

На правах рукописи



Рассказова Людмила Алексеевна

**ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ МАГНИЙ- И КРЕМНИЙ-
МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГИДРОКСИАПАТИТОВ И
БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИМЕРОВ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ**

05.17.11 – Технология силикатных и тугоплавких
неметаллических материалов

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Томск – 2015

Работа выполнена на кафедре неорганической химии ФГАОУ ВО «Национального исследовательского Томского государственного университета»

Научный руководитель:

Козик Владимир Васильевич
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Комлев Владимир Сергеевич
доктор технических наук, ведущий
научный сотрудник Института
металлургии и материаловедения
им. А.А. Байкова РАН, Лаборатория
керамических композиционных
материалов, г. Москва

Зеличенко Елена Алексеевна
кандидат технических наук, доцент
кафедры «Химия и технология
материалов современной энергетики»
Северского технологического института
НИЯУ «МИФИ», г. Северск

Ведущая организация:

Институт общей и неорганической химии
им. Н.С. Курнакова Российской академии
наук, г. Москва

Защита состоится 22 декабря 2015 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.269.08 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, дом 43а, 117 аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО «Национального исследовательского Томского политехнического университета» и на сайте <http://portal.tpu.ru/council/915/worklist>.

Автореферат разослан «05» 11 2015 г.

И.о. ученого секретаря
диссертационного совета Д 212.269.08
д.т.н., доцент



Ивашкина Е.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Биологическая совместимость, уникальная биоактивность, структурное и химическое подобие костной ткани человека позволяют синтетическому гидроксиапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, ГА) – аналогу неорганической компоненты костного материала – находить широкое применение в современной медицине и материаловедении.

Трудоемкость и длительность процессов жидкофазного синтеза ГА заставляют химиков и технологов проводить поиск новых методов его получения и разрабатывать упрощенные технологии синтеза ГА. Так, за последние 15 лет количество статей, посвященных разработкам новых методов синтеза ГА, возросло ~ в 3 раза. В этом плане преимущества применения сверхвысокочастотного (СВЧ) излучения при получении ГА очевидны: малая длительность синтеза, быстрый нагрев реакционной смеси, хорошая воспроизводимость, а также значительный выход и высокая степень чистоты продукта. Но материалы на основе чистого ГА в настоящее время имеют ограниченное применение, что связано с его низкой растворимостью (и как следствие, резорбируемостью) в жидкостях организма, а также высокой хрупкостью. Для целенаправленного получения новых биоматериалов на основе ГА с необходимым набором физико-химических характеристик и функциональных свойств новые возможности открываются при изоморфном замещении ГА биологически активными ионами и использовании полимерных композитов на его основе. Введение ионов Mg^{2+} и SiO_4^{4-} в структуру ГА позволяет управлять процессами биорезорбции, с одной стороны, и, с другой стороны, способствует формированию костного вещества на поверхности материала. Материалы на основе магний- и кремний-модифицированного ГА проявляют высокую биоактивность и резорбируемость, способствуют ускорению процессов биоминерализации и интеграции имплантатов в области костных дефектов.

Для приближения свойств ГА к свойствам натуральной кости, которая представляет собой композит ГА-коллаген, в настоящее время актуальна разработка полимерных композитов на основе ГА. Особый интерес представляют полимеры молочной кислоты, что связано с их способностью к биodeградации в организме с оптимальной скоростью резорбции, нетоксичностью продуктов распада (CO_2 , H_2O) и высокой механической прочностью.

Работа выполнена в соответствии с научным направлением кафедры неорганической химии НИ ТГУ «Создание физико-химических принципов для целенаправленного синтеза и модифицирования композиционных и наноструктурных полифункциональных материалов» в рамках работы по темплану НИР ТГУ № 1.29.09. (2008–2013 г.); в рамках государственного задания Минобрнауки России (задание №11.801 2014/К) по теме «Создание фундаментальных основ получения нанокристаллических и стеклообразных материалов для катализа и биомедицины методами «мягкой химии»; при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (программа «УМНИК») в рамках проекта «Разработка экономической методики СВЧ-синтеза порошков на основе гидроксиапатита, применяющегося в медицине» контракт № 11662/17207 от 05 апреля 2013 г.

Цель работы – разработка технологии получения и исследование физико-химических свойств биорезорбируемых материалов на основе синтезированного при СВЧ-воздействии модифицированного ГА и композитов немодифицированного ГА с полимерами молочной кислоты.

Для достижения поставленной цели решены следующие **задачи**:

- разработка и определение условий СВЧ-синтеза немодифицированного ГА; установление влияния СВЧ-излучения на фазовый состав, растворимость и физико-химические свойства ГА;

- синтез магний- и кремний- модифицированных гидроксиапатитов (MgГА и SiГА) с использованием СВЧ-излучения, исследование их качественного и количественного состава; определение влияния ионов Mg^{2+} и SiO_4^{4-} на дисперсность, растворимость порошков в физиологическом растворе (рН 7, 25 °С, ω (NaCl) = 0,9 %);
- установление влияния ионов Mg^{2+} и SiO_4^{4-} на кислотно-основные свойства поверхности ГА, способность MgГА и SiГА формировать кальций-фосфатный слой (КФС) на своей поверхности в SBF-растворе (от англ. – Simulated Body Fluid – искусственная межтканевая жидкость) при 37 °С;
- установление состава и технологических режимов создания биорезорбируемых композитов на основе ГА и полимеров молочной кислоты низкой молекулярной массы (ПМК); исследование растворимости полученных композитов в физиологическом растворе и способности формировать КФС;
- разработка технологической схемы получения биосовместимых композитов на основе ГА и полимера молочной кислоты большой молекулярной массы (полилактид (ПЛ)); исследование их биосовместимости на клетках иммунной системы человека и способности формировать КФС на своей поверхности.

Научная новизна

1. Установлено, что синтез под воздействием СВЧ-излучения обеспечивает получение однофазных порошков ГА, значительно сокращая время их синтеза, повышая дисперсность и растворимость порошков ГА в физиологическом растворе. Показано, что суммарная концентрация ионов Ca^{2+} в насыщенных растворах увеличивается на 28 % в случае магний-модифицированного ГА (MgГА) и на 47 % в случае кремний-модифицированного ГА (SiГА) по сравнению с немодифицированным ГА, что объясняется микронапряжениями в кристаллической решетке ГА за счет образования твердых растворов замещения и появлением вторичных фаз витлокита и ларнита.
2. Установлено, что на поверхности образцов ГА, MgГА и SiГА имеются льюисовские кислотные центры (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Si^{4+}), сила и концентрация которых в образцах ион-модифицированных гидроксиапатитов убывает в следующем ряду: SiГА > MgГА > ГА, что что связано с большим значением электроотрицательностей магния и кремния относительно кальция.
3. Установлено, что получение композита на основе ГА и полимеров молочной кислоты низкой молекулярной массы происходит с формированием фазы $CaHPO_4$, наличие которой обуславливает повышенную относительно чистого ГА растворимость композита.
4. Установлена зависимость скорости роста кальций-фосфатного слоя на поверхности материалов при 37 °С в модельном SBF-растворе от состава материалов: SiГА > MgГА > ГА > ГА-полилактид > ГА-ПМК.

Теоретическая значимость работы заключается в развитии представлений о процессах и способах получения биосовместимых полимерных материалов, содержащих неорганический наполнитель; расширении представлений в области жидкофазного СВЧ-синтеза неорганических соединений; обобщении практических знаний о строении, функциональных свойствах и применении биорезорбируемых полимерных материалов на основе фосфатов кальция.

Практическая значимость работы

1. Разработана СВЧ-технология экспрессного получения порошков как чистого, так и магний-, кремний-модифицированного гидроксиапатитов, обладающих свойствами улучшенной биоактивности и резорбируемости.
2. Разработаны составы и технология получения биосовместимых материалов на основе ГА и полимеров молочной кислоты различных молекулярных масс, способствующие активному формированию КФС на своей поверхности.

3. Разработанная методика СВЧ-синтеза чистого, магний- и кремний-модифицированного гидроксипатита включена в учебно-методическое пособие «Лабораторный практикум по курсу «Современный неорганический синтез. СВЧ-синтез фосфатов кальция (магистерская программа химического факультета НИ ТГУ «Химия твердого тела», направление подготовки 020100 – Химия).

Реализация работы. Материалы на основе ГА, полученные по разработанной технологии, апробированы в отделе врожденного иммунитета и толерантности, Институт трансфузионной медицины и иммунологии, медицинский факультет (г. Маннхайм, Германия), в отделе «Новые материалы для электротехнической и химической промышленности» и Лаборатории каталитических исследований Томского государственного университета, в лабораториях Института катализа им. Г.К. Борескова СО РАН (г. Новосибирск) (акты прилагаются).

Личный вклад автора состоит в формулировке научной проблемы, выявлении актуальных направлений исследований в результате анализа отечественной и зарубежной литературы по этой проблеме, постановке и организации эксперимента, проведении химических и физико-химических исследований, обработке результатов исследований и представлении их в виде докладов, тезисов, статей, патентных заявок на изобретения.

Апробация работы. По результатам диссертационных исследований были сделаны доклады на следующих всероссийских и международных конференциях: IV Всероссийской конференции молодых ученых «Материаловедение, технологии и экология в третьем тысячелетии» (г. Томск, 2009), VI Всероссийской конференции «Физика и химия высокоэнергетических систем» (г. Томск, 2010), XI Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 2010), Международной научно-практической конференции «Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине» (г. Томск, 2010, 2012, 2013), I Международной Российско-Казахстанской конференции «Химия и химическая технология» (Томск, 2011), II Международной Казахстанско-Российской конференции «Химия и химическая технология» (г. Караганда, 2012), XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием имени профессора Кулёва студентов и молодых ученых с международным участием «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 2012, 2013), Всероссийской конференции «Химия и химическая технология: достижения и перспективы» (г. Кемерово, 2012), Всероссийской с международным участием научной конференции «Полифункциональные химические материалы и технологии» (г. Томск, 2012, 2013, 2015), Шестой каргинской конференции «Полимеры 2014» (г. Москва, 2014), X конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах» (г. Санкт-Петербург, 2014), XI Международной конференции студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (г. Томск, 2014, 2015).

На защиту выносятся:

1. Условия экспрессного жидкофазного синтеза ГА под воздействием СВЧ-излучения, позволяющего получать однофазные порошки ГА с размером частиц 20–40 нм.

2. Результаты исследования процессов формирования и свойств биорезорбируемых материалов на основе Mg- и Si-модифицированных ГА, синтезированных с использованием СВЧ-излучения.

3. Технологическая схема создания биосовместимых композиционных материалов на основе ГА и полимеров молочной кислоты различной молекулярной массы.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, пяти глав, выводов, списка литературы из 250 наименований и 5 приложений. Диссертация изложена на 137 страницах, содержит 19 таблиц и 36 рисунков.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 30 печатных работ, включая 7 статей из перечня ВАК, 1 патент РФ на изобретение.

Благодарности. Автор выражает огромную благодарность главному научному консультанту к.х.н., доценту каф. неорг. химии ХФ ТГУ Н.М. Коротченко за поддержку и неоценимую и искреннюю помощь в планировании, получении и оформлении результатов диссертационной работы; д.ф.-м.н., доценту каф. физ.-кол. химии И.А. Курзиной за помощь в планировании и реализации эксперимента; руководителю (д.х.н., профессор А.Г. Филимошкин) и сотрудникам отдела полимеров и мономеров Лаборатории каталитических исследований за помощь в получении, обработке и интерпретации результатов диссертационной работы; руководителю (д.б.н., профессор Ю.Г. Кжышковска) и сотрудникам отдела врожденного иммунитета и толерантности Института трансфузионной медицины и иммунологии (г. Маннхайм, Германия); сотрудникам лаборатории кислотно-основного катализа Института катализа им. Г.К. Борескова (д.х.н., профессор Е.А. Пакштис; к.х.н. Т.В. Ларина) за помощь в получении и обработке результатов работы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава «Современные материалы для замены костной ткани. Состав, свойства и особенности их модифицирования» посвящена обзору отечественной и иностранной литературы по тематике работы. В ней рассмотрены различные уровни организации костной ткани, так как знание особенностей строения кости позволяет приблизить свойства материалов имплантатов к свойствам натуральной костной ткани. На основании литературных данных обобщены и сформулированы общие требования, предъявляемые в настоящее время к костным имплантатам. Представлена современная классификация фосфатов кальция (ФК) как наиболее подходящих для создания имплантатов материалов. Показаны свойства и способы получения ФК, в т.ч. подробно рассмотрены особенности синтеза ГА различными методами. Даны общие представления о структуре ГА и возможностях варьирования его свойств посредством модифицирования структуры различными ионами. Рассмотрены свойства синтетических полимеров, применяющихся для создания костных имплантатов для замены и восстановления поврежденной костной ткани, а также описаны их достоинства и недостатки. Показаны применения и особенности свойств композиционных материалов на основе синтетических и биологических полимеров, наполненных ФК, в частности ГА. Освещены аспекты взаимодействия наполнителя с полимерной матрицей: проблемы и возможные пути их решения.

Проанализированы сведения о современном состоянии исследований в области получения, исследования, практического использования биоматериалов на основе фосфатов кальция, в частности ГА, разработанных в ведущих научно-исследовательских центрах РФ: Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова (г. Москва); ХФ МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва); Воронежский государственный университет (г. Воронеж); Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск); Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск); Институт физики прочности и материаловедения (г. Томск); Северский технологический институт (г. Северск). Проанализированы современные результаты исследований, посвященных синтезу и изучению свойств ГА и композиционных материалов на его основе, полученных в зарубежных научно-исследовательских центрах Германии, Великобритании, Китая, Соединенных Штатов Америки, Японии и др.

Анализ современного состояния разработок позволил обосновать цель и задачи работы.

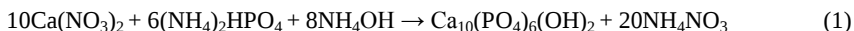
Во второй главе «Исходные вещества, методология и методы исследования» представлена структурно-методологическая схема диссертационной работы, даны

характеристика исходных веществ, обоснование использования СВЧ-излучения в ходе синтеза ГА и методы исследования свойств ГА и композитов на его основе.

Методы исследования. Для исследования качественного и количественного составов порошков ГА, композитов на его основе и их физико-химических свойств применены рентгенофазовый (XRD-6000), ИК-спектроскопический (Nicolet 6700, Shimadzu 8300), элементный (энергидисперсионные приставки к электронным микроскопам Zeiss Supra 55VP, Leo Supra 50VP, микроанализатор ShiftED 300) методы анализа. Морфологию поверхности, степень дисперсности, распределение неорганического наполнителя в полимерной матрице оценивали по микрофотографиям, полученным на сканирующих электронных микроскопах Carl Zeiss NVision 40, Leo Supra 50VP, JEOL-7500FA, HITACHI-3000. Удельную поверхность, объем и размер пор порошков измеряли на приборе TriStar II Micromeritics. Молекулярные массы полимеров определяли методом геле-проникающей хроматографии (ГПХ) на приборе GPC Agilent System 1100. Силу и концентрацию кислотно-основных центров оценивали методами адсорбции CO с помощью ИК-фурье-спектрометра FTIR 8300 и косвенно по каталитической активности материалов в реакции окислительного дегидрирования пропана на проточной установке. Способность материалов формировать КФС на своей поверхности в SBF-растворе (обладает pH и концентрацией неорганических ионов, близкими к концентрации в плазме крови человека) и растворимость ГА в физиологическом растворе изучали по данным трилонометрического титрования ионов Ca^{2+} в присутствии аммиачного буфера. Биосовместимость как наличие воспалительных реакций на материал и уровень выделившихся цитокинов устанавливали на клеточных культурах моноцитов с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью электронного фотоколориметра Infinite 200 NanoQuant.

В третьей главе «Синтез и исследование свойств немодифицированного гидроксинапатита» описан метод синтеза немодифицированного ГА и влияние условий синтеза (мощность и время СВЧ-воздействия, время перемешивания реакционной смеси и выдерживания осадка в маточном растворе) на его фазовый и элементный состав.

Синтез ГА осуществляли в соответствии с уравнением реакции (1)



из свежеприготовленных растворов четырехводного нитрата кальция (х.ч.), гидрофосфата аммония (х.ч.); для поддержания pH среды использовали гидроксид аммония (х.ч.).

Разработанная методика СВЧ-синтеза, позволяющая получать однофазные порошки ГА, включает в себя следующие этапы: приготовление растворов нитрата кальция [$\text{C}(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2) = 0,5$ моль/л] и гидрофосфата аммония [$\text{C}((\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4) = 0,3$ моль/л]; смешивание их в объемах, необходимых для соблюдения стехиометрического соотношения Ca/P = 1,67 при $\text{pH} \geq 10$; обработка смеси реагентов СВЧ-излучением (бытовая СВЧ-печь Samsung с частотой 2450 ГГц) в течение 30 мин (в расчете на объем смеси 200 мл), мощностью 100 Вт; отстаивание осадка в маточном растворе в течение 48 ч; фильтрование и промывание осадка спиртовым раствором; высушивание полученных осадков ГА на воздухе при 90 °С до постоянной массы; измельчение на мельнице, просеивание через сито с $d_{\text{яч}} = 40$ мкм и термическую обработку при 800 °С в течение 1 ч.

Приведены результаты исследования влияния СВЧ-излучения на фазовый состав, дисперсность и растворимость ГА в физиологическом растворе при 20 и 37 °С (pH 7, $\omega(\text{NaCl}) = 0,9\%$) в сравнении с ГА, полученным классическим жидкофазным методом ($\text{ГА}_{\text{ж/ф}}$). Классическая методика синтеза ГА включает в себя следующие стадии: медленное (по каплям) сливание растворов исходных реагентов, перемешивание при 60 °С в течение 7 ч, отстаивание в течение 48 ч реакционной смеси с целью созревания

осадка, фильтрование, высушивание при 90–100 °С в течение 15 ч, измельчение и термическую обработку при 800 °С в течение 1 ч.

Показано, что использование СВЧ-излучения в ходе синтеза ГА способствует значительной экономии трудовых и временных затрат (табл. 1) за счет замены стадий трудоемкого сливания растворов исходных реагентов и их длительного перемешивания при температуре 60 °С этапом обработки СВЧ-излучением смеси реагентов.

Установлено, что продукты СВЧ-синтеза представляют собой однофазные порошки ГА с ячейкой типа $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}_{\text{гекс}}$, соотношение Са/Р = 1,66, в то время как $\text{ГА}_{\text{ж/ф}}$, полученный по классической жидкофазной технологии, содержит ~ 5% примесной фазы $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, соотношение Са/Р составляет 1,64.

Таблица 1 – Сравнение условий обычного синтеза ГА и синтеза с использованием СВЧ-излучения (рассчитано на 10 г порошка)

Стадия синтеза	Классический способ синтеза	СВЧ-синтез
Время перемешивания реагентов	60 мин	1 мин
Перемешивание реакционной смеси при 60 °С	7 ч	Не требуется
Время синтеза до стадии отстаивания	~ 8 ч	~ 30 мин

Размер частиц, удельную поверхность ($S_{\text{уд}}$) и степень дисперсности порошковых материалов можно изменять за счет применения СВЧ-воздействия в ходе их синтеза. Установлено, что воздействие СВЧ-излучения на реакционную смесь, полученную в результате смешения реагентов в стехиометрических соотношениях, способствует уменьшению размеров кристаллитов (областей когерентного рассеяния (ОКР)) и частиц ГА (рис. 1, табл. 2).

По результатам измерения плотности и удельной поверхности порошков ГА с использованием формулы (2)

$$S_{\text{уд}} = 6/\rho \cdot d \quad (2)$$

произведена оценка размеров частиц ($d_{\text{по } S_{\text{уд}}}$) в предположении о сферичности их формы. Здесь ρ – пикнометрическая плотность гидроксиапатита, г/см³.

Таблица 2 – Размеры ОКР, частиц и величины удельной поверхности для порошков ГА, полученного по классической методике, и ГА, синтезированного при СВЧ-воздействии

Параметр дисперсности		ГА _{ж/ф}	ГА
$d_{\text{ОКР}_{002}}$, нм		24	15
$S_{\text{уд}}$, м ² /г		65 ± 3	106
Суммарный объем пор, см ³ /г		0,4	0,5
$d_{\text{по } S_{\text{уд}}}$, нм		36	22
d (по СЭМ), нм		50–120	20–40
Растворимость порошков в физиологическом растворе при pH 7, ω (NaCl) = 0,9 %			
$C_{\text{Ca}^{2+}} \cdot 10^3$, моль/л	20 °С	1,19 ± 0,03	1,59 ± 0,03
	37 °С	1,33 ± 0,02	1,74 ± 0,04

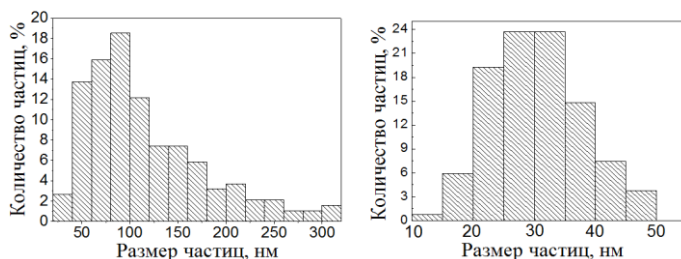
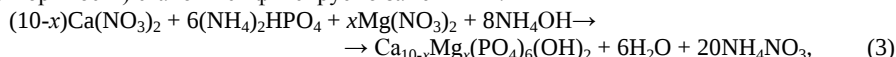


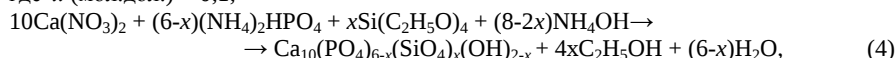
Рисунок 1 – Гистограммы количественного распределения частиц ГА, полученного по классической методике (слева), и ГА, синтезированного при СВЧ-воздействии (справа)

Значение плотности составило $(2,60 \pm 0,07)$ г/см³ для ГА, полученного обычным способом и $(2,58 \pm 0,07)$ г/см³ для ГА, полученного при СВЧ-воздействии. Показано, что растворимость ГА в физиологическом растворе при 20 и 37 °С (рН 7, ω (NaCl) = 0,9 %) примерно в 1,3 раза выше растворимости обычного ГА_{ж/ф}, что объясняется уменьшением размеров частиц ГА, полученного при СВЧ-воздействии.

В четвертой главе «Модифицирование гидроксипатита ионами Mg²⁺ и SiO₄⁴⁻» исследовано влияние ионов Mg²⁺ и SiO₄⁴⁻ на физико-химические свойства ГА, полученного с использованием СВЧ-излучения. Для этой цели в качестве объектов исследования синтезированы образцы MgГА (x = 0,1) и SiГА (x = 0,6). Значения $x_{\text{Mg}}^{2+} = 0,1$ и $x_{\text{SiO}_4}^{4-} = 0,6$ соответствуют минимальному содержанию ионов, при котором изменения фазового состава и физико-химических свойств (дисперсность, растворимость) становятся фиксируемо заметными:



где x (мол.дол.) = 0,1;



где x = 0,6.

Методом РФА показано (рис. 2, табл. 3), что основной фазой образцов MgГА и SiГА является гидроксипатит с элементарной ячейкой Ca₅(PO₄)₃ОН_{гекс.}

Таблица 3 – Количественная оценка содержания фаз (мас. %) в продуктах синтеза чистого, магний- и кремний-модифицированных ГА, прокаленных при 800 °С

Фаза	Сингония	ГА	MgГА	SiГА
Ca ₅ (PO ₄) ₃ ОН	Гексагональная	98	85	79
Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (ОН) ₂	Моноклинная	2	6	10
Витлокит Ca _{2,71} Mg _{0,29} (PO ₄) ₂	Гексагональная	—	9 ($\omega_{\text{Mg}} = 0,19$ мас. %)	—
Ларнит Ca ₂ SiO ₄	Гексагональная	—	—	11 ($\omega_{\text{Si}} = 1,85$ мас. %)

Установлено, что MgГА содержит вторую фазу витлокит в количестве ~ 9 масс. %, а SiГА – ларнит (~ 11 масс. %). Частичное встраивание ионов Mg²⁺ и SiO₄⁴⁻ в структуру ГА с образованием твердых растворов подтверждается несколькими фактами: сдвигом рефлексов на рентгенограммах в область меньших углов (рис. 2), появлением (до 10 мас. %) фазы ГА с пониженной симметрией Ca₁₀(PO₄)₆(ОН)_{2мон} (переход от гексагональной к моноклинной сингонии), а также изменением параметров элементарной ячейки основных фаз ГА (табл. 4).

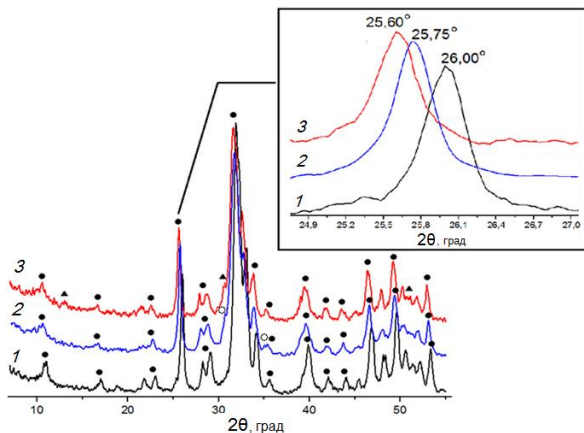


Рисунок 2 –
Рентгенограммы продуктов
синтеза:

кр. 1 – ГА, кр. 2 – магний-
модифицированный ГА,
кр. 3 – кремний-
модифицированный ГА;

● – гидроксиапатит

$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}/$

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$,

▲ – ларнит Ca_2SiO_4 ,

○ – витлокит

$\text{Ca}_{2,71}\text{Mg}_{0,29}(\text{PO}_4)_2$

Таблица 4 – Параметры элементарной ячейки фаз $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ и $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ в составе продуктов синтеза чистого, магний- и кремний- модифицированных ГА

Образец	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}_{\text{гекс}}$			$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2\text{мон}}$				
	$a = b, \text{Å}$	$c, \text{Å}$	$V, \text{Å}^3$	$a, \text{Å}$	$b, \text{Å}$	$c, \text{Å}$	$\beta, ^\circ$	$V, \text{Å}^3$
ГА	9,485	6,937	540,5	9,472	18,911	6,796	119,16	1063
MgГА	9,409	6,873	526,9	9,519	18,748	6,784	118,98	1060
SiГА	9,424	6,883	529,4	9,407	18,808	6,784	118,98	1050

Уменьшение объема элементарной ячейки и снижение интенсивностей полос колебаний ОН-групп в ИК-спектре SiГА (рис. 3), вызванные замещением фосфатных и гидроксильных групп силикатными, говорит об образовании твердых растворов типа замещения.

ИК-спектры образцов, смешанных с КВг (массовая доля исследуемого вещества 1 %), показывают наличие полос поглощения, характерных для колебаний всех функциональных групп ГА: полосы 3570 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям ОН-групп, валентным ($950\text{--}1200 \text{ см}^{-1}$) и деформационным ($560\text{--}610 \text{ см}^{-1}$) колебаниям фосфатных групп.

MgГА

SiГА

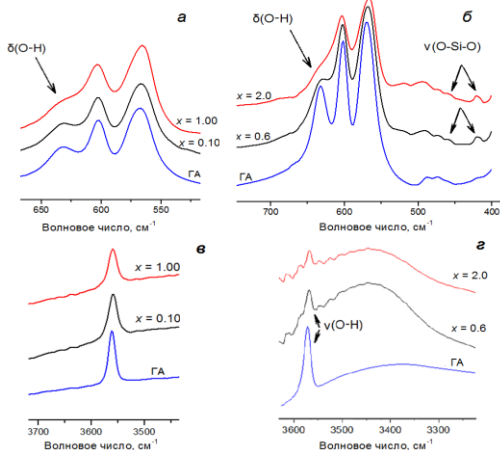


Рисунок 3 – Фрагменты ИК-
спектров чистого, магний- и
кремний-модифицированных ГА,
характеризующие колебания связей
 $\nu(\text{P-O})$ и $\nu(\text{O-H})$:

$a, в$ – MgГА; $б, г$ – SiГА

Уменьшение интенсивности полосы деформационных колебаний ОН-групп при 630 см⁻¹, проявляющееся в образцах MgГА с разным содержанием ионов магния, связано с уменьшением содержания фазы ГА Ca₅(PO₄)₃ОН при одновременном увеличении содержания фазы витлокита Ca_{2,71}Mg_{0,29}(PO₄)₂. Уменьшение интенсивности полос валентных (при 3570 см⁻¹) и деформационных (при 630 см⁻¹) колебаний ОН-групп, проявляющееся в образцах SiГА с разным содержанием ионов кремния, косвенно подтверждает частичное встраивание SiO₄⁴⁻-ионов в структуру ГА.

Заряд SiO₄⁴⁻-иона выше заряда иона PO₄³⁻, поэтому при образовании твердого раствора замещения происходит компенсация заряда посредством участия ОН-групп согласно механизму гетеровалентного замещения: SiO₄⁴⁻ ⇌ PO₄³⁻ + OH⁻.

Заниженное содержание элементов кремния и магния в составе порошков MgГА и SiГА, определенное по результатам элементного анализа (табл. 5), по-видимому, связано с тем, что ионы Mg²⁺ и SiO₄⁴⁻ частично остаются в маточном растворе в ходе жидкофазного синтеза образцов.

Таблица 5 – Содержание элементов Mg и Si в магнии- и кремний-модифицированных ГА

SiГA		Ca/(P+Si)	MgГA		(Ca+Mg)/P	ГA
ω(Si), мас. %			ω(Mg), мас. %			Ca/P
Практ.	Теор.	1,72	Практ.	Теор.	1,61	1,66
1,51 ± 0,10	1,69		0,20 ± 0,03	0,24		

Количественная оценка состава образцов MgГА и SiГА, полученная по результатам РФА (табл. 3) и РСМА (табл. 5), позволяет предполагать, что в составе порошков значительная часть ионов Mg²⁺ и SiO₄⁴⁻ присутствует в составе вторичных фаз (витлокит и ларнит соответственно). Об этом также свидетельствует изменение соотношения Ca/P, которое в стехиометрическом ГА составляет 1,67 и сохраняется постоянным при условии полного изоморфного замещения ионов кристаллической решетки ГА ионами Mg²⁺ и SiO₄⁴⁻.

Модифицирование ГА ионами Mg²⁺ и SiO₄⁴⁻ приводит к изменению морфологии, размеров частиц, удельной поверхности и степени дисперсности образцов (рис. 4, табл. 6).

Таблица 6 – Размеры ОКР, частиц и величины удельной поверхности продуктов синтеза: чистого, магнии- и кремний-модифицированных ГА

Параметр микроструктуры		ГА	MgГА	SiГА
<i>d</i> ОКР ₀₀₂ , нм		30	40	35
<i>S</i> _{уд} , м ² /г		106 ± 5	74 ± 4	84 ± 4
Суммарный объем пор, см ³ /г		0,40	0,41	0,33
ρ, г/см ³		2,54 ± 0,05	2,56 ± 0,05	2,58 ± 0,07
<i>d</i> по <i>S</i> _{уд} , нм		22	32	28
Растворимость порошков в физиологическом растворе при pH 7, ω (NaCl) = 0,9 %				
<i>C</i> _{Ca} ²⁺ · 10 ³ , моль/л	20 °С	1,59 ± 0,03	2,04 ± 0,07	2,35 ± 0,20
	37 °С	1,72 ± 0,12	2,19 ± 0,12	2,26 ± 0,15

Видно, что дисперсность и величина удельной поверхности модифицированных ГА ниже, а размер его частиц выше относительно незамещенного ГА, что связано с агрегацией и слипанием частиц модифицированных ГА.

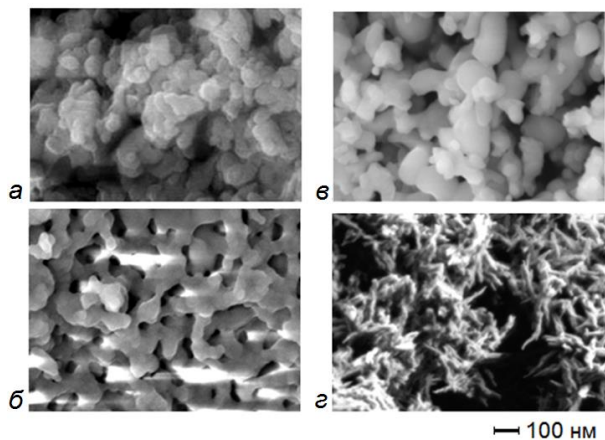


Рисунок 4 –
Микрофотографии
поверхности порошков:
а – ГА, полученного по
классической методике;
б – ГА, синтезированного
при СВЧ-воздействии;
в – магний-
модифицированного ГА,
г – кремний-
модифицированного ГА.
× 200 000

Поверхностные характеристики важны при изучении свойств биоматериалов, так как от них зависят такие жизненно важные процессы, как адгезия белков, клеток и биорезорбируемость материалов при вживлении имплантатов в организм. Показано, что на поверхности образцов ГА, MgГА и SiГА имеются lyonovskie кислотные центры (ЛКЦ), вероятно, координационно ненасыщенные катионы Ca^{2+} , Mg^{2+} (в образцах MgГА) и Si^{4+} (в образцах SiГА), характеризующиеся частотами колебаний CO при 2150–2170 cm^{-1} . Сила ЛКЦ и их концентрация в образцах ион-модифицированных ГА увеличиваются в следующем ряду: ГА < MgГА < SiГА, о чем свидетельствует сдвиг полос поглощения CO в область больших частот (рис. 5) и увеличение ее интенсивности.

Увеличение силы ЛКЦ связано с большим значением электроотрицательностей Mg и Si относительно Ca, а также, возможно, с появлением границ раздела фаз в модифицированных порошках ГА, способствующим упрощенной к поверхности ГА диффузии молекул CO. Усиление ЛКЦ в случае SiГА также может быть связано с наличием вакантных орбиталей 3d-подуровня у атома кремния, выступающих в качестве акцептора неподеленных электронных пар молекул CO.

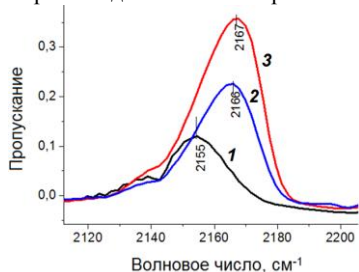


Рисунок 5 – ИК-спектры
адсорбированного при -196 °С
СО на поверхности продуктов синтеза:
кр. 1 – ГА,
кр. 2 – магний-модифицированного ГА,
кр. 3 – кремний-модифицированного ГА

Кислотно-основные свойства поверхности можно дополнительно оценить при изучении каталитической активности материалов. Каталитическую активность образцов определяли в ходе реакции окислительного дегидрирования пропана при температурах 350–550 °С в присутствии ГА, MgГА и SiГА в качестве катализаторов. Ряд активности не совпадает с рядом силы кислотных центров, что может указывать на то, что в окислительном дегидрировании пропана больший вклад вносят основные центры. Ожидаемый ряд силы основных центров (ОН-группы) для полученных образцов MgГА > ГА > SiГА, и этот ряд хорошо коррелирует с рядом каталитической активности (табл. 7).

Таблица 7 – Данные каталитических испытаний при температуре 550 °С
исследованных образцов гидроксипатитов

Образец	ГА	SiГА	MgГА
Конверсия пропана, %	9,4	9,3	17,1
Селективность образования пропилена + этилена, %	17	13	57

Биомиметические исследования образцов ГА, MgГА и SiГА проводили согласно методике, предложенной Кокубо, путем выдерживания изготовленных прессованием подложек в виде таблеток диаметром 5 мм ($S = 220 \text{ мм}^2$) в модельном SBF-растворе, который по своему минеральному составу и концентрации ионов идентичен плазме крови человека. Таблетки выдерживали в SBF растворе при 37 °С в течение 28 сут с ежедневным обновлением раствора. Так как селективное определение ионов Ca^{2+} методом трилонометрического титрования в присутствии ионов Mg^{2+} затруднительно (константы устойчивости комплексов кальция и магния с ЭДТА близки по значениям $\lg K$ [10.7 для CaY^{2-} и 8.7 для MgY^{2-}]), то скорость формирования КФС на поверхности подложек оценивали по уменьшению суммарной концентрации ионов кальция и магния в SBF-растворе. По результатам измерений концентрации ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} в растворе строили кривые их накопления на поверхностях подложек из SBF-раствора ($\Delta m_{\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}} / V_{\text{SBF}}$, г/л – т, сут) (рис. 6). На поверхности чистого ГА адсорбция ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} из SBF раствора идет медленнее, чем на поверхностях модифицированных ГА, что связано с усилением кислотных свойств поверхности модифицированных ГА и появлением границ раздела фаз, вследствие чего диффузия и адсорбция противоионов из SBF-раствора проходит быстрее.

Морфологию поверхности подложек со сформированным КФС исследовали с помощью сканирующей электронной микроскопии, наглядно подтвердившей результаты биомиметических исследований. Формирование КФС на подложках ГА, SiГА и MgГА (рис. 7) происходит уже через 14 сут выдерживания их в SBF-растворе. К 28 сут наличие КФС становится явным, размер зерен фосфатов кальция на поверхностном слое новосформированного КФС составляет 2-7 мкм. По результатам РСМА поверхности исходных таблеток и полученных после 28 дней выдерживания их в SBF-растворе определено, что в составе исходных образцов соотношение $\text{Ca/P} > 1$, в то время как в составе новосформированного КФС $\text{Ca/P} \approx 1$, что позволяет предположить формирование кислого фосфата кальция CaHPO_4 , являющегося по литературным данным предшественником формирования ГА.

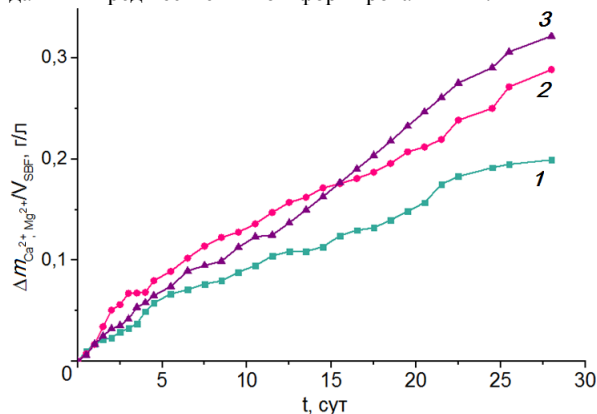


Рисунок 6 – Кривые накопления ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} из SBF-раствора на поверхностях:
кр. 1 – ГА,
кр. 2 – магний-модифицированного ГА,
кр. 3 – кремний-модифицированного ГА

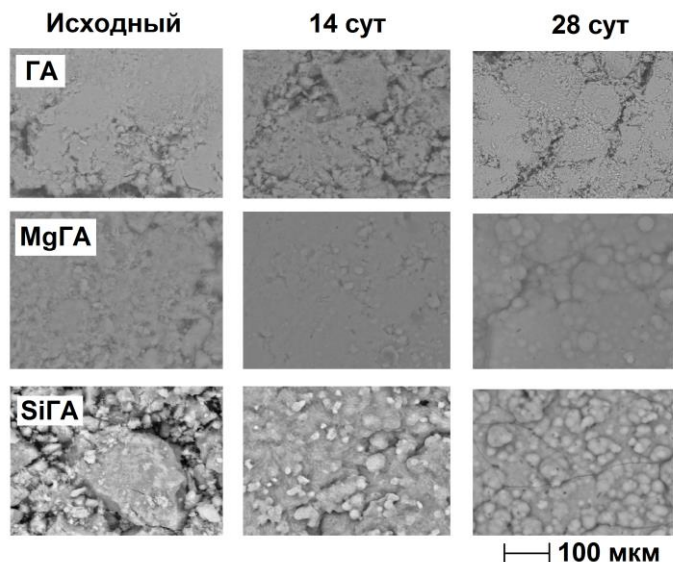
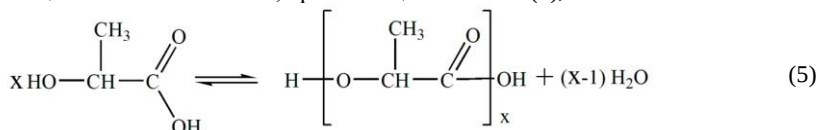


Рисунок 7 –
Микрофотографии
поверхности
подложек, $\times 1000$.
Динамика роста
кальций-фосфатного
слоя на
поверхностях ГА,
магний- и кремний-
модифицированных
ГА

Пятая глава «Исследование композиционных материалов на основе гидроксиапатита и полимеров молочной кислоты» посвящена определению условий получения и разработке технологической схемы создания композитов на основе ГА и полимеров молочной кислоты различной молекулярной массы, установлению состава композитов и исследованию их биосовместимости и биомиметических свойств.

Получение композитов на основе ГА и полимеров молочной кислоты *низкой молекулярной массы* проводили в ротаторном испарителе (Hei-VAP) при давлении 75 мм.рт.ст., в течение 5 ч. Композиты ГА-ПМК получали *in situ* в процессе поликонденсации молочной кислоты, протекающей по схеме (5),



путем добавления порошка ГА к раствору молочной кислоты, в котором предварительно растворяли *n*-ТСК (катализатор поликонденсации).

Изменением массового соотношения исходного ГА и образующегося количества ПМК в соответствии с предварительным расчетом получали композиты следующих составов:

Условное обозначение	Композит А	Композит Б	Композит В
Содержание (мас. %) ГА _{исх} /ПМК	25/75	50/50	75/25

Основной кристаллической фазой композита А по результатам рентгенофазового анализа (рис. 8) является гидрофосфат кальция, композиты Б и В содержат две фазы – гидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ и CaHPO_4 .

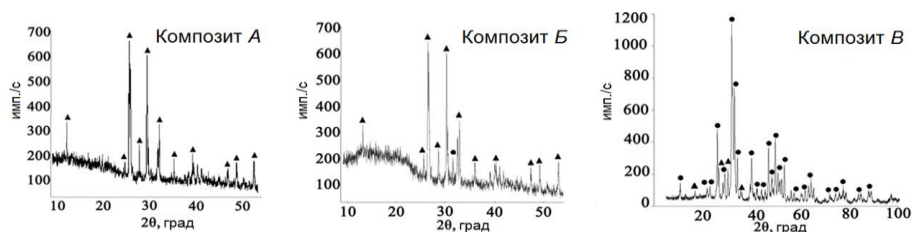


Рисунок 8 – Рентгенограммы композитов *Б* и *В*: • – $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, ▲ – CaHPO_4

Результаты количественной оценки содержания представлены в табл. 8.

Таблица 8 – Соотношение Ca/P и количественное содержание фаз в составе композитов *А*, *Б*, *В*

Композит	$\omega(\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH})$, мас. %	$\omega(\text{CaHPO}_4)$, мас. %	$\text{Ca/P}_{\text{ФК}}$	$\text{Ca/P}_{\text{ПМ}}$	$\text{Ca/P}_{\text{сред}}$
<i>А</i>	0	100	1,08	1,05	1,07
<i>Б</i>	32	68	1,46	1,37	1,42
<i>В</i>	83	17	1,42	1,47	1,45

Анализ ИК спектров композита в сравнении с чистыми ГА и ПМК (рис. 9) показывает появление новых интенсивных полос в области $1630\text{--}1580\text{ см}^{-1}$, относящихся к колебаниям группы --COO^- .

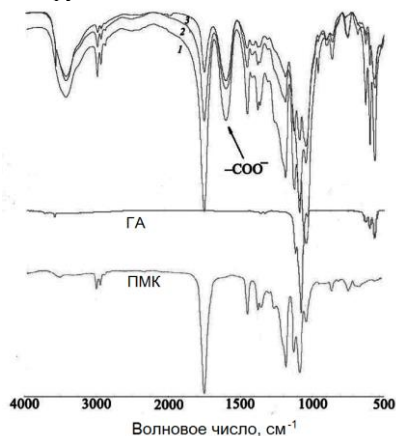
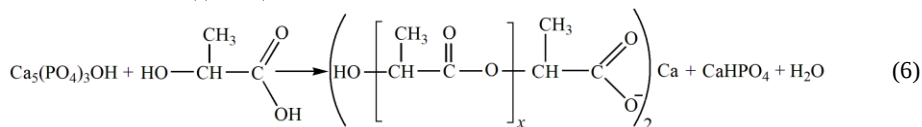


Рисунок 9 –
ИК-спектры ГА, ПМК и
композитов
А, *Б*, *В*

Результаты РФА и ИК-спектроскопии позволяют предложить следующую схему образования гидрофосфата кальция при взаимодействии ГА и молочной кислоты в момент ее поликонденсации:



Отсутствие фазы лактата кальция в составе композитов, по-видимому, связано с образованием олигокальцевой соли молочной кислоты. С целью сохранения фазы ГА в составе полимерных композитов в качестве полимерной матрицы был взят *полимер молочной кислоты большей молекулярной массы* (полилактид, ПЛ), полученный из *L*-

лактида (M (ПЛ) = 60000, предоставлен ЛКИ, «Отдел полимеров и мономеров»). Актуальность применения ПЛ в качестве полимерной составляющей композитов обусловлена оптимальной скоростью его биodeградации в жидкостях организма и нетоксичностью продуктов его распада (CO_2 и H_2O). Находясь в составе композита, ПЛ придает ему гибкость и эластичность (подобно коллагену, присутствующему в природной костной ткани), которые практически отсутствуют у ГА и других фосфатов кальция.

Композит ГА-ПЛ в виде пленок получали смешением раствора ПЛ в хлороформе и порошка ГА, затем полученную суспензию обрабатывали ультразвуком с частотой 40кГц и высушивали до полного испарения растворителя при комнатной температуре.

Результаты РФА полученных композитов ГА-ПЛ показали наличие фазы ГА с ячейкой типа $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}_{\text{гекс}}$, примесных фаз фосфатов кальция не обнаружено (рис.10).

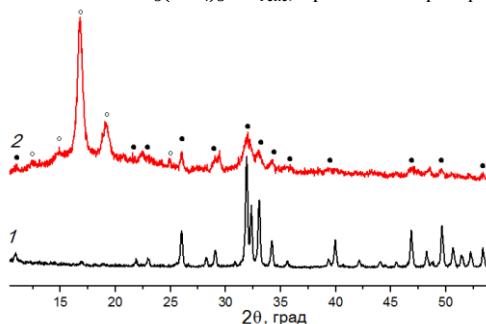


Рисунок 10 – Рентгенограммы:

кр. 1 – ГА;

кр. 2 – композит ГА-полилактид;

● – гидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$,

○ – поли-*L*-лактид

Значения общей концентрации ионов Ca^{2+} (моль/л) в физиологическом растворе, насыщенном ионами кальция, в результате длительного (в течение 7 суток) выдерживания в нем ГА и полимерных композитов позволяют судить об ожидаемой резорбируемости композитов в среде *in vivo*:

Образец	ГА	Композит А	Композит Б	Композит В	ГА-ПЛ
$\text{Ca}^{2+} \cdot 10^3$, моль/л	$1,59 \pm 0,03$	$4,45 \pm 0,09$	$7,05 \pm 0,11$	$3,39 \pm 0,08$	$0,38 \pm 0,01$

Общая растворимость фосфатов кальция в составе композитов А, Б, В в 2–4 раза выше растворимости чистого ГА, что связано со вкладом фазы CaHPO_4 , растворимость которой значительно выше растворимости ГА (при 25 °С $\text{pPP}_{\text{ГА}} = 58,6$; $\text{pPP}_{\text{CaHPO}_4} = 6,9$). При этом значение концентрации ионов Ca^{2+} в физиологическом растворе композита ГА-ПЛ ниже, чем у ГА и композитов А, Б, В. Это, по-видимому, связано с тем, что ПЛ «блокирует» частицы ГА, затрудняя выход свободных ионов кальция с их поверхности в раствор.

Таким образом, количественная оценка фазового состава и растворимости композитов А, Б, В позволяет рекомендовать композит В для дальнейшего исследования его свойств с перспективой применения в качестве костных заменителей. Композит В содержит ~ 83 мас. % (по отношению к другим кристаллическим фазам) ГА, обеспечивающего материалу механическую прочность и osteoconductivity, в то же время содержание ~ 17 мас.% CaHPO_4 способствует увеличению общей резорбируемости материала.

Анализ кинетических кривых, выполненный по результатам SBF-исследований, позволяет отметить следующие факты:

1) На поверхности чистого ГА (рис.11, кривая 1) происходит активная адсорбция ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} из SBF-раствора в течение всего времени выдерживания подложек в растворе. Скорость формирования КФС на поверхности чистого ГА выше, чем на

поверхностях композитов ПЛ и В, о чем свидетельствует бóльшее значение угла наклона зависимости кривой 1.

2) Проявление повышенной растворимости ГА в составе композита ГА-ПЛ (рис. 11, кривая 2) в первые 2–3 сут, по-видимому, связано со взаимодействием его с молекулами молочной кислоты, образующимися в ходе гидролиза ПЛ в SBF-растворе.

3) На поверхности чистого ПЛ (рис. 11, кривая 3) происходят незначительные процессы «адсорбции-десорбции» ионов кальция из SBF-раствора, о чем свидетельствуют небольшие скачки концентрации ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} в растворе.

4) Заметная убыль ионов кальция с поверхности композита В (рис. 11, кривая 4) в первые 48 часов выдерживания его в растворе обусловлена относительно высокой растворимостью гидрофосфата кальция, входящего в состав композита; затем, начиная со вторых суток, происходит адсорбция ионов кальция из раствора на поверхности.

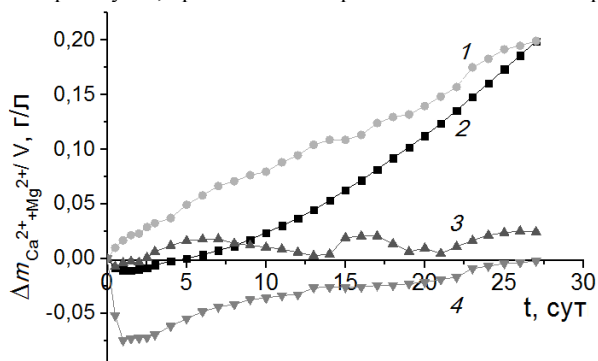


Рисунок 11 –
Кривые накопления
ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} из
SBF-раствора на
поверхности:
кр. 1 – ГА,
кр. 2 – композита ГА-ПЛ,
кр. 3 – ПЛ,
кр. 4 – композита В

Данные СЭМ (рис. 12) наглядно подтверждают результаты биомиметических исследований и свидетельствуют о формировании КФС на подложках ГА и композита ГА-ПМК, который становится заметным уже через 14 сут выдерживания их в SBF растворе.

На электронных микрофотографиях подложек композита ГА-ПЛ (рис. 13) видно, что формирование КФС начинает происходить уже через 7 сут выдерживания их в SBF растворе, при этом на чистой полимерной подложке наблюдается отсутствие КФС.

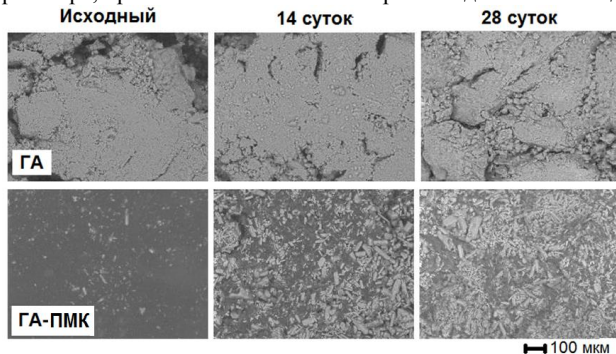


Рисунок 12 –
Микрофотографии
поверхности подложек,
увеличение 3000.
Динамика роста КФС на
поверхностях ГА и
композита ГА- полимер
молочной кислоты
(композит В)

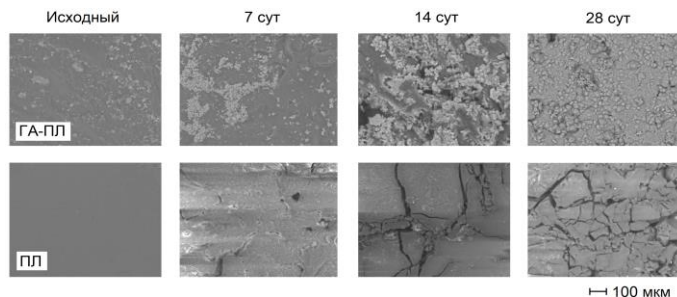


Рисунок 13 – Микрофотографии поверхности подложек, $\times 3000$. Динамика роста КФС на поверхностях PLL и композита ГА-ПЛЛ

Биосовместимость и определение наличия воспалительных реакций (провоспалительная активность) в присутствии материалов ГА, PLL и PLL-ГА, сформированных прессованием в виде таблеток, изучали на клеточно-опосредованный иммунный ответ индивидуальных доноров *in vitro*, используя клетки иммунной системы человека ($CD14^+$ моноциты).

Концентрация и тип выделившихся цитокинов (пептидные информационные молекулы, участвующие в формировании и регуляции защитных реакций организма, отвечающие за эффективность протекания иммунных реакций) определяют наличие воспалительных реакций, вызываемых материалом. По механизму действия цитокины можно разделить на следующие группы:

- провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа (ИЛ-1,2,6,8, ФНО α , интерферон γ). Выделение провоспалительных цитокинов вызывает формирование очага воспаления.
- противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления (ИЛ-4,10). Одной из причин выделения цитокинов противовоспалительного типа может служить наличие противовоспалительных свойств у материала.

С помощью клеток иммунной системы человека на примере одного донора в ходе пилотного эксперимента оценены свойства биосовместимости материалов ГА, PLL и ГА-PLL. Высокий уровень провоспалительных цитокинов (как правило, более 30–40 пкг/мл) является показателем протекания воспалительного процесса. Уровень интерлейкина ИЛ-4 повышается при любых воспалительных процессах. Результаты ИФА представлены на рис. 14.

Видно, что незначительное выделение цитокинов провоспалительного типа М1 (~ 25 –35 пкг/мл) наблюдается в контрольном образце (без материала), а также в присутствии ГА, PLL и композита ГА-PLL. Выделению противовоспалительных цитокинов типа М2 способствует PLL на 6-й день культивирования, что может свидетельствовать о проявлении потенциальных противовоспалительных свойств полимерного материала.

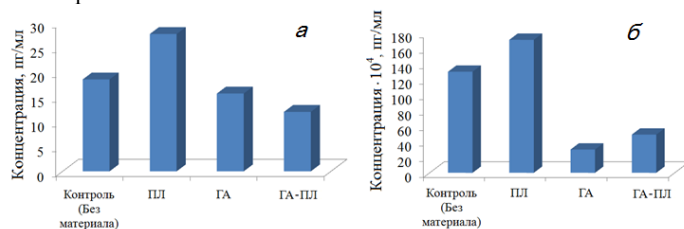


Рисунок 14 – Влияние PLL, ГА и композита ГА-PLL на выделение макрофагами:
а – ФНО- α в присутствии провоспалительного цитокина ИНФ- γ ;
б – ССЛ18 в присутствии противовоспалительного цитокина ИЛ-4.

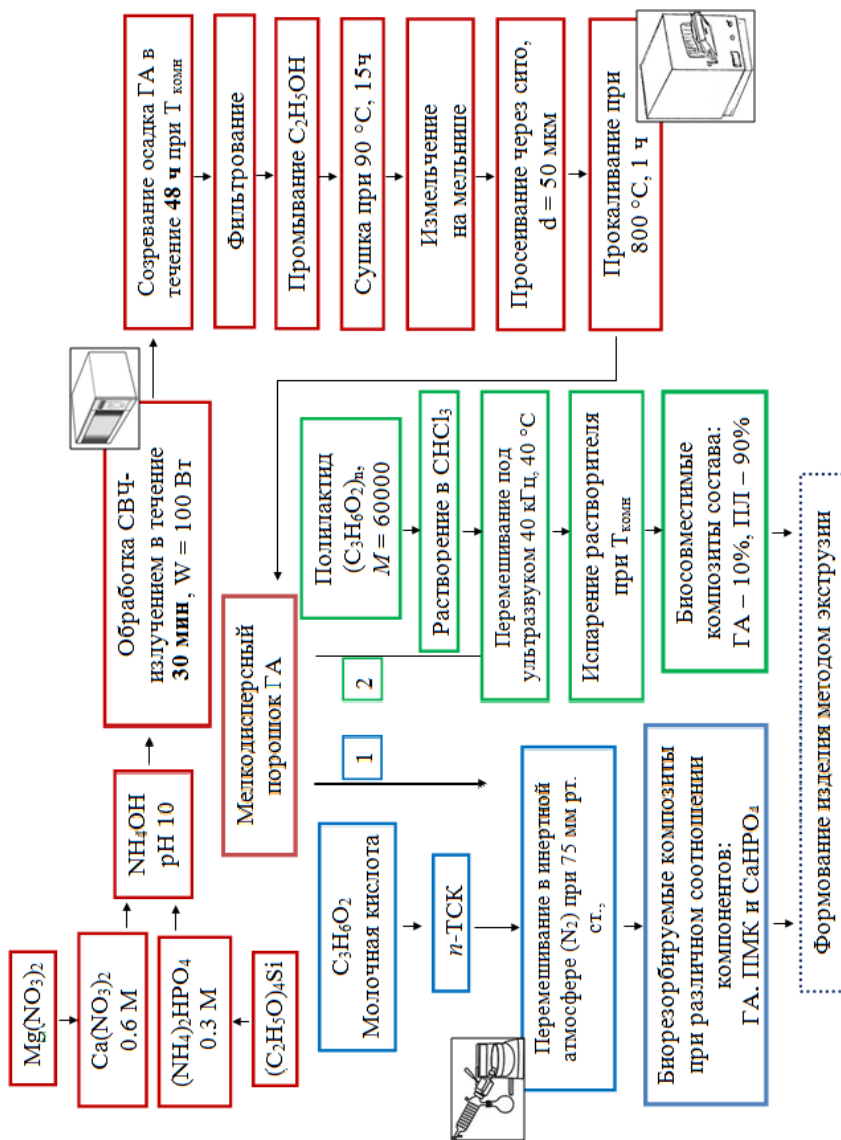


Рисунок 15 – Технология получения биосовместимых резорбируемых материалов на основе ГА (в т.ч. магний-, кремний-модифицированных) и полимеров молочной кислоты

Таким образом, полученные по разработанной схеме (рис. 15) композиты на основе ГА и полимеров молочной кислоты могут быть рекомендованы для дальнейшего исследования их в качестве биосовместимых материалов для создания костных имплантатов.

ВЫВОДЫ

1. Применение СВЧ-излучения в ходе жидкофазного синтеза гидроксиапатита (ГА) значительно снижает время его получения и позволяет синтезировать однофазные порошки ГА, влияя на его свойства: уменьшается средний размер частиц от 52 до 22 нм, увеличиваются однородность частиц по форме и степень полидисперсности порошков в интервалах от 50–120 до 20–40 нм; удельная поверхность порошков от 44 до 106 м²/г; растворимость порошков в физиологическом растворе ($C_{\text{Ca}^{2+} \text{ нас}}$, моль/л) от $(1,19 \pm 0,03) \cdot 10^{-3}$ до $(1,59 \pm 0,03) \cdot 10^{-3}$ при 20 °С и от $(1,33 \pm 0,02) \cdot 10^{-3}$ до $(1,74 \pm 0,04) \cdot 10^{-3}$ при 37 °С.
2. Синтез ГА в присутствии ионов Mg^{2+} и SiO_4^{4-} проходит с образованием бифазных продуктов. Ионы Mg^{2+} и SiO_4^{4-} присутствуют в составе продуктов синтеза как в виде вторичных фаз – витлокит (магний-модифицированный ГА, MgGA) и ларнит (кремний-модифицированный ГА, SiGA), так и в составе фазы ГА, образуя твердые растворы замещения.
3. В продуктах синтеза модифицированных ГА наблюдается увеличение размеров частиц относительно немодифицированного ГА. Дисперсность уменьшается в следующем ряду: $\text{ГА} > \text{SiGA} > \text{MgGA}$. На поверхности образцов ГА, MgGA и SiGA имеются льюисовские кислотные центры (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Si^{4+}), сила которых убывает в ряду материалов: $\text{SiGA} > \text{MgGA} > \text{ГА}$, что связано с большим значением электроотрицательностей магния и кремния относительно кальция. Данный ряд изменения кислотных свойств поверхности материалов сохраняется и при оценке скорости формирования кальций-фосфатного слоя на их поверхности из SBF-раствора при 37 °С.
4. Формирование композита ГА-ПМК (полимер молочной кислоты низкой молекулярной массы) проходит с образованием фазы CaHPO_4 как продукта взаимодействия ГА и молочной кислоты непосредственно в момент ее поликонденсации. Формирование гидрофосфата кальция CaHPO_4 способствует увеличению растворимости композитов ГА-ПМК в физиологическом растворе в 2–4 раза относительно чистого ГА.
5. Разработанная технология получения биорезорбируемых композитов на основе ГА и полимеров молочной кислоты высокой молекулярной массы (полилактид, ПЛ) с массовым соотношением компонентов $\omega(\text{ГА}) : \omega(\text{ПЛ}) = 10 : 90$ позволяет сохранять фазовый состав исходных компонентов и однородное распределение частиц ГА в полимерной матрице.
6. Скорость формирования кальций-фосфатного слоя на поверхности материалов при 37 °С в модельном SBF-растворе зависит от состава материалов: $\text{SiGA} > \text{MgGA} > \text{ГА} > \text{ГА-ПЛ} > \text{ГА-ПМК}$. Уменьшение скорости роста кальций-фосфатного слоя на поверхности полимерных композитов связано с «блокирующим» действием полимера на частицы ГА, являющиеся центрами адсорбции ионов Ca^{2+} из SBF-раствора.
7. Оценка способности материалов вызывать воспалительные реакции у клеток иммунной системы человека подтвердила, что материалы ГА, ПЛ и ГА-ПЛ не способствуют выделению провоспалительных цитокинов ($C_{\text{ФНО-}\alpha} < 25\text{--}35$ пкг/мл) у исследуемого донора, что свидетельствует об отсутствии воспалительных реакций на материал. Присутствие ПЛ способствует выделению моноцитами противовоспалительных цитокинов ($C_{\text{ССЛ-18}} \approx 180 \cdot 10^4$ пкг/мл), что указывает на потенциальные противовоспалительные свойства этого материала.

По теме диссертации опубликованы следующие работы:

Статьи, опубликованные в журналах, входящих в перечень ВАК

1. Рассказова Л.А. Синтез и исследование обычного и карбонатзамещенного гидроксиапатита / Т.С. Петровская, Л.А. Рассказова, К.С. Куляшова, Н.М. Коротченко, Ю.П. Шаркеев, В.В. Козик // Известия ТПУ. – 2010. – Т. 317, № 3. – С. 86–90.

2. Рассказова Л.А. СВЧ-синтез гидроксиапатита и физико-химическое исследование его свойств / Л.А. Рассказова, Н.М. Коротченко, Г.М. Зеер // Журнал прикладной химии. – 2013. – Т. 86, № 5. – С. 744–748.

3. Рассказова Л.А. Сравнение свойств немодифицированного и кремниймодифицированного гидроксиапатитов, полученных при микроволновом воздействии / Л.А. Рассказова, Н.М. Коротченко, В.В. Гузеев // Ползуновский вестник. – 2013. – № 1. – С. 176–179.

4. Рассказова Л.А. Сравнение свойств различных ионзамещенных гидроксиапатитов, полученных по СВЧ-технологии / Л.А. Рассказова, Н.М. Коротченко // Вестник КузГТУ. – 2013. – № 2. – С. 88–90.

5. Рассказова Л.А. Исследование свойств кремниймодифицированного гидроксиапатита с различным содержанием силикат-ионов, синтезированного в микроволновом поле / Л.А. Рассказова, Н.М. Коротченко, В.В. Козик, В.К. Иванов, Л.П. Шилыева // Химическая технология. – 2013. – № 12. – С. 706–711.

Rasskazova L.A. Study of the properties of silicamodified hydroxyapatite with various contents of silicate ions synthesized in microwave field / L.A. Rasskazova, N.M. Korotchenko, V.V. Kozik, V.K. Ivanov, L.P. Shilyaeva // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. – 2014. – Vol. 48, No 5. – P. 682–686.

6. Rasskazova L.A. Bioactivity and physico-chemical properties of composites on basis of hydroxyapatite with oligomers of lactic and glycolic acids / L.A. Rasskazova, D.N. Lytkina, Y.G. Shapovalova, V.V. Botvin, M.A. Pozdnyakov, I.V. Zhuk, A.G. Filimoshkin, N.M. Korotchenko, V.V. Kozik // Advanced Materials Research. – 2015. – Vol. 1085. – P. 394–400.

7. Рассказова Л.А. Полученные *in situ* биоактивные композиты на основе фосфатов кальция и олигомеров молочной кислоты / Л.А. Рассказова, Д.Н. Лыткина, Е.Г. Шаповалова, В.В. Ботвин, М.А. Поздняков, А.Г. Филимошкин, Н.М. Коротченко, В.В. Козик // Журнал прикладной химии. – 2015. – Т. 88, № 4. – С. 64–70.

Патенты

8. Патент 2507151 Российской Федерация, МПК C01B 25/32, H05B 6/64, C01B 33/00. Способ получения кремниймодифицированного гидроксиапатита с использованием СВЧ-излучения / Н.М. Коротченко, Л.А. Рассказова; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Томский государственный университет». – Опубл. 20.02.2014, Бюл. № 5. – 9 с.

Другие публикации

9. Рассказова Л.А. Синтез и методы исследования гидроксиапатита, имеющего важное значение для медицины / Л.А. Рассказова, К.С. Куляшова, Н.М. Коротченко // Материалы IV Всерос. конф. молодых ученых «Материаловедение, технологии и экология в третьем тысячелетии». – Томск, 2009. – С. 256–259.

10. Рассказова Л.А. Синтез и определение растворимости карбонатзамещенного гидроксиапатита различного стехиометрического состава / Л.А. Рассказова, К.С. Куляшова, Н.М. Коротченко // Материалы VI Всерос. конф. «Физика и химия высокоэнергетических систем». – Томск, 2010. – С. 45–47.

11. Рассказова Л.А. Структурные исследования немодифицированного и карбонатмодифицированного гидроксиапатитов / Л.А. Рассказова, К.С. Куляшова, Н.М. Коротченко // Материалы Междунар. науч.-практич. конф. «Новые технологии

создания и применения биокерамики в восстановительной медицине». – Томск, 2010. – С.134–136.

12. Рассказова Л.А. Изучение свойств обычного и кремниймодифицированного гидроксиапатита, полученного по СВЧ-технологии / Л.А. Рассказова, Н.М. Коротченко // Материалы Общероссийской с международным участием науч. конф., посвященная 80-летию химического факультета ТГУ «Полифункциональные химические материалы и технологии». – Томск, 2012. – С. 83–85.

13. Рассказова Л.А. Создание и исследование биологически активных композитов на основе синтетического гидроксиапатита и олигомеров молочной кислоты / Л.А.Рассказова, Д.Н. Лыткина, Е.В. Шаповалова, М.А. Поздняков, В.В. Ботвин, Н.М. Коротченко, А.Г. Филимошкин, В.В. Козик // Материалы III Междунар. науч.-практич. конф. «Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине». – Томск, 2013. – С. 142–146.

14. Рассказова Л.А. Создание биокompозитов медицинского назначения на основе гидроксиапатита и олигомолочной кислоты / Л.А. Рассказова, Д.Н. Лыткина, Е.Г. Шаповалова, М.А. Поздняков, В.В. Ботвин // Материалы Всероссийской с междунар. участием научной конференции «Полифункциональные химические материалы и технологии». – Томск, 2013. – С. 73–75.

15. Рассказова Л.А. Синтез наноразмерного гидроксиапатита с выгорающими добавками / Л.А. Рассказова, Н.М. Коротченко // Материалы Всерос. с международным участием науч. конф. «Полифункциональные химические материалы и технологии». – Томск, 2013. – С. 186–188.

16. Рассказова Л.А. Получение биоактивных композитов *in situ* на основе олигомеров молочной кислоты, привитых на поверхность гидроксиапатита / Л.А. Рассказова, Д.Н. Лыткина, Е.Г. Шаповалова, М.А. Поздняков, В.В. Ботвин, К.В. Рубцов, И.В. Жук, Н.М. Коротченко, А.Г. Филимошкин // Сб. тез. стендовых докл. шестой каргинской конф. «Полимеры 2014». – М.: Авторское изд-во, 2014. – Т.2. – С. 525.

17. Rasskazova L.A. The question of bioactivity and physico-chemical properties of composites on the basis of hydroxyapatite with oligomers of lactic and glycolic acids / I.V. Zhuk, D.N. Lytkina, **L.A. Rasskazova** // Перспективы развития фундаментальных наук: труды XI Междунар. конф. студентов и молодых ученых. – Томск: ТГУ, 2014. – С. 356–358.

18. Рассказова Л.А. Влияние ионных замещений на поверхностные свойства гидроксиапатита / Л.А. Рассказова, Н.М. Коротченко, И.В. Жук, В.В. Козик, Е.А. Паукштис // Материалы Междунар. науч. конф. «Полифункциональные химические материалы и технологии». – Томск: ТГУ, 2015. – Т. 1. – С. 161–163.