdul Wahid [et al.] // *Ceramics International*. – 2020. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.02.192>].

75. He L. Selenium-substituted hydroxyapatite particles with regulated microstructures for osteogenic differentiation and anti-tumor effects / L. He, H. Li, X. Chen [et al.] // *Ceramics International*. – 2019. – V. 45, I. 11. – P. 13787–13798.

76. Aksakal B. Synthesizing selenium- and silver-substituted hydroxyapatite-based bone grafts and their effects on antibacterial efficiency and cell viability / B. Aksakal, M. Demirel, Z. A. Sinirlioglu // *Biomedical Engineering*. – 2018. – V. 63, I. 3. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: <https://doi.org/10.1515/bmt-2017-0230>].

77. Kim J. M. Bone Regeneration of Hydroxyapatite/Alumina Bilayered Scaffold with 3 mm Passage-Like Medullary Canal in Canine Tibia Model / J. M.

Kim, J. S. Son, S. S. Kang [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – P. 1–6. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/235108>].

78. Kandori K. Synthesis and Characterization of Mn-doped Calcium Hydroxyapatite Particles / K. Kazuhiko, Yu. Yamaguchi // *Phosphorus Research Bulletin*. – 2017. – V. 33. – P. 26–34.

79. Szurkowska K. Dual Doping of Silicon and Manganese in Hydroxyapatites: Physicochemical Properties and Preliminary Biological Studies / K. Szurkowska, A. Drobniowska, J. Kolmas // *Materials (Basel)*. – 2019. – I. 12, No. 16. – P. 2566–2580.

80. Tavafoghi M. Silicon-doped hydroxyapatite prepared by a thermal technique for hard tissue engineering applications / M. Tavafoghi, J. M.. Kinsella, C. G. Gamys, M. Gosselin, Ya. F. Gao // *Ceramics International*. – 2018. – V. 44, No. 15. – P. 17612–17622.

81. Bajić M. P. Direct pulp capping with novel nanostructural materials based on calcium silicate systems and hydroxyapatite / M. P. Bajic, V. Petrović, V. O. Galić [et al.] // *Serbian Dental Journal*. – 2016. – Vol. 63, No. 4. – P. 183–188.

82. Karbivskyy V. L. Isomorphic modification of calcium hydroxyapatite by strontium / V. L. Karbivskyy, N. A. Kurgan // *Functional Materials*. – 2016. – Vol. 23, No. 1. – P. 15–20.

83. De Bonis A. Pulsed laser deposition temperature effects on strontium-substituted hydroxyapatite thin films for biomedical implants / A. De Bonis, V. Uskoković, K. Barbaro [et al.] // *Cell Biology and Toxicology*. – 2020. – V. 36. – P. 537–551.

84. Яновская А. А. Структурированные материалы на основе гидроксиапатита и желатина для биомедицинского применения / А. А. Яновская, В. Н. Кузнецов, А. С. Станиславов [и др.] // *Хімія, фізика та технологія поверхні*. – 2015. – Т. 6, № 4. – С. 535–544.

85. Cai Yu. Multifunctional nano-hydroxyapatite and alginate/gelatin based sticky gel composites for potential bone regeneration / Yu. Cai, J. Yu, S. C.

Kundu, J. Yao // *Materials Chemistry and Physics*. – 2016. – No. 181. – P. 227–233.

86. Farzin L. Separation and preconcentration of riboflavin from human plasma using polythionine coated magnetite/hydroxyapatite nanocomposite prior to analysis by surfactant-enhanced fluorimetry / L. Farzin, M. Shamsipur // *Spectrochimica Acta. –Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2017. – No 184. – P. 109–118.

87. Baino F. Glass-based coatings on biomedical implants: a state-of-the-art review / F. Baino, E. Verné // *Biomed. Glasses*. – 2017. – No. 3. – P. 1–17.

88. Pinchuk N. *In vitro* of Bioactive Glass-Ceramic Composites Based on Biogenic Hydroxyapatite or Synthetic Calcium Phosphates / N. Pinchuk, O. Parkhomey, O. Sych // *Nanoscale Research Letter*. – 2017. – No. 12. – P. 111–119.

89. Li Q. Investigations into the Biocompatibility of Nanohydroxyapatite Coated Magnetic Nanoparticles under Magnetic Situation / Q. Li, G. Zhou, T. Wang [et al.] // *Journal of Nanomaterials*. – 2015. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/835604>].

90. Rau J. V. Fe-Doped Hydroxyapatite Coatings for Orthopedic and Dental Implant Applications / J. V. Rau, I. Cacciotti, A. De Bonis [et al.] // *Applied Surface Science*. – 2014. – No. 307. – P. 301–308.

91. Faraji M. Magnetic nanoparticles: synthesis, stabilization, functionalization, characterization, and applications / M. Faraji, Y. Yamini, M. Rezaee // *Journal of the Iranian Chemical Society (JICS)*. – 2010. – Vol. 7, No. 1. – P. 1–37.

92. Важнича О. М. Фармакологічні властивості наночастинок магнетиту / О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна, Є. В. Мокляк // *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 291–296.

93. Лавриненко Е. Н. Биосовместимые наноккомпозиты на основе магнетита и благородных металлов / Е. Н. Лавриненко, Г. А. Долинский, В. А. Прокопенко // *Наноразмерные системы и наноматериалы: исследования в*

Україне; гл. ред. акад. А. Г. Наумовец. – К.: Академперіодика, 2014. – С. 589–594.

94. Akbarzadeh A. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine / A. Akbarzadeh, M. Samiei, S. Davaran // *Nanoscale Research Letters*. – 2012. – No. 7. – P. 144–157.

95. Xu Ch. The Synthesis of Size-Adjustable Superparamagnetism  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Hollow Microspheres / Ch. Xu, X. Lu, H. Dai // *Nanoscale Research Letters*. – 2017. – No 12. – P. 234–238.

96. Su C. Environmental implications and applications of engineered nanoscale magnetite and its hybrid nanocomposites: A review of recent literature / C. Su // *Journal of Hazardous Materials*. – 2017. – No 322. – P. 48–84.

97. Ramimoghadam D. Stable monodisperse nanomagnetic colloidal suspensions: An overview / D. Ramimoghadam, S. Bagheri, S. B. Abd Hamid // *Colloids and Surfaces. – B: Biointerfaces*. – 2015. – No. 133. – P. 388–411.

98. Unni M. Thermal Decomposition Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles with Diminished Magnetic Dead Layer by Controlled Addition of Oxygen / M. Unni, A. M. Uhl, Sh. Savliwala [et al.] // *ACS Nano*. – 2017. – V. 11, No. 2. – P. 2284–2303.

99. Kostyukova D. Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles Using Isobutanol / D. Kostyukova, Y. H. Chang // *Journal of Nanomaterials*. – 2016. – P. 1–9. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: DOI: 10.1155/2016/4982675].

100. Jamshidian M. Solvothermal synthesis and characterization of magnetic  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticle by different sodium salt sources / M. Jamshidian, A. S. Shirani, G. H. Alahyarizadeh // *Materials Science-Poland*. – 2017. – Vol. 35, No. 1. – P. 50–57.

101. Kloster G. A. Composite films based on chitosan and nanomagnetite / G. A. Kloster, N. E. Markovich, M. A. Mosiewicki // *European Polymer Journal*. – 2015. – No 66. – P. 386–396.

102. Верескун Р. В. Ріст, будова та формоутворення кісток скелету при імплантації до великогомілкової кістки гідроксилапатиту, насиченого

залізом у різних концентраціях: автореф. Дис. На здобуття наук. Ступеня канд. Мед. Наук: спец. 14.03.01 – Нормальна анатомія / Р. В. Верескун. – Луганськ, 2014. – 20 с.

103. Gorobets S. V. Function of biogenic magnetic nanoparticles in organisms / S. V. Gorobets, O. Yu. Gorobets // *Function Materials*. – 2012. – Vol. 19, No. 1. – P. 18–26.

104. Gorobets S. V. Biogenic magnetic nanoparticles in lung, heart and liver / S. V. Gorobets, O. Yu. Gorobets, O. V. Medviediev [et al.] // *Functional Materials*. – 2017. – No 3. – P. 405–408.

105. Gorobets S. V. Potential producers of biogenic magnetic nanoparticles among disease-producing microorganisms of the brain / S. V. Gorobets, O. Yu. Gorobets, Y. A. Darmenko // *Functional Materials*. – 2017. – No 3. – P. 400–404.

106. Керимкулова Н. В. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань / Н. В. Керимкулова, И. Ю. Торшин, О. А. Громова [и др.] // *Репродуктивная эндокринология*. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 101–110.

107. Дорошенко А. М. Магнітні наночастинки: властивості і біомедичне застосування / А. М. Дорошенко, І. С. Чекман // *Український медичний часопис*. – 2014. – Т. 4, № 102. – С. 10–13.

108. Nudelman H. Understanding the Biomineralization Role of Magnetite-Interacting Components (MICs) From Magnetotactic Bacteria / H. Nudelman, Yi-Z. Lee, Yi-Lin Hung [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – No. 9. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02480>].

109. Lunnoo T. Capture Efficiency of Biocompatible Magnetic Nanoparticles in Arterial Flow: A Computer Simulation for Magnetic Drug Targeting / T. Lunnoo, T. Puangmali // *Nanoscale Research Letters*. – 2015. – No 10. – P. 426–434.

110. Buzea C. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity / C. Buzea, I. I. P. Blandino, K. Robbie // *Biointerphases*. – 2007. – Vol. 2, No. 4. – P. MR17–MR71.

111. Yiannikourides A. A Shot Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders / A. Yiannikourides, G. O. Latunde-Dada // *Medicines*. – 2019. – V. 6, No. 85. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/medicines6030085> ].

112. Lesiak B. Functionalized with Biocompatible Adsorbed Molecules / B. Lesiak, N. Rangam, O. Jiricek [et al.] // *Frontiers in Chemistry*. – 2019. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00642>].

113. Ismail R.A. Antibacterial activity of magnetic iron oxide nanoparticles synthesized by laser ablation in liquid / R.A. Ismail, G.M. Sulaiman, S.A. Abdulrahman, T.R. Marzoog // *Materials Science and Engineering: C*. – 2015. – V. 53. – P. 286–297.

114. Костюхин Е.М. Микроволновой синтез наноразмерных частиц железосодержащих оксидов и их физико-химические и каталитические свойства: дис. На соиск. Уч. Ст. канд. Техн. Наук: 2020 / Костюхин Егор Максимович. – Москва, 2020. – 123 с.

115. Shah S. T. Surface Functionalization of Iron Oxide Nanoparticles with Gallic Acid as Potential Antioxidant and Antimicrobial Agent / S. T. Shah, W. A. Yehye, O. Saad [et al.] // *Nanomaterials (Basel)*. – 2017. – V. 7, No. 10. – P. 306–323.

116. Александров О. В. Синтез и исследование кинетики растворения магнетита в модельных средах / О. В. Александров, И. В. Цихановская, З. В. Барсова // *Технология органических и неорганических веществ*. – 2015. – Т. 25, №5/7. – С. 31–32.

117. Чекман І. С. Клініко-фармакологічні властивості наночастинок заліза / І. С. Чекман, А. М. Дорошенко // *Український медичний часопис*. – 2010. – № 3 (77). – С. 44–50.

118. Mondal S. Magnetic Hydroxyapatite: a promising multifunctional platform for nanomedicine application / S. Mondal, P. Manivasagan, S. Bharathiraja [et. Al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2017. – No. 12. – P. 8389–8410.

119. Филатов С. А. Допированные и декорированные углеродные наноматериалы для систем накопления энергии / С. А. Филатов, Г. С. Кучинский, Дж. М. Лале, О. С. Филатова // IV-я Междунар. Науч. Конф. «Наноразмерные системы: строение, свойства, технологии» (НАНСИС–2012, Киев, 19–22 нояб. 2012 г.): тезисы докл. – К., 2012. – С. 48.

120. Trandafir D.-L. Structural characterization of nanostructured hydroxyapatite-iron oxide composites / D.-L. Trandafir, C. Mirestean, R.V.F. Turcu [et. Al.] // *Ceramics International*. – 2014. – Vol. 40. – P. 11071–11078.

121. Gu L. Mesoporous Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/hydroxyapatite composite for targeted drug delivery / L. Gu, X. He, Z. Wu // *Materials Research Bulletin*. – 2014. – No. 59. – P. 65–68.

122. Takai Z. I. Preparation and Characterization of Magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) nanoparticles By Sol-Gel Method / Z. I. Takai, M.K. Mustafa, S. Asman, K. A. Sekak // *International Journal of Nanoelectronics and Materials*. – 2019. – V. 12, No. 1. – P. 37–46.

123. Peigneux A. Tuning properties of biomimetic magnetic nanoparticles by combining magnetosome associated proteins / A. Peigneux, Y. Jabalera, M-A. Fernández Vivas [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – No. 9. – P. 1–11.

124. Rashid H. Synthesis and Characterization of magnetite nano particles with high selectivity using in-situ precipitation method / H. Rashid, M. A. Mansoor, B. Haider [et al.] // *Separation Science and Technology*. – 2020. – V. 55, I. 6. – P. 1207–1215.

125. Wardanil R. K. Synthesis and Characterization of Nanoparticle Magnetite for Biomedical Application / R. K. Wardani, K. Dahlan, S. T. Wahyudil, S. G. Sukaryo // *The 2<sup>nd</sup> International Conference on Science, Mathematics,*

Environment, and Education (December, 18, 2019): AIP Conf. Proc. 2194. – 2019. – P. 020137-1–020137-5.

126. Bui T. Q. Surface-protective assistance of ultrasound in synthesis of superparamagnetic magnetite nanoparticles and in preparation of mono-core magnetite-silica nanocomposites / T. Q. Bui, H. T. My Ngo, H. T. Tran // Journal of Science: Advanced Materials and Devices. – 2018. – V. 3, I. 3. – P. 323–330.

127. Donadel K. Preparation and characterization of hydroxyapatite-coated iron oxide particles by spray-drying technique / K. Donadel, M. D. V. Felisberto, M. C. M. Laranjeira // Anais da Academia Brasileira de Ciencias (Annals of the Brazilian Academy of Sciences). – 2009. – Vol. 89, No. 2. – P. 179–186.

128. Campos E. A. Synthesis, Characterization and Applications of Iron Oxide Nanoparticles – a Short Review / E. A. Campos, D. V. B. Stockler Pinto, J. I. S. de Oliveira [et al.] // Journal of Aerospace Technology and Management. – V. 7, No. 3. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: <https://doi.org/10.5028/jatm.v7i3.471>].

129. **Отиченко О. М.** Вплив фазового складу та дисперсності фаз на біохімічні властивості легованого наномагнетитом біогенного гідроксиапатиту / **О. М. Отиченко**, О. Р. Пархомей, І. В. Уварова // Наноструктурное материаловедение. – 2015. – №1. – С. 86–92.

130. Iwasaki T. Mechanochemical Synthesis of Magnetite/Hydroxyapatite Nanocomposites for Hyperthermia / T. Iwasaki // Materials Science – Advanced Topics. – 2017. – P. 175–194. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.57725/54344>].

131. Sprio S. Porous Hydroxyapatite-Magnetite composites as carriers for guided bone regeneration / S. Sprio, S. Panseri, A. Adamiano [et. Al.] // Frontiers in Nanoscience and Nanotechnology. – 2017. – Vol. 3, No. 1. – P. 1–9.

132. He J. A magnetic hydroxyapatite composite scaffold-based magnetic therapy for bone repair: an experimental study in *canis lupus familiaris* / J. He, H. Hu, X. Zeng [et. Al.] // Regenerative Biomaterials. – 2017. – P. 97–103. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1093/rb/rbw039>].



133. Zheng X. B. Magnetic responsive hydroxyapatite composite scaffolds construction for bone defect reparation / X. B. Zheng, H. Hu, L. Q. Xie [et. Al.] // International Journal of Nanomedicine. – 2012. – No. 7. – P. 3365–3378.

134. Kook Y. Ji. Osteogenesis evaluation of duck's feet-derived collagen/hydroxyapatite sponges immersed in dexamethasone / Y. Ji. Kook, D. H. Lee, J. E. Song [et al.] // Biomaterials Research. – 2017. – Vol. 21. – P. 2–8.

135. Привольнев В. В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани / В. В. Привольнев, А. В. Родин, Е. В. Каракулина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2012. – Т. 14, №2. – С. 118–131.

136. Tsourvakas S. Local Antibiotic Therapy in the Treatment of Bone and Soft Tissue Infections / S. Tsourvakas // Selected Topics in Plastic Reconstructive Surgery; ed. By S. Danilla. – InTech, 2012. – Chapter 2. – P. 17–44.

137. Masters E. A. Evolving concept in bone infections: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteomyelitis”, “the immune proteome” and “local antibiotic therapy” / E. A. Masters, R. P. Trombetta, K. L. de Mesy Bentley [et al.] // Bone Research. – 2019. – No. 7. – [Ел. Ресурс. Режим доступу: <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0061-z>].

138. Лазарев Є. В. Чутливість до антибіотиків та лікувальних препаратів бактеріофагів плівко-утворюючих та неплівкоутворюючих штамів золотистого стафілокока / Є. В. Лазарев, Є. С. Воробей, О. С. Воронкова // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. – Т.2, №3. – С. 275–278.

139. Soundrapandian C. Organic-inorganic composites for bone drug delivery / C. Soundrapandian, B. Sa, S. Datta // AAPS PharmSciTech. – 2009. – No. 10. – P. 1158–1171.

140. Ouedraogo M. Monoolein-water liquid crystalline gels of gentamicin as bioresorbable implants for the local treatment of chronic osteomyelitis: *in vitro* characterization / M. Ouedraogo, R. Semde, I. T. Some [et. Al.] // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2008. – No. 34. – P. 753–760.

141. Палій В. Г. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань / В. Г. Палій, В. В. Сухляк, Д. В. Палій [та ін.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2014. – №22. – С. 44–47.

142. Ватанская И. Ю. Антибиотикорезистентность (обзор литературы) / И. Ю. Ватанская // *Хірургія Донбасу*. – 2012. – Т. 1, №2. – С. 73–81.

143. Афонин Д. Н. Антибиотикорезистентность в повседневной практике / Д. Н. Афонин, И. И. Зелёный, В. Н. Ходырев [и др.] // *Хірургія Донбасу*. – 2013. – Т. 3, №1. – С. 70–73.

144. Свіжак В. К. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми / В. К. Свіжак, С. Є. Дейнека // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2014. – Т. 13, №2. – С. 222 – 224.

145. Дяченко В. Ф. Ефективність дії комбінацій препаратів з групи фторхінолонів з іншими антибіотиками на полірезистентні штами синьогнійної палички та ентеробактерій / В. Ф. Дяченко, А. М. Марющенко, Н. А. Чигиринська [та ін.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2016. – №26. – С. 71–74.

146. Дьяченко В. Ф. Изучение влияния комбинаций ципрофлоксацина с другими антибиотиками на полирезистентные штаммы синегнойной палочки / В. Ф. Дьяченко, А. М. Марющенко, Ю. А. Ягнюк // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2015. – №2. – С. 148–150.

147. Патент України на корисну модель 139699, МПК В22F 9/26 (2006.01). Спосіб одержання наноконпозиційного феромагнітного порошку / Т.Є. Бабутіна, **О.М. Отиченко**; заявник(и) та патентовласник(и) Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України. – № u 2019 07794; заявл. 10.07.2019; опубл. 10.01.2020, Бюл.№1.

148. Патент України 26584 на винахід, МПК В 22 F 9/26. Спосіб одержання високодисперсного порошку заліза / Т. М. Швець, Н. Ф. Куцевська, Т. С. Максименко; заявники і патентовласники Т. М. Швець, Н.

Ф. Кущевська, Т. С. Максименко. – № 95031196; заявл. 16.03.1995; опубл. 11.10.1999, Бюл. № 6.

149. **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.

150. **Otychenko O.** Influence of technological conditions on the physical and chemical properties of biogenic hydroxyapatite dopped 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.

151. **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. Бабутіна, 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.

152. **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*. – 2020. – V. 25, No. 4. – DOI: 10.1590/S1517-707620200004.1174.

153. **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*. – 2017. – V.24, No.4. – P. 577–583.

154. ГОСТ 16412.1-80. Порошок железный. Методы определения железа. Изд. Офиц. Москва: ИПК Изд. Стандартов, 1980, 8 с.

155. ГОСТ 4011-72 Вода питьевая. Методы определения общего железа. Госстандарт СССР, Москва, 1972, 9с.

156. Котик Ф. И. Контроль металлов и сплавов в машиностроении / Ф. И. Котик, С. Г. Ибрагимов // Определение кальция / Ф. И. Котик, С. Г. Ибрагимов. – М.: Машиностроение, 1983. – С. 83–84.

157. Котик Ф. И. Контроль металлов и сплавов в машиностроении / Ф. И. Котик, С. Г. Ибрагимов // Определение фосфора / Ф. И. Котик, С. Г. Ибрагимов. – М.: Машиностроение, 1983. – С. 200–202.

158. Аналитическая химия. Химические методы анализа / под. ред. д.х.н., проф. О. М. Петрухина. – М.: Химия, 1993. – 400 с.

159. El Yacoubi A. Characterization of silicon-substituted hydroxyapatite powders synthesized by a wet precipitation method / A. El Yacoubi, A. Massit, M. Fathi [et. Al.] // IOSR Journal of Applied Chemistry (IOSR-JAC). – 2014. – V. 7, No. 11. – P. 24–29.

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

161. ГОСТ 23401-90 «Порошки металлические. Катализаторы и носители. Определение удельной поверхности». Госстандарт СССР, Москва, 1990, 12 с.

162. Вяхирев Д. А. Руководство по газовой хроматографии: Учеб. Пособие для хим. И хим.-технолог. Спец. Вузов / Д. А. Вяхирев, А. Ф. Шушунова. – М. : Высш. Шк., 1987. – 335 с.

163. ГОСТ 18898-73 «Порошковая металлургия. Изделия. Методы определения плотности и пористости». Госстандарт СССР, Москва, 1989, 12 с.

164. ГОСТ 18898-93 «Порошковая металлургия. Изделия. Методы определения плотности и пористости». Госстандарт СССР, Москва, 1993, 12 с.

165. Безымянный Ю. Г. Акустическое отображение материалов с развитой мезоструктурой / Ю. Г. Безымянный // Акустичний вісник. – 2006. – Т.9, №2. – С. 3–16.

166. Безымянный Ю. Г. Сравнение динамических методов при определении упругих характеристик разных материалов / Ю. Г. Безымянный, Е. А. Козирацкий, А. Н. Колесников, Л. О. Тесленко // Вісник націон. Технічн. Університету «ХПІ». Зб. Наук. Праць. Серія: Електроенергетика та перетворювальна техніка. – 2014. – №19 (1062). – С. 15–22.

167. **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.

168. Лившиц Б. Г. Физические свойства металлов и сплавов / Б.Г. Лившиц, В.С. Крапошин, Я.Л. Линецкий. – М.: Металлургия, 1980. – С. 90–91.

169. Журавлёв Л. Г. Физические методы исследования металлов и сплавов [уч. пос. для студ. металлург. спец. ] / Л. Г. Журавлёв, В. И. Филатов. – Челябинск: Изд-во: ЮУрГУ, 2004. – 157 с.

170. **Отиченко О. М.** Вплив попередньої магнітної обробки на динаміку розчинності композиційного гідроксиапатитного біоматеріалу / **О. М. Отиченко**, Н. Д. Пінчук, О. Р. Пархомей [та ін.] // Наноструктурное материаловедение. – 2014. – №2. – С. 45–52.

171. ГОСТ 4453-74 «Уголь активный осветляющий древесный порошкообразный». Изд. Стандартов, Москва, 1974, 23 с.

172. **Otychenko O.M.** Features of Adsorption of Drugs of Various Molecular Weights by the Biogenic Hydroxyapatite Doped with a Nanomagnetite / **O.M. Otychenko**, T. Ye. Babutina, O. R. Parkhomey, L. S. Protsenko, O. M.

Budylyna, and I. V. Uvarova // NANOSISTEMI, NANOMATERIALI, NANOTEHNOLOGII. – 2017. – V.25, No. 1. – P. 0185–0192.

173. **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.

174. Тяпкин П. Ю. Наноккомпозиты на основе оксидов железа, синтезированных в порах мезопористого диоксида кремния: дис. на соиск. уч. ст. канд. техн. наук: 2018 / Тяпкин Павел Юрьевич. – Новосибирск, 2018. – 93 с.

175. **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. – 2017. – V. 8, N. 1. – P. 10–17.

176. **Отиченко О.М.** Навантажені антибіотиком біоматеріали медичного призначення на основі біогенного гідроксиапатиту з ферромагнітними добавками / **О.М. Отиченко**, Т.Є. Бабутіна, О.М. Будиліна, Л.С. Проценко, І.В. Уварова // «Вісник» УМТ. – 2017. – Вип. 10, №1. – С. 52–59.

177. Hermanek M. Thermal behaviour of iron (II) oxalate onferenc in the atmosphere of its conversion gases / M. Hermanek, R. Zboril, M. Mashlan, R. Machala, O. Schneeweiss // Journal of Materials Chemistry. – 2006. – V. 16, I. 13. – P. 1273–1280.

178. Патент Российской Федерации 2575566, МПК А61L27/12, С01В 25/32, С01В 25/45, А61Р 19/00, В82В 1/00. Собственно магнитный гидроксиапатит / А. Тампиери, Э. Ланди, М. Сандри, Д. Прессато, Х. Ривас Рей, М. Банобре Лопес, М. Маркаччи; заявители и патентообладатели КОНСИЛИО НАЦИОНАЛЕ ДЕЛЛЕ РИЧЕРКЕ, ФИН-КЕРАМИКА

ФАЭНЦА С.П.А. – № 2013109226/15; заявл. 28.07.2011; опубл. 20.02.2016, Бюл. № 5.

179. Arcos D. Substituted Hydroxyapatite Coatings of Bone Implants / D. Arcos, M. Vallet-Regi // J. Mater. Chem. B. – 2020. – No. 8. – P. 1781-1800.

180. **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.

181. 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.

182. **Otychenko O.M.** Influence of change of the procedure for carrying out of low temperature thermolysis in the technological process of obtaining ВНА/ $Fe_3O_4$  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.

183. **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.

184. **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.

185. Wei W. Fast removal of methylene blue from aqueous solution by adsorption onto poorly crystalline hydroxyapatite nanoparticles / W. Wei, L. Yang, Zhong W.H. [et. Al] // Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. – 2015. – V.10, N.4. – P. 1343–1363.

186. 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.

187. 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.

188. Allam K. Removal of Methylene Blue from Water Using Hydroxyapatite Submitted to Microwave Irradiation / K. Allam, A. El Bouari, B. Belhorma, L. Bih // Journal of Water Resource and Protection. – 2016. – No. 8. – P. 358–371.

189. Besharati N. Removal of cationic dye methylene blue (MB) from aqueous solution by Coffe and Peanut Husk Modified with Magnetite Iron Oxide Nanoparticles / N. Besharati, N. Alizadeh, S. Shariati // J. Mex. Chem. Soc. – 2018. – V.62, No. 3. – P. 110–124.

190. **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.



191. **Отиченко О.М.** Особливості адсорбції препаратів різної молекулярної маси біогенним гідроксиапатитом, легованим наномагнетитом / **О.М. Отиченко**, Т.Є. Бабутіна, 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.

## ДОДАТКИ

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Заступник директора  
Інституту молекулярної біології та генетики  
з наукової роботи д.б.н., проф. Л. Л. Лукаш

  
« 28 »  2021 р.  


АКТ  
випробувань зразків композиційних матеріалів  
біогенний гідроксиапатит / магнетит

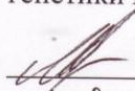
Інститутом проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України (ІПМ НАН України) розроблено композиційні біоматеріали на основі гідроксиапатиту біологічного походження (біогенний гідроксиапатит) модифікованого магнетитом, та запропоновано використання їх в якості біосумісних матеріалів для заповнення дефектів кісток з метою оптимізації процесів репаративного остеогенезу.

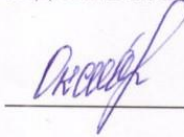
Дослідження безпосереднього впливу кальційфосфатних матеріалів, зокрема, біогенного гідроксиапатиту та розроблених композиційних матеріалів біогенний гідроксиапатит / магнетит, одержаних при різних технологічних параметрах, на ріст трансгенної лінії клітин СНО проведені в умовах відділу генетики людини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України за допомогою візуального спостереження за допомогою інвертованого люмінесцентного мікроскопа. Для випробувань використовували клітини СНО-К1, що несуть трансген люциферази та здатні до люмінесценції під впливом променів ультрафіолетового спектру. Культивування проводили при 37С, 5% CO<sub>2</sub>. Культури, які виростили, спостерігали візуально без подальшої обробки.

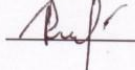
Отримані результати свідчать про те, що найбільш біосумісним матеріалом є немодифікований гідроксиапатит біологічного походження. Встановлено, що зразки композиційних матеріалів БГА/FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (хім.) після термообробки в середовищі азоту та вакуумі мають вплив на ріст трансгенної 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. 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.

Від Інституту молекулярної біології та генетики НАН України

Від ІПМ НАН України

 к.б.н. Л. Л. Мацевич

 О. М. Отиченко

 Т. А. Рубан

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор

Національного технічного університету

України «Київський політехнічний

інститут імені Ігоря Сікорського»

академік НАН України, д.т.н., проф.

Юрій ЯКИМЕНКО

2021 р.



### ДОВІДКА ПРО ВИКОРИСТАННЯ

результатів дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук Отиченко Оксани Миколаївни «Композиційна система біомедичного призначення на основі біогенного гідроксиапатиту, легованого магнетитом» у навчальному процесі кафедри біомедичної інженерії Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Ми, що нижче підписалися, комісія у складі:

- Декан факультету біомедичної інженерії, д.м.н., професор Максименко Віталій Борисович;
- В.о. завідувача кафедри біомедичної інженерії, д.т.н., доцент Шликов Владислав Валентинович;
- Доцент кафедри біомедичної інженерії, к.т.н. Тарасова Лариса Дмитрівна,

склали довідку про використання результатів дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук Отиченко Оксани Миколаївни «Композиційна система біомедичного призначення на основі біогенного гідроксиапатиту, легованого магнетитом» у навчальному процесі кафедри біомедичної інженерії, а саме: було розширено теоретичний матеріал окремих лекцій та розроблено новий практикум з навчальної дисципліни «Матеріалознавство та конструкційні матеріали»:

1. Біоактивна медична кераміка на основі фосфатів кальцію. Композиційні матеріали.
2. Визначення пористості дисперснозміцнених композиційних матеріалів.

Декан ФБМІ, д.м.н., проф.

Віталій МАКСИМЕНКО

В.о. зав. каф. БМІ,  
д.т.н., доцент

Владислав ШЛИКОВ

Доц. каф. БМІ, к.т.н.

Лариса ТАРАСОВА



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

4. **Otychenko O.** Influence of heat treatment medium on properties of the bovine hydroxyapatite/magnetite systems / **O. Otychenko**, T. Babutina, A. Perekos, O. Vykov, 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. Vykov, L. Protsenko, O. Budylyna, I. Uvarova, V. Kolomieets, M. Demyda // *Advanced Nano-Bio-Materials and Devices (AdvNanoBioM&D)*. Turkey. – 2018. – V. 2(3). – P.287–293. Режим доступу: ([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*. Ukraine. – 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 пористості та участь в дослідженні мікроструктури; обробка експериментальних даних, написання статті.

4. **Отиченко О.М.** Навантажені антибіотиком біоматеріали медичного призначення на основі біогенного гідроксиапатиту з феромагнітними 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*. Україна. – 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 addititons / **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 пористості 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 Weights by the Biogenic Hydroxyapatite Doped with a Nanomagnetite / **O.M. Otychenko**, T. Ye. Babutina, O. R. Parkhomey, L. S. Protsenko, O. M. Budylna, 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. Бабутіна, 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 пористості; написання тез доповіді (Заочна участь).*

14. **Отиченко О.М.** Особливості адсорбції препаратів різної молекулярної маси біогенним гідроксиапатитом, легованим наномагнетитом / **О.М. Отиченко**, Т.Є. Бабутіна, 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 пористості; 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. Бабутіна, **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. Budylna, 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 пористості, 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.

## ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ 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); Ukrainian conference with international participation “*Chemistry, Physics and Technology of Surface*” (May 17–18, 2016, 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); Ukrainian Conference with International participation “*Chemistry, Physics and Technology of Surface*” (May 24–25, 2017, Kyiv, Ukraine); 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).