

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
**Кафедра прикладного матеріалознавства і технології
конструкційних матеріалів**

ЗАТВЕРДЖУЮ:
завідуюча кафедрою
Гапонова О. П.

_____ дата, підпис

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
ДЛЯ ЗДОБУТТЯ СТУПЕНЯ БАКАЛАВРА
за напрямом підготовки 132«Матеріалознавство»**

Тема роботи: «РОЗРОБКА БІОПОЛІМЕР-АПАТИТНИХ КОМПОЗИТНИХ
МАТЕРІАЛІВ З ІМОБІЛІЗОВАНИМИ В ЇХ СТРУКТУРУ ІОНАМИ
МЕТАЛІВ»

Виконав:
студент Балинський Марк
Вікторович
Залікова книжка № 16510007

Керівник:
Дядюра Костянтин Олександрович

_____ дата, підпис

_____ підпис

Захищена з оцінкою

Секретар ЕК:
Сидоренко Ю. Ю.

_____ оцінка, дата

_____ дата, підпис

Сумський державний університет

Факультет технічних систем та енергоефективних технологій

Кафедра «Прикладне матеріалознавство і технології конструкційних матеріалів»

Спеціальність 132 «Матеріалознавство»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідуюча кафедрою

_____ О.П. Гапонова

«__» _____ 20__ року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ДЛЯ ЗДОБУТТЯ СТУПЕНЯ
БАКАЛАВРА**

Балинського Марка Вікторовича

1.Тема роботи Розробка біополімер-апатитних композитних матеріалів з іммобілізованими в їх структуру іонами металів.

затверджена Наказом по університету від « 7 » квітня 2020 року № 0513-III

2.Термін здавання студентом закінченого проекту (роботи) _____

3.Вихідні дані до проекту(роботи)

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, що їх належить розробити) Аналіз умов формування покриттів, огляд структури та основних властивостей, вибір матеріалу та методів дослідження, отримання результатів та обговорення, підведення підсумків роботи та висновки.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ п/п	Назва етапів дипломного проекту (роботи)	Термін виконання етапів проекту (роботи)	Примітка
1	Аналіз умов формування покриттів		
2	Огляд структури та основних властивостей		
3	Вибір матеріалу та методів дослідження		
4	Отримання результатів та обговорення		
5	Підведення підсумків роботи та висновки		

6. Дата видачі завдання _____

Студент _____
(підпис)

Керівник проекту _____
(підпис)

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота бакалавра вміщує 59 сторінок, зокрема 7 таблиць, 25 рисунків, список із 19 використаних джерел на 2 сторінках.

Мета роботи – синтез та структурно-спектральні дослідження новітніх біополімер-апатитних матеріалів для застосування в стоматології.

Для досягнення мети роботи поставлені такі завдання:

– вивчення впливу фізичних параметрів природних полімерів на закономірності синтезу композитних матеріалів на основі гідроксиапатиту з заданими структурними характеристиками;

– отримання біоактивних матеріалів на основі природних полімерів та гідроксиапатиту для застосування в стоматології;

– дослідження морфології, структури та властивостей біоактивних матеріалів для стоматології.

Методи досліджень – для дослідження морфології покриттів, їх фазового і елементного складу застосовували растрову електронну мікроскопію, рентгеноспектральний і рентгеноструктурний аналіз.

При виконанні поставлених завдань в рамках проекту були застосовані сучасні інструментальні методи та методики дослідження отриманих матеріалів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ІМПЛАНТАНТИ, ГІДРОКСИАПАТИТ, СТРУКТУРА, ФІЗИКО-МЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.

ЗМІСТ

ВСТУП.....
РОЗДІЛ 1
АНАЛІЗ УМОВ ФОРМУВАННЯ ПОКРИТТІВ НА ОСНОВІ ГІДРОКСИАПАТИТУ.....
1.1 Гідроксиапатит – структура та основні властивості
1.2 Кристалічна структура гідроксиапатита
1.3 Катіонні ізоморфні заміщення
1.4 Отримання біоактивних матеріалів на основі природних полімерів та гідроксиапатиту для застосування в стоматології
1.5 Методи отримання покриттів.....
Висновки.....
РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....
2.1 Матеріали.....
2.2 Установка для осадження покриттів методом термодепозиції
2.3 Методи досліджень.....
Висновки.....
РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....
3.1 Дослідження впливу ізоморфних заміщень на структуру та властивості гідроксиапатиту.....
3.2 Дослідження структури та фазового складу КДГАП і Ме-ГА
3.3. Дослідження морфології зразків за даними SEM.....
3.4 Дослідження наночастинок композитного матеріалу з іммобілізованими в їх структуру іонів металів, що мають антибактеріальну властивість.....
3.5 Мікроструктура та склад покриттів
3.6 Дослідження механічних властивостей.....

Висновки.....

ВИСНОВКИ.....

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

САНДІ

ВСТУП

Важливий напрямок розвитку нанотехнологій пов'язано зі створенням нових матеріалів медичного призначення, в тому числі нанокомпозитних багатокомпонентних покриттів різного функціонального призначення [1-3]. Розробка наноструктурних кальцій-фосфатних покриттів на основі гідроксиapatиту кальцію (ГА) для медичних імплантатів з функціональними властивостями, що залежать від морфології їхньої поверхні, а також від фазового складу перехідних шарів є перспективним напрямком досліджень [1-6].

Особливий інтерес представляє створення наноструктурних біоматеріалів на основі гідроксиapatиту (ГА) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (відповідно до стандарту ASTM F1185 - 03 (2014 року), з стехіометричним співвідношенням кальцію і фосфору 1,67), що застосовуються в відновлювальній хірургії і стоматології. Як прийнято вважати, ГА відноситься до класу біологічно активних матеріалів (БАМ), з поверхнево-активними властивостями, високу біосумісність, які мають схожу з кісткою кристалічну структуру, що забезпечує міцне закріплення імплантатів. Чисельні дослідження в цій області показують, що для створення теорії і практики отримання біоматеріалу з заданими властивостями необхідно розглядати у взаємозв'язку (системно) наступні складові елементи біоматеріалу: склад – структура – технологія – властивості.

Такий підхід повинен виходити з призначення матеріалу і умов роботи; на основі цього формулюється і уточнюється ідея матеріалу і гіпотеза про хімічний склад, структуру, передбачуваної технології отримання необхідних властивостей. З теоретичних позицій, біоінертні матеріали не повинні зазнавати змін в своєму складі і фізико-хімічні властивості за весь час перебування в організмі або біоактивних середовищах.

У роботі експериментально досліджуються біоактивні кальцій-фосфатні покриття $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, які одержують на титановому сплаві $\text{Ti}_6\text{Al}_4\text{V}$.

РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ГІБРИДНИХ БІОМАТЕРІАЛІВ

Вдосконалення сучасних матеріалів для біомедичних застосувань є найважливішим питанням, що кидає виклик сучасному матеріалознавству та техніці, особливо якщо мова йде про розробку матеріалів, які будуть використовуватися *in vivo*. В даний час різні біоматеріали розробляються і виготовляються з використанням полімерів, металів, кераміки або їх композитів. Оскільки виготовлення скафолдів все частіше включає в себе композитні матеріали з підвищеною біологічною активністю, то бажані механічні та сприятливі для клітин властивості, об'єднані в конструкції, що виготовлені з однієї тканини. В результаті було розроблено кілька прикладів успішних кісткових і хрящових конструкцій з клінічним переказом, при цьому керамічні та полімерні композити, можливо, мали найбільший успіх. Щоб максимізувати остеогенез і хондрогенез в майбутньому, необхідно домогтися ще більш тісної реплікації природних механічних і біохімічних стимулів, яким піддаються клітини, на додаток до посилення васкуляризації конструкції.

Це може бути досягнуто частково завдяки результатам наукових досліджень в області біоматеріалів, технології виготовлення скафолдів і комп'ютерного моделювання. Більш ефективні методи також необхідні для оптимізації процесу виділення клітин, культивування та посіву в конструкції. В даний час це трудомісткий процес, хоча досягнення в технології біореакторів можуть підвищити ефективність.

Однак найшвидший шлях до успіху може полягати у використанні природного біореактора, що забезпечується нативної кістковою тканиною, яка має виняткову регенеративну здатність. Таким чином, регенерація кісткової і хрящової тканини *in vivo* може бути максимізована в поєднанні з усе більш біологічно активними, анатомічно складними каркасами, здатними рекрутувати клітини-господарі.

1.1 Гідроксиапатит – структура та основні властивості

Кісткова тканина людини являє собою складний композиційний матеріал з організованою на декількох рівнях мікроструктурою, що володіє певними механічними властивостями [1, 2, 3]. Головними складовими кісткової тканини є колаген типу I (~ 20%), мінеральна фаза (~ 60%), вода (~ 9%), неколагенові білки (~ 3%), залишок - полісахариди і ліпіди. До мінеральної компоненти відносять так званий біологічний апатит $(Ca, Na, Mg)_{10}(PO_4, HPO_4, CO_3)_6(OH, F, Cl)_2$, який представляє собою кальцій фосфатний гідроксиапатит (ГА) з катіонними (магній, натрій) і аніонними (карбонатні групи, хлор і фтор) заміщеннями [4, 5]. Слід зазначити, що в кістковій тканині людини гідроксиапатит присутній у вигляді гексагональної сингонії.

У таблиці 1.1 показано приблизний вміст фізіологічно важливих для життєдіяльності організму іонів в кістках людини.

Таблиця 1.1

Фізіологічний зміст іонів в кістках людини

Іон	Мас.%	Іон	Мас.%
Ca^{2+}	36.51	K^+	0.03
PO_4^{3-}	15.2	CO_3^{2-}	7.4
Na^+	0.90	F^-	0.03
Mg^{2+}	0.72	Cl^-	0.13

Склад кістки залежить від великої кількості факторів і протягом життя людина може змінюватися [6, 7]. ГА займає важливе місце у багатьох фізіологічних процесах, що відбуваються в організмі людини. Завдяки великій кількості ізоморфних заміщень, стає можливим спрямована зміна властивостей гідроксиапатиту і отримання синтетичних матеріалів з елементним складом, близьким до природної кісткової тканини людини. Оскільки кістковий матрикс людини виконує роль буферної системи для атомів різних металів, то штучні біоматеріали на основі ГА повинні мати різну концентрацію домішок для

максимальної відповідності умовам ділянки кісткової тканини, що замінюється [4-9].

Однозначної думки про роль іонних заміщень в фізіології кістки немає. Встановлено, що магній дестабілізує структуру ГА. Карбонові групи є важливими компонентами в біохімічних взаємодіях кісткової тканини з плазмою крові, так як сприяють утворенню ґраткових деформацій, що збільшують резорбіруемість ГА. Іони фтору, заміщаючи гідроксильні групи, навпаки знижують розчинність ГА при значеннях рН, близьких до нейтральних, внаслідок їх більш високої енергії зв'язку з кальцієм в ГА [5, 7]. Передбачається, що натрій необхідний для забезпечення оптимальної структури карбонатомісного ГА [6,7]. Основні показники фізичних властивостей ГА наведені в таблиці 1.2 [3, 6, 10].

Таблиця 1.2

Фізичні властивості синтетичного ГА

Фізичні властивості	Значення
Густина	3.00–3.219 г/см ³
пористість	0.1–3 %
Параметри кристалічної ґратки	(±0.003 нм)
Постійна ґратки <i>a</i>	9.432–0.9418 нм
Постійна ґратки <i>b</i>	6.881–0.6884 нм
Індекс кристалічності	33–37

1.2 Кристалічна структура гідроксиапатита

Кристалічна структура ГА і його заміщених форм була предметом численних досліджень [1, 2, 4 – 17]. Відомо, що ГА кристалізується в гексагональної сингонії з просторовою групою $R\bar{6}_3/m$ і параметрами елементарної комірки, $a = b = 9,432 \text{ \AA}$, $c = 6,881 \text{ \AA}$. ГА являє собою шаруватий кристал, що містить більше ста атомів у елементарній комірці.

Згідно [14], кристал ГА має дві структурні підсистеми (рисунок 1.1): першу утворюють Са-канали з групами OH^- всередині них, а друга - являє собою остовий каркас (ОК), в який іони X^- F^- , Cl^- , OH^- можуть впроваджуватися з малою вірогідністю, а такі іони, як CO , можуть ізоморфно замінювати PO_4^{4-} групи. Групи $[\text{PO}_4]$ утворюють тетраедри із середнім відстанню $R_e(\text{P-O}) = 1,53 \pm 0,02 \text{ \AA}$. Атоми Са займають у структурі ГА два кристалографічно незалежних положення. Що знаходиться в положенні 2 атом Са оточений шістьма атомами кисню, що належать групам PO_4^{3-} і OH , в той час як атом Са, що займає положення 1, має оточення атомами кисню, близьке до октаедричного. Атоми Са в положенні 2 утворюють трикутник в площині, перпендикулярній осі c . Трикутники повернені один відносно одного на 60° уздовж цієї осі. У фторапатітовій структурі атоми F розміщені в центрі таких трикутників, у разі ж ГА групи OH розташовуються трохи вище або нижче центру. Атоми P оточені чотирма атомами O і утворюють тетраедр майже правильної форми, лише з невеликим спотворенням. При досить складній координації атомів Са в осередку ГА утворюються 75 зв'язків Са-О (без урахування зв'язків з киснем іона гідроксилу), 24 зв'язку P-O , 6 зв'язків Са-ОН і 2 зв'язку OH . Гідроксилапатити [15] легко обмінюються з навколишнім середовищем, у результаті чого в їх складі можуть з'являтися інші іони. Найбільш часто зустрічаються такі варіанти обміну іонів: Ca^{2+} замінюється катіонами Sr^{2+} , Ba^{2+} , Mo^{2+} , рідше Mg^{2+} , Pb^{2+} . Катіони Ca^{2+} поверхневого шару кристалів можуть на короткий час замінюватися катіонами K^+ , Na^+ ; іони- PO_4^{3-} обмінюються з HPO_4^{2-} , CO_3^{2-} ; іони- OH - замінюються аніонами галогенів Cl^- , F^- , I^- , Br^- . У випадку стехіометричного ГА, співвідношення Са/Р становить 10:6 (або 1,67), що є чистою стійкою фазою ГА. Коли співвідношення Са/Р знаходиться в інтервалі 1,5-1,67, утворюється кальцій-гідроксиапатит.

Дослідження точного складу ГА на основі хімічного аналізу проводилися ще в першій половині 18 століття, але лише через століття було введено сучасну концепцію наявності різних кристалічних фаз СаР [15]. Розуміння точної хімічної структури та складу ГА дозволило оптимізувати процес

синтезу, під час якого покращені функціональні можливості або спеціальні властивості можуть бути відновлені до кінцевого продукту. Величезний вплив на хіміко-біологічні властивості гідроксилапатиту мають катіонні заміщення в його структурі.

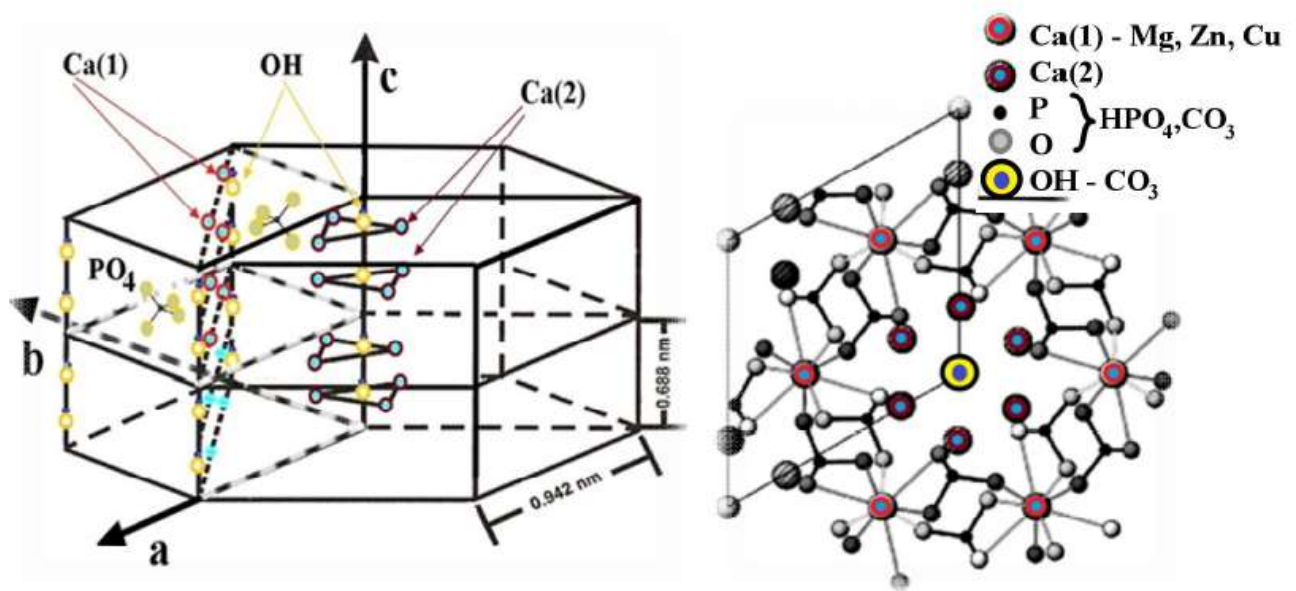


Рисунок 1.1 – Об'ємне уявлення молекули гідроксилапатиту [1]

1.3 Катіонні ізоморфні заміщення

Елементи кристалічної ґратки апатитів можуть обмінюватися з іонами розчину, що оточує кристал, і змінюватися за рахунок іонів, що знаходяться в цьому розчині. У живих системах ця властивість апатитів робить їх високочутливими до іонного складу крові і міжклітинної рідини. У свою чергу, іонний склад крові і міжклітинної рідини залежить від характеру їжі і води, що споживається. Сам процес заміщення елементів кристалічної решітки протікає в кілька етапів з різною швидкістю. Обмін іонів в кристалічній ґратці гідроксилапатита змінює його властивості, у тому числі міцність, і істотно впливає на розміри кристалів. Деякі іони (K^+ , Cl^-) протягом декількох хвилин шляхом дифузії з навколишньої біологічної рідини заходять в гідратний шар гідроксилапатита, а потім також легко його залишають. Інші іони (Na^+ , F^-) легко проникають в гідратну оболонку і, не затримуючись, вбудовуються в поверхневі шари кристала. Проникнення іонів Ca^{2+} , PO_4^{3-} , CO_3^{2-} , Sr^{2+} , F^- в

поверхню кристалів гідроксилапатиту з гідратного шару відбувається дуже повільно, протягом декількох годин. Лише поодинокі іони (Ca^{2+} , PO_4^{3-} , CO_3^{2-} , Sr^{2+} , F^-) вбудовуються всередину іонної ґратки. Це може тривати від кількох днів до кількох місяців. Переважним фактором, що визначає можливість заміни, є розмір атома. Схожість в зарядах має другорядне значення. Такий принцип заміни носить назву изоморфного заміщення. Проте, в ході такого заміщення підтримується загальний розподіл зарядів за принципом: $\text{Ca}_{10x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6x}(\text{OH})_2$, де $0 < x < 1$. Втрата Ca^{2+} частково компенсується втратою OH^- і частково H^+ , приєднаних до фосфату кальцію.

Для катіонних заміщень велике значення має фактор розмірної подібності катіона, що заміщає катіон кальцію. У таблиці 1.3 наведені іонні радіуси деяких катіонів за Гольдшмідт [3].

Таблица 1.3

Іонні радіуси деяких катіонів

Іон	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Na^+	K^+	Ag^+	Ag^{2+}	Zn^{2+}
Ефективний радіус, Å	1.06	0.78	0.98	1.33	1.13	1.01	0.83

Здатність до заміщення в аніонній та катіонній підґратках ГА і мінливість структурних характеристик і фізико-хімічних властивостей, що походить з цього є предметами численних досліджень. З точки зору утворення вакансій біогенні та синтетичні апатити, які містять домішкові атоми і групи атомів в позиціях структури ГА, розглядають як тверді розчини заміщення [3, 8].

Синтетичний ГА у вигляді порошку можна отримати, використовуючи різні хімічні методи, як безводні «сухі», так і «мокрі» [1-3]. Безводні методи використовуються у твердотільних реакціях між сполуками кальцію і фосфору для отримання стехіометричних порошоків ($\text{Ca/P} = 1,67$). У «мокрих» хімічних методах використовують або осадження в змішаних водних розчинах, або гідроліз фосфатів кальцію. Отримані порошки ГА характеризуються значною площею поверхні та малим розміром частинок. Кристалічність та Ca/P -

відношення залежить від рН, температури, типу та концентрації реагуючих компонентів. Для синтезу осаждением джерелом кальцію є CaCl_2 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaCO_3 , а джерелом фосфору відповідно $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, H_3PO_4 та її натрієві або калієві солі. Синтез проходить при $\text{pH} > 7$ з використанням водного розчину аміаку або розчину їдкого натрію з подальшим пропусканням газоподібного азоту для видалення карбонат-іонів [14]. Імпланти з покриттям ГА широко використовуються та показали свою ефективність шляхом підвищення стійкості імплантатів внаслідок кращої остеопровідності та інтеграції імплантату з кістковою тканиною [7, 12]. Незважаючи на свої сприятливі властивості регенерації кістки, обмеження на використання чистої кераміки ГА існують через її низькі механічних властивостей (в тому числі низької міцності і міцності на розрив, а також низькою зносостійкості) в умовах високого навантаження. Хімічний склад і кінцева структура ГА можуть бути адаптовані за допомогою коригування хімічних складів та попередників реакції осаждения ГА. Можливість включення сторонніх іонів у хімічну структуру гідроксиапатиту може пояснити, чому кістки також функціонують як високоефективна зона зберігання іонів.

Коли ГА стикається з фізіологічними рідинами, відбувається ряд хімічних реакцій, що призводять до утворення нових кісток, що також називається остеопровідним процесом. Біоактивний ГА запускає низку процесів реформації на поверхні матеріалу, під час яких взаємодія ГА з кісткою та наступні реакції, що призводять до осаждения іонів та утворення природних та біологічно еквівалентних кісток. Як один із помітних ефектів ГА, він здатний поліпшити формування кісток між проміжками навколо імплантату, а також здатний перетворювати індуковану рухом фіброзну мембрану в кісткове кріплення. Встановлено, що ГА може ініціювати нову генерацію кісток за допомогою механізму остеокондукції без наявності запалення, системної токсичності або реакції чужорідного тіла. Після імплантації матеріалу на основі ГА, волокниста тканина, що складається з газованого апатиту, матеріалізується на поверхні і

встановлює зв'язок між імплантатом і природною кісткою. Це призводить до фіксації та стабілізації імплантату в тканинному середовищі.

1.4 Отримання біоактивних матеріалів на основі природних полімерів та гідроксиапатиту для застосування в стоматології

Використання матеріалів з остеоінтегруючими та бактерицидними властивостями є важливою стратегією стоматології. З цією метою в ході даної роботи були розроблені та досліджені методики виготовлення композитного матеріалу у формі плівки на основі гідроксиапатиту та природнього полімеру (альгінату) з додаванням неорганічних іонів та подальшим насиченням лікарськими засобами та активними речовинами. Іони кальцію, магнію, алюмінію, цинку та міді сприяють зміцненню кісткової тканини, саме тому їх обрали для «зшивання» альгінатної матриці при виготовленні матеріалу у формі плівок. Іони металів також відомі своїми антимікробними властивостями [7].

Основні біомедичні властивості (необхідний рівень біоактивності, біорезорбіруемості і стимулювання утворення кісткової тканини) залежать від співвідношення у біоматеріалів більш стабільних і більш розчинних кальцій-фосфатних фаз в двох-, трьох- і багатофазних системах, що складаються з різних фосфатів кальцію.

Послідовність розробки біоматеріалів може бути представлена у наступному вигляді (рис. 1.2). Конкретизуючи стосовно імплантантів, можна виділити два основних послідовних технологічних процеси отримання матеріалу:

- отримання матеріалу (наприклад, Ti_6Al_4V) основи імплантанта з певним хімічним складом і структурою - технологія T_1 ;
- отримання матеріалу покриття (наприклад, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) із заданою структурою, властивостями та формою – технологія T_2 .

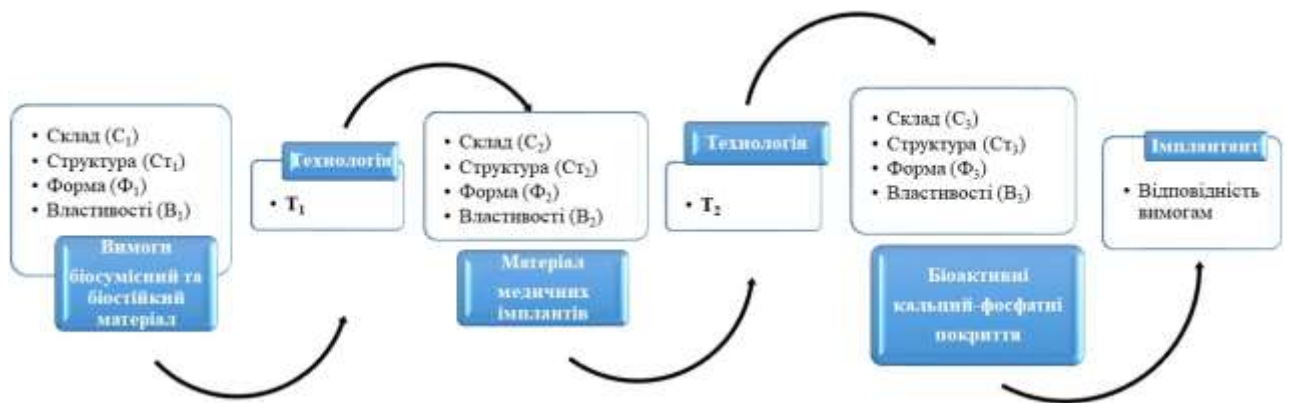


Рисунок 1.2 – Загальна (розгорнута) схема парадигми створення біоматеріалів: С₁, Ст₂, Ф₁, В₁ - склад, структура, форма, властивості біоматеріалу пов'язані з його створенням (розробкою) і після отримання (перетворення) (індекси 2, 3); Т₁, Т₂ - відповідно, технологія отримання матеріалу і нанесення покриття

Основною теоретичною передумовою використання дентальних імплантів (рисунок 1.3) є факт тканинної інтеграції (фіброссальної, остеointegraція) при інкорпорації в кісткову тканину щелепи біологічно інертних матеріалів [8]. Переваги цієї чи іншої системи імплантації, є постійним предметом дискусії, проте помітна тенденція до більш широкого застосування остеointegрованих імплантів з попередніми «приживлення» без навантаження внутрикостної частини імпланта, що має, як правило, пористу поверхню.

Гнатодинамометричні дослідження показують, що витривалість перімплантатних тканин до функціональних навантажень наближається до витривалості пародонту природних зубів. Важливими аспектами після хірургічного втручання є досягнення і підтримка остеointegraції, а також формування зв'язку між епітелієм ясен і поверхнею імплантату. Поверхня імплантів значно визначає початкову фазу біологічних реакцій з встановленим імплантатом, і впливає на процес його інтеграції з навколишніми тканинами. Зростання остеобластів і їх диференціація на поверхні імплантату безпосередньо залежить від мікроструктури цієї поверхні. Шорстка поверхня

імплантату може прискорити процес остеоінтеграції, особливо, якщо проведена аугментація. Структура поверхні (ступінь її розвиненості) також грає важливу роль на перших стадіях репаративного остеогенезу [9].



Рисунок 1.3 – Форми дентальних імплантів [21]

Матеріал імплантату повинен бути біосумісним (при імплантації поводить адекватно, що дозволяє виконати поставлене завдання) і біостійким (здатність матеріалу протистояти в розрахунковому інтервалі часу

комплексному впливу навколишнього середовища і тканин, зберігаючи при цьому свої вихідні фізико-хімічні, механічні та біологічні, а також функціональні властивості). Реально існуюча практика дозволяє говорити лише про існування щодо біосумісних і безпечних біоматеріалів. Вони можуть знаходитися в організмі протягом тривалого періоду часу, достатнього для виконання своєї функції, не викликаючи в ньому розвитку негативних реакцій. Рівень відносної біосумісності для різних біоматеріалів може бути різним. Це інтегральний показник, і його важко визначити кількісно. У кожному конкретному випадку потрібно використовувати свій підхід і ставитися з обережністю до отриманих результатів (ISO / TR 9966).

Перевагами використання металевих імплантатів наступні: відносна дешевизна, технологічність виготовлення, міцність і хімічна інертність. Найбільш поширеними матеріалами медичних імплантатів є: сплави Co-Cr, титан і його сплави, нержавіюча сталь. Титанові сплави найбільш часто використовуються для виготовлення медичних імплантатів, що використовуються в стоматології та ортопедії [10]. Основними їх перевагами є: корозійна стійкість, механічні властивості і висока сумісність з навколишніми тканинами [11]. Крім того, наявність на поверхні титанового сплаву шару оксиду титану (TiO_2) забезпечує біосумісність і сприяють формуванню на поверхні шару гідроксиапатиту [12].

Фіксація металевих імплантатів формується кістковою тканиною і вимагає тривалого часу, тому актуальним залишається пошук методів модифікування їх поверхні для збільшення остеопривідності. Серед методів модифікування поверхні медичних імплантатів можна виділити кілька напрямків: 1) створення шорсткої поверхні, що сприяє закріпленню сформованою кістковою тканиною; 2) створення біоактивних проміжних шарів в інтерфейсі імплантат-кісткова тканина; 3) нанесення біоактивних покриттів, що підсилюють утворення кісткової тканини або композитних покриттів, що складаються з органічних і неорганічних компонентів.

Шорстку поверхню металевих субстратів можна створювати, використовуючи методи кислотного травлення, лужної обробки, завдаючи проміжні шари методами іонної імплантації або магнетронного розпилення. Біоактивні шари в інтерфейсі імплантат-кісткова тканина можуть бути представлені шарами TiN, TiO₂, а біоактивні покриття – включають ГА, карбонатапатит, хітозан, колаген, желатин, альгінат або комбінацію органічних і неорганічних компонентів: ГА-желатин, ГА-колаген, ГА-альгінат, ГА-хітозан та ін.

Хімічний склад повинен відповідати стехіометричній формулі гідроксиapatиту [13]. Формула природного апатиту наступна: (Ca, M)₁₀(PO₄, Y)₆(OH, X)₂ – де М – катіони металів (Mg²⁺, Na⁺, K⁺, Sr²⁺, Ba²⁺ и др.), Y – аніони (CO₃²⁻, H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻, SO₄²⁻ та інші), X – (F⁻, Cl⁻, CO₃²⁻ та інші). Чистота повинна бути не менше 95% гідроксиapatиту, допустимі домішки: TSP, TetSP, CaO. Відношення Ca/P в атомних % повинно складати 10/6 = 1.66–1.67 для порошка (стехіометричного ГА) та 1.67-1.76 для покритій.

При цьому найбільш оптимальними вважаються гідроксиapatитним покриття з товщиною 45-65 мкм, пористістю <2%, вмістом гідроксиapatиту >95%, кристалічної фази > 70%, міцністю зв'язку на розтягнення > 65 МПа, міцністю на вигин при 8,3 МПа > 10 млн. циклів [1-4]. Аналіз даних літератури показав, що середня глибина шорсткості поверхонь з різними способами обробки складає від 1,5 до 5 мкм і збігається з середніми значеннями оптимальної шорсткості поверхні. Результати ряду експериментів, в яких оцінювалися імплантати з різною топографією поверхні, показали, що оптимальна остеоінтеграція спостерігається в тих випадках, коли Ra = 1,5 мкм теоретично розрахована Ханнсоном як оптимальна шорсткість поверхні [5].

Ряд авторів [14-16] вважає, що характер взаємодії гідроксиapatиту з кістковою тканиною, носить більш складний характер, ніж проста хімічна реакція, якої приписує його основна дія. В системі *in vitro* процес утворення гідроксиapatиту є досить складною реакцією з утворенням двох різних аморфних фаз, що не підкоряється законам дифузії, так як швидкість росту і

розчинення кристалів в 2-3 рази нижче теоретично очікуваної величини поверхневого натягу ($s=240$ мДж/м²). Передбачається, що цей процес йде за допомогою поліядерними або спірального механізму [1-4]. Ефективність вrostання імплантатів з пористим покриттям залежить від багатьох факторів, серед яких виділяють чотири основні групи: стану кістки реципієнта, умови механічної стабілізації, структури і властивостей самого імплантируемого пристрою і супутнього лікування [1-3].

Таким чином, нанесення біоактивних кальцій-фосфатних покриттів на металеві субстрати дозволяє забезпечити біосумісність, хімічну стабільність і механічну стійкість медичних імплантатів. Біосумісність і біоактивність біоматеріалів істотно залежать від властивостей їх поверхні, оскільки хімічні реакції в організмі спочатку відбуваються безпосередньо на поверхні імплантатів після їх введення в організм [17].

1.5 Методи отримання покриттів

Існує багато методів нанесення покриттів ГА на металеві субстрати: плазмове розпилення (plasma spraying) [18, 19], термічне напилення (thermal spraying) [10], магнетронне напилення (magnetron sputtering) [11-13], іонним пучком (ion beam assisted deposition (IBAD)) [14], імпульсне лазерне осадження (pulsed laser deposition) [15], осадження іонів (ion deposition) [16], іонна імплантація (ion implantation) [18]. Характерною особливістю перерахованих методів є високі температури осадження покриттів ГА. Серед низькотемпературних методів виділяють: золь-гель метод (sol-gel method) [19], електрофоретичної осадження (electrophoretic method) [12], електрохімічне осадження (electrochemical deposition) [12], гідротермальне осадження [13], електричне розпилення [14].

Кожен з цих способів має свої переваги та недоліки, які пов'язані з фізико-хімічними і структурними параметрами шарів, а також механічними властивостями: тріщиностійкість, міцність, адгезія та інші. Все більшою

популярністю користуються біоміметичні методи, що дозволяють отримувати покриття за умов близьких фізіологічному середовищі організму [1,2]. Такі методи дозволяють формувати покриття на субстратах складної геометрії, проте найчастіше при отриманні покриттів даним методом необхідна попередня обробка субстратів, оскільки необроблені субстрати не мають достатньої біоактивності для формування кальцій-фосфатного покриття.

Відповідно до думки, що приведена у роботах, серед існуючих методів нанесення гідроксиапатитним покриттів на металеві імпланти, що забезпечують рівень зв'язування, для клінічного застосування найбільш прийнятним, практичним, технічно добре керованим процесом є метод плазмового напилення. Слід зазначити, що плазмового напилення ГА, за даними рентгенодифракційну інфрачервоного і хімічного аналізу, призводить до утворення покриття, що має різний кристалічний склад між своїми внутрішніми і зовнішніми шарами. Це може впливати на стабільність, біоустойчивість і біомеханічні боку матеріалів.

Сучасний етап розвитку плазмового напилення характеризується вдосконаленням технології отримання покриттів і комбінуванням плазмового напилення з іншими технологічними прийомами для забезпечення можливості управління властивостями покриттів при їх нанесенні або шляхом їх подальшої обробки.

Проте, біологічно доцільним є нанесення на імпланти гідроксиапатиту з максимальним збереженням його структури і мінерального складу [1-10].

Висновки

1. Отримання ортофосфатів кальцію певної модифікації викликано близькістю структури штучних матеріалів і природних твердих тканин людини. Одним з головних завдань в дослідженні таких питань є вивчення активності одержуваних матеріалів, зокрема, іонного обміну синтезованих зразків в живих тканинах. У сучасному біоматеріалознавстві гідроксиапатит кальцію $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ – є матеріалом, який виявляє найкращі остеокондуктивні властивості за рахунок особливостей будови та морфології. Катіонні заміщення в структурі ГА здатні викликати зміни в параметрах кристалічної ґратки і ступень кристалічності, який, як відомо, істотно впливає на розчинність ГА в фізіологічних умовах.

2. Аналіз зазначених у літературному огляді джерел показує досить широке коло як фундаментальних, так і прикладних робіт з дослідження ГА. Ряд дослідників припускає, що навмисне введення іонів металів в решітку синтетичних зразків гідроксиапатиту може призводити не тільки до поліпшення біосумісності, а й до зміни структурно обумовлених властивостей даних матеріалів. Однак питання, пов'язані з властивостями та структурою, що виникають при заміщенні ГА певним видом металів (Zn, Cu, Mg) у процесі хімічного осадження з розчину, залишаються відкритими. Не виконані точні вимірювання параметрів решітки, у повному обсязі відсутні систематизовані дані про зміну фізико-хімічних властивостей гідроксиапатиту кальцію при включенні у структуру іонів металів та антибактеріальні властивості їх наночастинок.

На підставі викладеного, метою цієї роботи є: встановлення закономірностей зміни структури, елементного складу гідроксиапатиту при заміщенні в його кристалічній ґратці атомів кальцію атомами металів Zn, Cu, Mg у процесі його осадження з рідкої фази, а також дослідження антибактеріальних властивостей наночастинок ZnS-Alg з використанням чистих культур мікроорганізмів.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріали

Кальцій нітрат тетрагідрат 0,167 М ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), гідрофосфат амонію 0,1М ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$), гідроксид амонію (NH_4OH) класифікації «ХЧ» (виробництво «Merck»); 1% водний розчин альгінату натрію молекулярною масою 15 кДа, (E401), Китай). 0,5 М розчини металовмісних сполук: хлориду кальцію CaCl_2 , сульфату міді CuSO_4 , сульфату цинку ZnSO_4 , сульфату магнію MgSO_4 , хлориду алюмінію AlCl_3 .

Синтез відбувався при рН 10,5, що досягалось додаванням 25% розчину NH_4OH . Реакційну суміш нагрівали до 80 °С протягом 10 хвилин з наступним 24 годинним «зістарюванням» та ретельною промивкою осаду. Утворений гідрогель ГА був відділений від дисперсійного середовища шляхом центрифугування. Вологість отриманого ГА складала 90 %. Частину продукту відпалювали при 900 °С протягом 1 години для подальших досліджень методом рентгенівської дифракції.

Результат рентгенівської дифракції (рис. 2.1) свідчить про утворення гідроксиapatиту (JCPDS 00-024-0033). Розраховані на основі XRD аналізу структурні характеристики ГА приведені в табл. 2.1.

Титановий сплав $\text{Ti}_6\text{Al}_4\text{V}$ з хімічним складом, відповідно до ASTM F136-02a (таблиця 2.2)

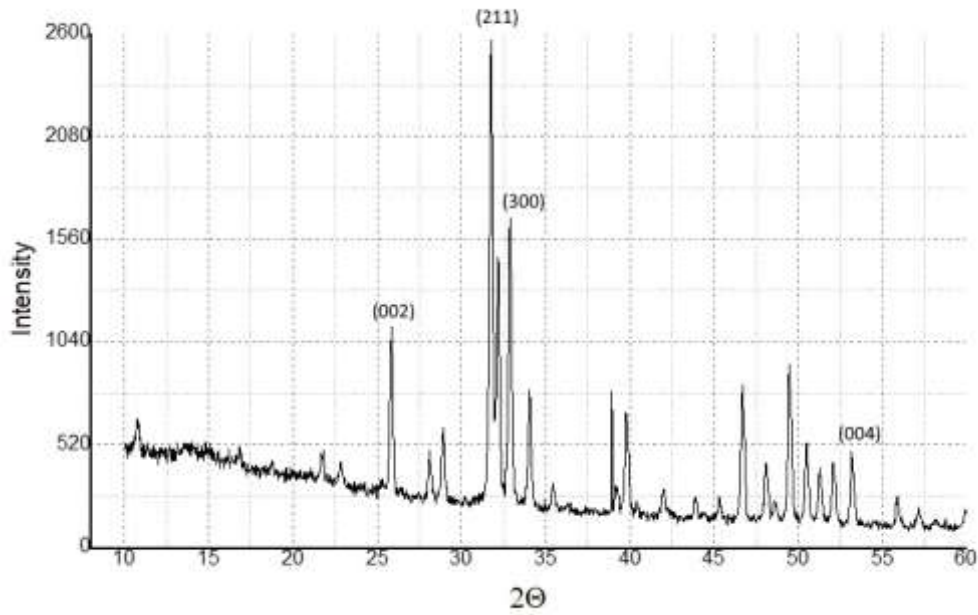


Рисунок 2.1 – Рентгенівська дифрактограма зразка ГА, синтезованого при рН=10,5 та відпаленого при 900 °С.

Таблиця 2.1

Структурні характеристики ГА.

Умови		Параметри кристалічної решітки			Склад, %		Ca/P
рН	t, оС	a, нм	c, нм	L, нм	HA	b-TCP	
10,5	80	9,42	6,88	50,16	100	0	1,66

Таблиця 2.2

Хімічний склад сплаву Ti_6Al_4V .

Елемент	Вміст (%)
Ti	основа
Al	5,5 - 6,5
V	3,5 - 4,5
Fe	0 - 0,25
C	0 - 0,8
O	0 - 0,13
N	0 - 0,05
H	0 - 0,012

Для отримання зразків кальцій-дефіцитного та метал-заміщеного гідроксиapatиту кальцію і встановлення залежності фізико-хімічних властивостей даних матеріалів від ступеня заміщення атомів кальцію атомами різних металів, перш за все, були розглянуті роботи [4 – 6], в яких проводилися дослідження по отриманню Ме-ГА методом жидкофазного осадження. На підставі даних літературних джерел була обрана методика отримання, а також етапи термообробки зразків у даному дослідженні.

Бездомішковий кальцій-дефіцитний гідроксиapatит (КДГАП) отримували методом хімічного осадження з розчину за методикою, описаною в роботах [9, 11, 12] і представленої схематично на рисунку 2.2.

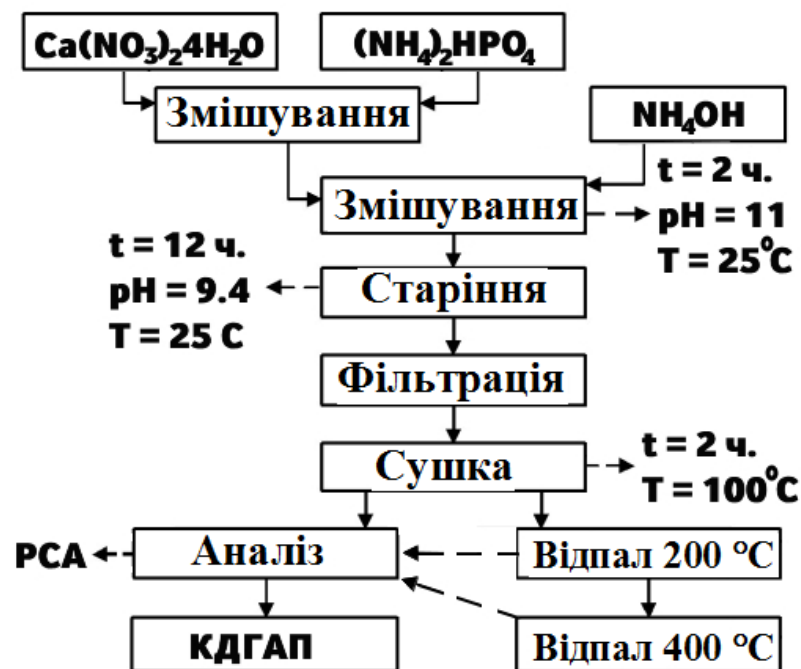


Рисунок 2.2 – Схема отримання нанокристалічних зразків кальцій-дефіцитного гідроксиapatиту (КДГАП).

На рисунку 2.3 показана схема для отримання зразків магній- мідь-і цинк-заміщеного ГА (МеГА).

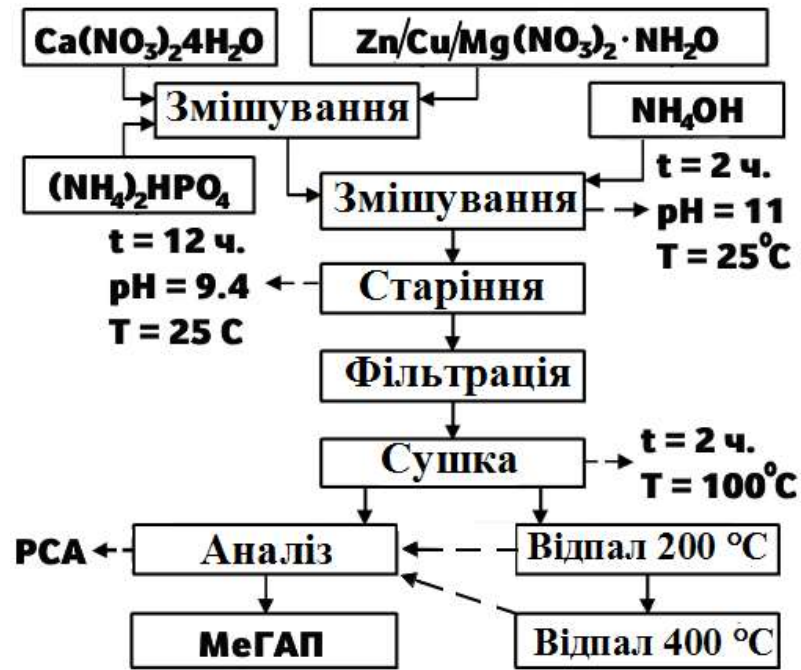
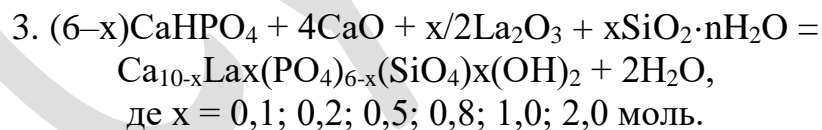
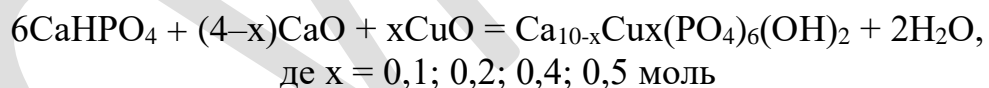


Рисунок 2.3 – Схема отримання нанокристалічних зразків Ме-ГА

ГА є основним компонентом синтезованих композитів. Синтез відбувався за класичною технологією згідно послідовності наступних реакцій:



або



Для створення оптимальних для синтезу значень рН (рН 10,5) у реакційне середовище додавали 25% розчин NH_4OH . Далі проводили нагрівання реакційної суміші до 80°C (10 хвилин) з наступним «зістарюванням» (24 години). Після цих процедур проводили ретельну промивкою осаду. Для відділення утвореного гідрогелю ГА від дисперсійного середовища проводили центрифугування (3000 об/хв, 5 хв). Вологість отриманого гідрогелю ГА складала 90 %. Для дослідження ГА методом рентгенівської дифракції частину

синтезованого продукту відпалювали (400°C, 60 хвилин). Зображення ряду зразків приведено на рисунку 2.3. Аналіз результатів рентгенівської дифракції (XRD-аналіз) підтвердив наявність гідроксиапатиту (JCPDS 00-024-0033) (рис. 2.4). Структурні характеристики ГА, які були розраховані за допомогою XRD-аналізу, наведені у таблиці 2.3.

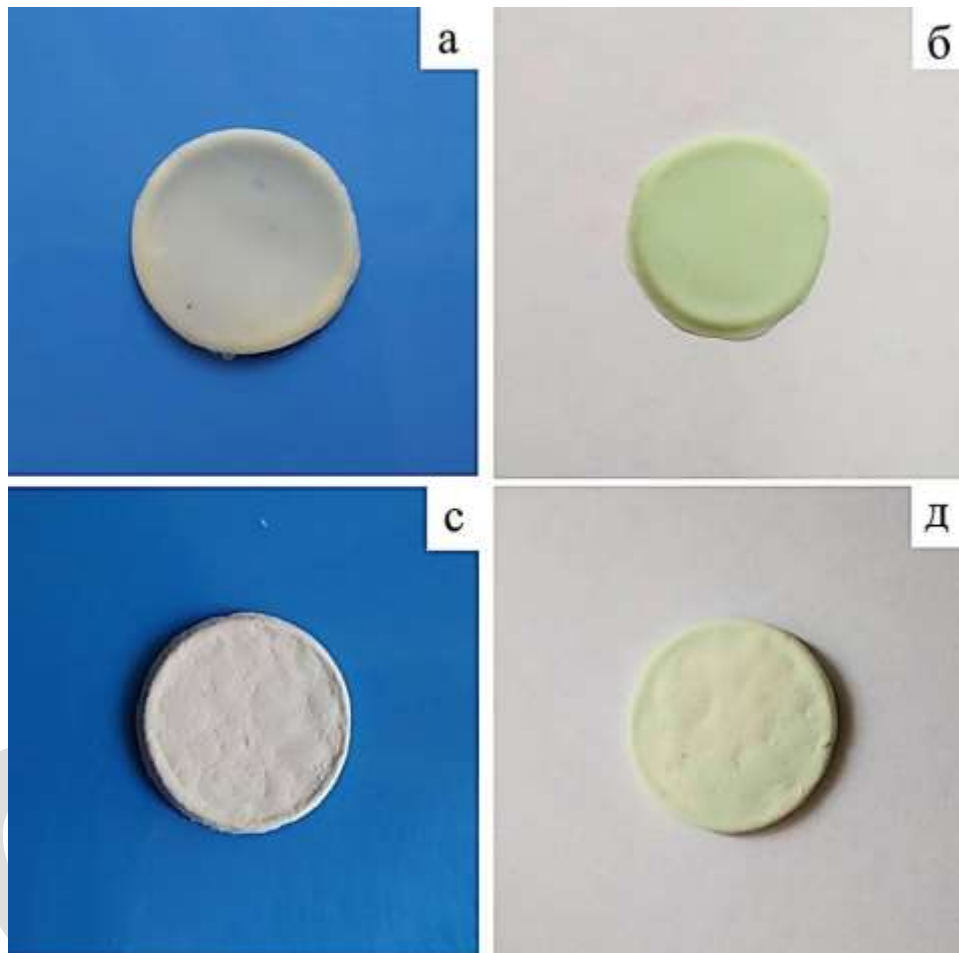


Рисунок 2.4 – Зразки композитних матеріалів на основі ГА, альгілату та іонів металів, висушені при кімнатній температурі та відповідно, ліофілізовані при – 53 °С.

На рисунку 2.5 наведені типові ПЕМ-зображення синтезованого ГА стехіометричного складу з співвідношенням $Ca / P = 1,67$.

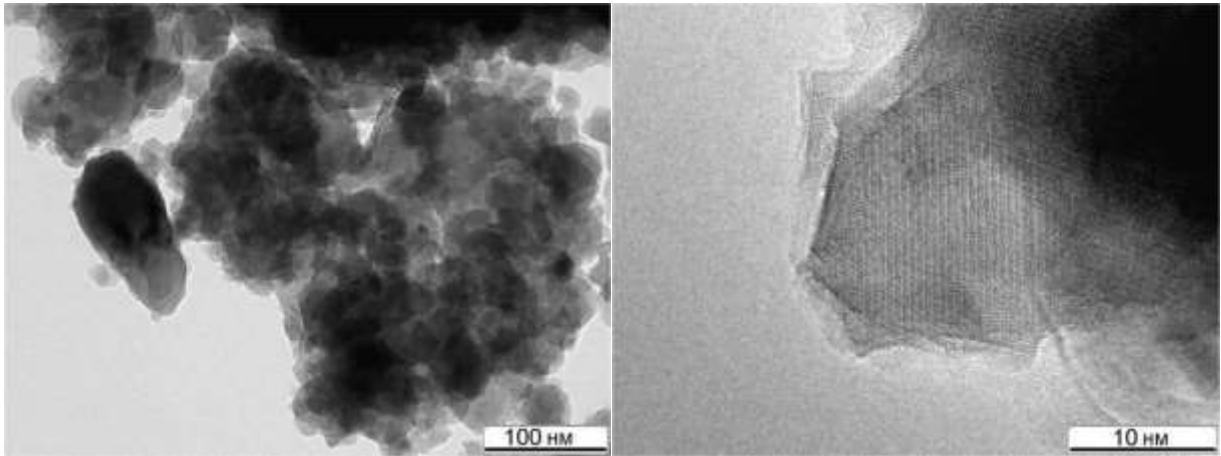


Рисунок 2.5 – ПЕМ – зображення частинок синтезованого ГА стехіометричного складу $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

2.2 Установка для осадження покриттів методом термодепозиції

Покриття отримували методом термодепозиції, що базується на осадженні кальцій-фосфатів із водного розчину на нагріті металеві субстрати. У роботі застосована система охолодження для створення градієнта температур між субстратом і маточним розчином, використана контрольна посудина з термопарою для контролю температури в ході експерименту. Крім того, перемішування здійснювали в контрольній та експериментальній склянках, що забезпечує однакові умови експерименту. Експериментальна установка для отримання покриттів методом термодепозиції показана на рис. 2.6.

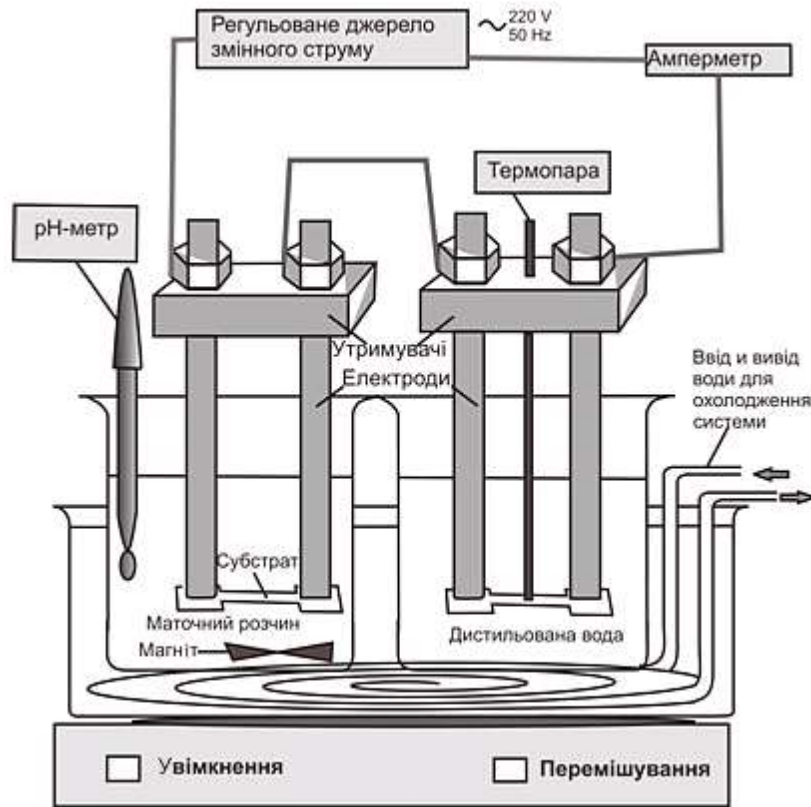


Рисунок 2.6 – Установа для одержання покриттів ГА методом термодепозиції із системою охолодження на Ti_6Al_4V -субстратах

Осадження гідроксиapatиту проводили на титановому субстраті методом TSD з 200 мл розчину, що містить 0,01M $CaCl_2$ і 0,006M H_3PO_4 . Значення pH розчину доводили до 6,52 за допомогою 10M NaOH. Анодований зразок Ti_6Al_4V занурювали в приготований розчин. Змінний електричний струм пропускали через підкладку протягом 60 хвилин, в результаті чого підкладку нагрівали до $95\text{ }^\circ\text{C}$. Для запобігання спонтанному утворенню фосфату кальцію у всьому об'ємі при нагріванні та для запобігання виснаження розчину на іонах Ca^{2+} і PO_4 використовувалася система охолодження. В результаті температура у всьому об'ємі суміші становила близько $25\text{ }^\circ\text{C}$, в той час як температура зразка становила близько $95\text{ }^\circ\text{C}$.

Усі зразки піддавалися традиційної обробці очищення перед нанесенням покриттів. Зразок перед осадженням полірували папером SiC і промивали етанолом і деіонізованою водою в ультразвуковому очиснику з подальшим

анодуванням протягом 1 години при кімнатній температурі в електроліті наступної композиції: H_2SO_4 - 20% мас. NaF - 0,5% w / w для утворення шару TiO_2 на поверхнях. Щільність постійного струму 1-1,5 А / dm^2 зберігалася протягом перших 5 хвилин з напругою до 12 В. Процес подальшого анодування проводився без коригування величини струму, його щільність становила близько 0,2 А / dm^2 . Свинець і титанові пластини використовували як катодний, так і анодний відповідно. Анодований титановий субстрат відпалювали при 500 ° С протягом 1 години на повітрі в печі, після чого обробляли етанолом і промивали деіонізованою водою.

Вивчалася поверхня внутрішньої частини гвинтових дентальних імплантатів у наступних ділянках: SSk_O, SSk, SS, ZZj, ZZw, ZZk, ZZr (рис. 2.7).

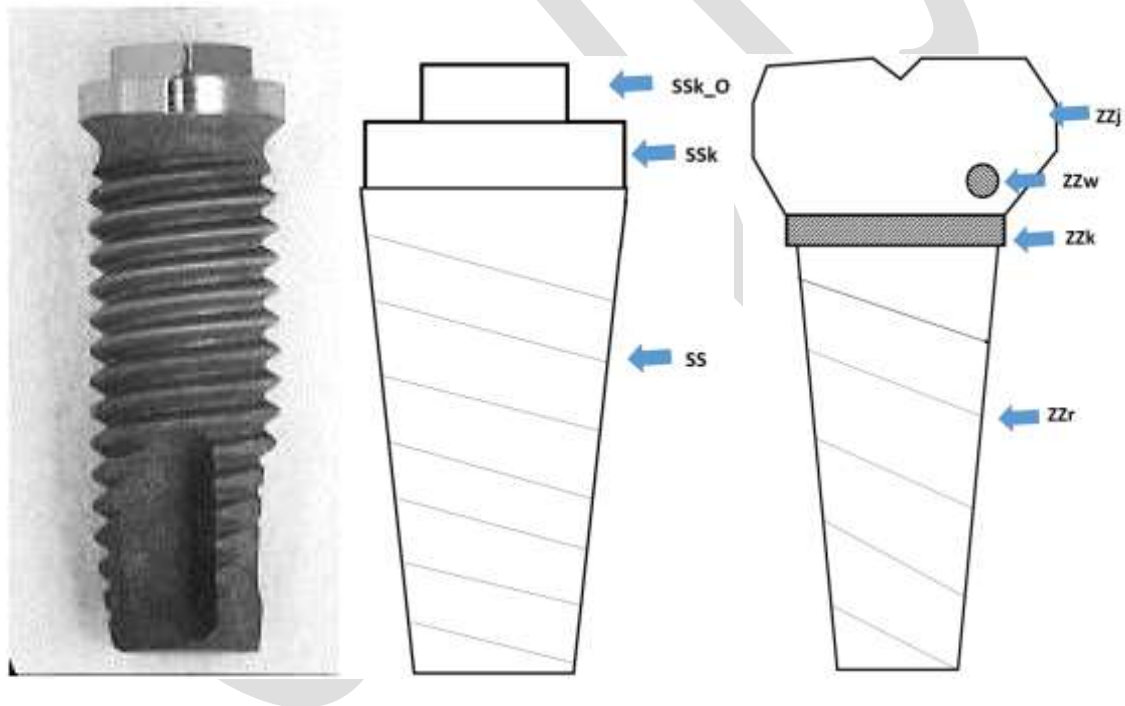


Рисунок 2.7 – Гвинтовий імплантат з рівномірною різьбою та апікальним пазом.

2.3 Методи досліджень

Для дослідження морфології покриттів, їх фазового і елементного складу застосовували растрову електронну мікроскопію, рентгеноспектральний і рентгеноструктурний аналіз.

При виконанні поставлених завдань в рамках проекту були застосовані наступні сучасні інструментальні методи та методики дослідження отриманих матеріалів:

Рентгеноструктурний аналіз.

Фазовий склад отриманих зразків був визначений методом рентгенівської дифракції (RD) на автоматизованому дифрактометрі ДРОН-3 (НПП «Буревестник»). Система автоматизації ДРОН заснована на мікропроцесорному контролері, який забезпечує управління гоніометром ГУР-8 та передачу даних в цифровому вигляді на ПК.

Рентгеноструктурний аналіз синтезованих фосфатів кальцію проводився на автоматизованому дифрактометрі ДРОН-3 (рис. 2.8). Дифрактограми отримували «методом порошку». Зйомка дифрактограм проводилася в інтервалі кутів 2θ від 10° до 60° . Метод рентгенівської дифракції (RD) дозволяє визначити ідентифікацію фаз, провести вимірювання ступеня кристалічності, розміру кристаліту, а також розрахувати параметри решітки отриманих зразків, що включає в себе просторову групу елементарної комірки, її розміри і форму, а також визначити групу симетрії кристала. Основу рентгенофазового аналізу становлять принципи дифракції хвиль при їх проходженні через кристалічну речовину. Кристали різних з'єднань є для рентгенівського випромінювання дифракційною решіткою з певними параметрами [1, 10, 15].



Рисунок 2.8 – Рентгенівський дифрактометр ДРОН-3 (СумДУ)

Внаслідок цього будь-які спотворення кристалічної структури зразка через наявність дефектів або зміни фазового складу можна виявити і зареєструвати. Основним рівнянням, що описує дифракцію рентгенівських променів і зв'язує основні величини в рентгеноструктурном аналізі, є формула Вульфа-Брегга (2.1):

$$2d_{hkl} \cdot \sin \Theta = n \cdot \lambda \quad (2.1),$$

где d_{hkl} – межплоскостна відстань у кристалі з індексами Міллера (hkl);

θ – кут між падаючим та відхиленим променем і площиною (hkl),

λ – довжина хвилі рентгенівського випромінювання,

n – порядок відображення.

При дослідженні використовувалось випромінювання $\text{CuK}\alpha$ (довжина хвилі 0,154 нм), фокус по Бреггу-Брентано θ - 2θ (2θ – брегівський кут). Величини струму та напруги склали 20 мА та 40 кВ відповідно. Дослідження зразків проводилося в режимі безперервної реєстрації (швидкість 4 °/хв.), діапазон кутів 2θ від 10° до 60° .

За умови режиму θ - 2θ , фокус рентгенівської трубки та вхідна щілина детектора розміщені на колі гоніометра, в центрі якого знаходиться плоский зразок. Реєстрація дифракційної картини відбувається при синхронному обертанні детектора та зразка навколо осі гоніометра, при чому кутова швидкість обертання детектора вдвічі більша, ніж швидкість обертання зразку. Результати експерименту передаються безпосередньо в програмний пакет

підтримки експерименту DifWin-1 (ТОО «Эталон ПТЦ») для попередньої обробки. Ідентифікація кристалічних фаз проводилась за допомогою картотеки JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards).

За допомогою RD були обраховані міжплощинні відстані d_{hkl} (h, k, l – індекси Міллера) зразків, встановлено їх фазовий склад та розраховані параметри елементарної комірки a та c (для JCPDS 9-432 $a = 0,942$ нм, $c = 0,688$ нм) по дифракційних лініях, що відповідають кристалографічним площинам ($3\ 1\ 0$) та ($0\ 0\ 2$), за наступними формулами:

$$a_{hk0} = 2d_{hk0} \frac{\sqrt{3}}{3} \sqrt{h^2 + hk + k^2} \quad \text{і} \quad c_{00l} = l \cdot d_{00l}, \quad (2.2)$$

де a_{hk0} – параметр елементарної комірки, обрахований в площині ($h\ k\ 0$);

d_{hk0} – міжплощинна відстань площини ($h\ k\ 0$);

h, k, l – індекси Міллера;

c_{00l} – параметр елементарної комірки, обрахований в площині ($00l$);

d_{00l} – міжплощинна відстань площини ($0\ 0\ l$).

За даними RD було встановлено фазовий склад зразків та розраховано розміри кристалітів та рівень мікродеформацій за методом, описаним нижче, в кристалографічному напрямку $[0\ 0\ c]$.

Середній розмір кристалітів за Шерером розраховується за наступною формулою [21]:

$$L = \frac{K\lambda}{\beta_m \cos \theta}, \quad (2.3)$$

де K – безрозмірна константа, залежна від форми кристалітів (приймаємо $K=1$);

λ – довжина хвилі рентгенівського випромінення;

β_m – інтегральна ширина дифракційного профілю, фізичне розширення в якому відбувається лише через малі розміри ОКР;

θ – кут дифракції.

Рівень мікродеформацій ε вимірюється як зміна міжплощинної відстані досліджуваного зразка у порівнянні з еталоном, в якому мікродеформації відсутні. Якщо фізичне розширення дифракційних ліній відбувається лише через мікродеформації кристалічної решітки, то рівень мікродеформацій визначається за наступною формулою:

$$\varepsilon = \frac{\beta_n}{4 \operatorname{tg} \theta}, \quad (2.4)$$

де β_n – інтегральна ширина дифракційного профілю, фізичне розширення в якому відбувається лише через мікродеформації кристалічної решітки.

Експериментальне розширення дифракційних ліній B складається з фізичного β та інструментального b . Оскільки в нашому випадку дифракційні лінії найбільш точно апроксимуються функцією Коші, то $B = \beta + b$. Якщо на величину фізичного розширення впливають як малий розмір ОКР, так і присутність мікродеформацій кристалічної решітки, то $\beta = \beta_m + \beta_n$. Звідси отримаємо:

$$\beta = \frac{\lambda}{L \cos \theta} + 4\varepsilon \operatorname{tg} \theta. \quad (2.5)$$

Рентгено-флуоресцентний аналіз

Рентгено-флуоресцентний аналіз є одним із методів, який широко застосовується для аналізу мінерального складу біологічних зразків завдяки можливості визначення великої кількості елементів в одній пробі з широким діапазоном концентрацій. В межах даної роботи проводили якісний аналіз ряду елементів у досліджуваних зразках на спектрометрі «Elvax-light» (Україна, Київ), який дозволяє визначати хімічні елементи в діапазоні від Na ($Z=11$) до U ($Z=92$). Технічні характеристики приладу: рентгенівська трубка Rh анод, берилієве вікно 140 мкм, рентгенівський детектор 165 еВ при 5,9 кеВ; програмне забезпечення Windows 98/NT/2K/XP. Рентгенограми отримували з використанням алюмінієвого фільтра протягом 120 ÷ 180 секунд.

Електронна мікроскопія

Просвічуюча електронна мікроскопія. Електронно-мікроскопічні дослідження структури і фазового складу зразків проводилось з використанням просвічуючого електронного мікроскопу ПЕМ-125К при роботі у світлопольному та мікродифракційному режимі без введеної селекторної діафрагми. Прискорююча напруга складала 90 кВ.

При роботі у режимі мікродифракції дифракційна картина отримувалась від вибраної, незначної за розміром ділянки зразка, площа якої менша, ніж при звичайній дифракції. Цей метод дозволяє отримати результати з малої площі зразка, що важливо при дослідженні мікроструктури та багатофазних зразків.

Для розміщення об'єктів у предметній площині об'єктивної лінзи ПЕМ використовувались опорні сітки з міді (30×30 мкм) та нікелю (50×50 мкм). Оскільки об'єкти мали розміри менші за отвори сітки, вони розміщувались на тонких, прозорих для електронів, суцільних плівках вуглецю товщиною 20 нм. Дані зразки наносились на опорну сітку з плівкою вуглецю, попередньо закріплену в об'єктотримачі, завдяки диспергації суспензії ультразвуковим методом. Суспензія отримувалась методом розчинення гелю (порошку) дистильованою водою.

Дослідження зразків за допомогою просвічуючої електронної мікроскопії виконується після попередньої їх підготовки на ультразвуковому диспергаторі УЗДН-А (ВАТ «СЕЛМІ», м. Суми). Просвічуюча електронна мікроскопія дозволяє безпосередньо виміряти розміри частинок (груп кристалів, окремих кристалів чи кристалітів) зразка, електронна дифракція дозволяє встановити фазовий склад зразків та параметри елементарної комірки.

Використовуючи знімки ПЕМ було виміряно розміри наночастинок у довжину D , оскільки у всіх випадках вони мають голкоподібну структуру.

Методика електронної растрової (скануючої мікроскопії)

Скануюча електронна мікроскопія

Електронно-мікроскопічні дослідження морфології зразків проводилися методом електронної мікроскопії на скануючому електронному мікроскопі

JSM-6390LV. Субстрат досліджувався в електронному мікроскопі в режимі вторинних електронів при прискорюючій напрузі 10-20 кВ. Роздільна здатність мікроскопу складала 10 нм. Фотографії, отримані при збільшеннях до X500.

Для дослідження морфології зразків використовується метод скануючої електронної мікроскопії (SEM) (рис. 2.9). Даний метод зручний при аналізі змін морфології, що відбуваються в іономодифікованих зразках ГА [5, 6, 9, 13]. Такі дані дослідження необхідні при вивченні розвиненості поверхні матеріалу, наявності пір, визначення розмірів агломератів.

Порівняльний аналіз зразків методом SEM дає наочну інформацію про характер і розмір часток, що складають зразок. Принцип SEM полягає в скануванні ділянки досліджуваного зразка узкосфокусованим електронним зондом і детектуванні при цьому сигналів [5, 7, 10].

Режим роботи: низький вакуум; діапазон збільшень від x30 до x 9 000; прискорювальна напруга - 5-10 кВ; види контрасту - вторинні електрони, дозвіл - 5–500 мкн.



Рисунок 2.9 – Скануючий електронний мікроскоп SEO-SEM Inspect S50-B (СумДУ)

ІЧ спектроскопія

Спектри FTIR отримували за допомогою спектрометра PerkinElmer Spectrum BX. Зразки готували у вигляді дисків. Спектри реєструвалися в діапазоні 4000–400 см⁻¹ при роздільній здатності 1 см⁻¹. Дослідження проводили на інфрачервоному спектрометрі на основі Фур'є перетворення, в якому застосовується сучасний метод ідентифікації молекулярних сполук і їх кількісного аналізу. Промені від ІЧ-джерела світла проходять через зразок і падають на детектор, який вимірює поглинання світла зразком. Величина поглинання дозволяє точно ідентифікувати молекулярну структуру зразка. Зразки готували у формі дисків з використанням KBr.

Вимірювання пористості та ступеню набрякання композитів

Для визначення пористості отриманих композитних матеріалів зразок масою m_0 поміщали в мірний циліндр з відомим об'ємом етанолу (V_1) і витримували протягом 30 хв. Об'єм етанолу з зануреним зразком відповідає V_2 . Потім зразок, в пори якого проник етанол, витягували з циліндра, зважували (m_1) і визначали об'єм спирту, що залишився (V_3). Пористість (Π) розраховували за формулою [2]:

$$\Pi = \frac{m_1 - m_0}{\rho_{em.} \cdot (V_2 - V_3)} \cdot 100\% , \quad (2.6)$$

де $\rho_{ет}$ – густина етанолу.

Рівноважний ступінь набрякання композитних матеріалів вивчали ваговим методом. Для цього висушені зразки заливали надлишком фізіологічного розчину і ставили в термошафу при заданій температурі. Через 24 години зразки діставали, фільтрувальним папером видаляли надлишок рідини з поверхні та зважували з точністю до четвертого знаку.

Розрахунок рівноважного ступеня набрякання Q проводили за формулою:

$$Q = \frac{m - m_0}{m_0} , \quad (2.7)$$

де m_0 – маса сухого зразку, г;

m – маса зразку, що набухнув до рівноважного стану, г.

In vitro дослідження біоактивності

Біоактивність досліджуваних зразків визначали за зміною значення рН фізіологічного розчину (SBF), який за складом та концентрацією компонентів наближений до сироватки крові людини: Na^+ -142 мМ, K^+ – 5 мМ, Mg^{2+} – 1,5 мМ, Ca^{2+} – 2,5 мМ, Cl^- – 148,8 мМ, HCO_3^- – 4,2 мМ, HPO_4^{2-} – 1,0 мМ, SO_4^{2-} – 0,5 мМ, рН=7,4 [3]. Зразки композитів однакової маси були занурені в розчин SBF об'ємом 5 мл та витримані в термошафі з постійною температурою 37°C протягом 7 днів. Вимірювання рН здійснювалося щоденно за допомогою рН-метра рН-150МІ.

Дослідження механічних властивостей

Втрата ваги при термічному впливі та теплову поведінку зразків досліджували за допомогою одночасного TGA/DTA аналізатора Shimadzu DTG-60Н. Зразки нагрівали в платиновому тиглі на повітрі зі швидкістю 10°C/хв від кімнатної температури до 600°C. В якості стандартного зразка використовували $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Визначали максимальні відносні деформації ϵ до руйнування, силу B_c при одноосному стискуванні.

Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ)

Визначення кінетики вивільнення лікарських засобів із складу композитного матеріалу проводили на хроматографі Angilent 1200 з детектуванням UV-Vis Abs ($\lambda = 280$ нм) та хроматографічною колонкою C18 (Zorbax SB-C18 4.6x150 мм, 5мкм). Було використано програмне забезпечення Empower 2. Мобільна фаза: буфер 0,05 М розчин гідрофосфату калію в суміші з 0,2% триетиламіном (рН = 3,1 при 21 ° C) - 68%; ацетонітрил - 32%. Був застосований ізостатичний режим при швидкості подачі елюента 2 мл/хв. Температура аналітичної колонки становила 40°C. Для зменшення похибок при вимірюванні малих концентрацій був використаний спосіб попереднього змішування компонентів елюенту, з подальшою обробкою ультразвуком протягом 30 хв для видалення розчиненого повітря.

Висновки

Об'єктами дослідження в даній роботі є зразки кальцій-дефіцитного гідроксиapatиту $\text{Ca}_{10-x} ((\text{HPO}_4)_y (\text{PO}_4)_{1-y})_6 (\text{OH})_2$ і металзамещеного гідроксиapatиту $\text{Ca}_{10-x-z} \text{Me}_{x-z} ((\text{HPO}_4)_y (\text{PO}_4)_{1-y})_6 (\text{OH})_2$, що отримані методом хімічного осадження з розчину.

Для отримання метал-заміщених зразків гідроксиapatиту використовувалися концентрації розчинів, відповідні заміщення атомів кальцію атомами Zn, Cu, Mg у кількості 1,3,5 ат%.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

3.1 Дослідження впливу ізоморфних заміщень на структуру та властивості гідроксиапатиту

Гідроксиапатит, що містить іони цинку та міді

Для описання механізму встраивания ионов цинка или меди в катионную подрешетку структуры ГА необходимо напомнить, что ГА кристаллизуется в гексагональной сингонии с пространственной группой $P6_3/m$ [1, 10, 14, 16]. Катионы Ca^{2+} занимают в структуре ГА две кристаллографически различные позиции (рис. 1.1). Кальций первой позиции Ca1 с симметрией C_3 координирован девятью ионами кислорода фосфатных групп. Кальций второй позиции Ca2 с симметрией C_{1h} связан с шестью ионами кислорода фосфатных групп и одним ионом кислорода ОН-группы, образуя семивершинник – осевой канал. Треугольники из катионов Ca2 лежат в зеркальных плоскостях при $z = 1/4$ и $z = 3/4$ с винтовыми осями 6_3 (гексагональная ось c) в их центре.

Описуючи механізм вбудовування іонів цинку або міді в катіонну підґратки структури ГА необхідно згадати, що ГА кристалізується в гексагональній сингонії з просторовою групою $P6_3/m$ [6, 10, 14]. Катіони Ca^{2+} займають у структурі ГА дві кристаллографічні різні позиції (рис. 1.1). Кальцій першої позиції Ca1 з симетрією C_3 координований дев'ятьма іонами кисню фосфатних груп. Кальцій другій позиції Ca2 з симетрією C_{1h} пов'язаний з шістьма іонами кисню фосфатних груп і одним іоном кисню ОН-групи, утворюючи семівершинник – осьовий канал. Трикутники з катіонів Ca2 лежать в дзеркальних площинах при $z = 1/4$ і $z = 3/4$ з гвинтовими осями 6_3 (гексагональна вісь c) в їх центрі. Вбудовування катіонів Zn^{2+} або Cu^{2+} у структуру ГА відбувається за механізмом ізовалентного заміщення зі збереженням зарядності катіона-заступника, коли двозарядні іони Zn^{2+} або Cu^{2+} вбудовуються в позиції Ca1 або Ca2 двозарядного катіона Ca^{2+} (рис. 3.1). Слід

зазначити, що на здатність ГА до ізоморфного заміщення великий вплив робить розмірний фактор, який визначається за іонним радіусів.

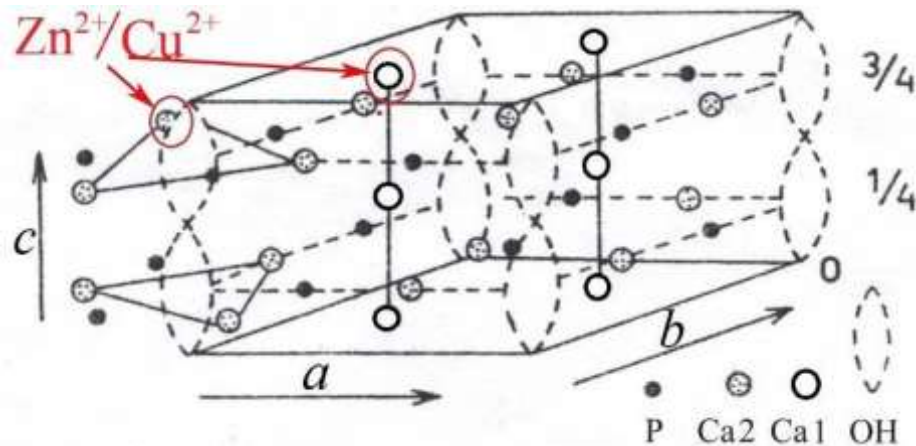


Рисунок 3.1 – Схема елементарної ґратки ГА з можливими локалізаціями іонів-ізоморфних заміщень Zn^{2+} або Cu^{2+} [6]

3.2 Дослідження структури та фазового складу КДГАП і Ме-ГА

За результатами XRD визначено елементний склад модифікованих ГА.

Розподіл елементів модифікуючих іонів по поверхні зразків відбувається рівномірно, локальні неоднорідні зони відсутні. Відношення Ca/P в зразках знаходиться в межах 1.66-1.77, що практично відповідає стехіометричному співвідношенню в біогенному ГА (1,67).

Цинк-заміщений КДГАП (Zn-ГА)

Аналіз фазового складу зразків Zn-ГА (рис. 3.2), отриманих концентраціями (1, 3, 5%) і відпалених при 400 °С, показав, що весь набір міжплощинних відстаней відноситься до твердого розчину гідроксиapatиту кальцію. На дифрактограмах порошків ГА не спостерігається зрушення дифракційних максимумів і зменшення їх інтенсивності при збільшенні введеної концентрації Zn (рис. 3.2). При рідинному способі отримання гідроксиapatиту температура відпалу 400 °С КДГАП є верхньою межею його температурної стабільності. Було встановлено, що допірування цинком не приводить до зміни температурної стабільності гідроксиapatиту.

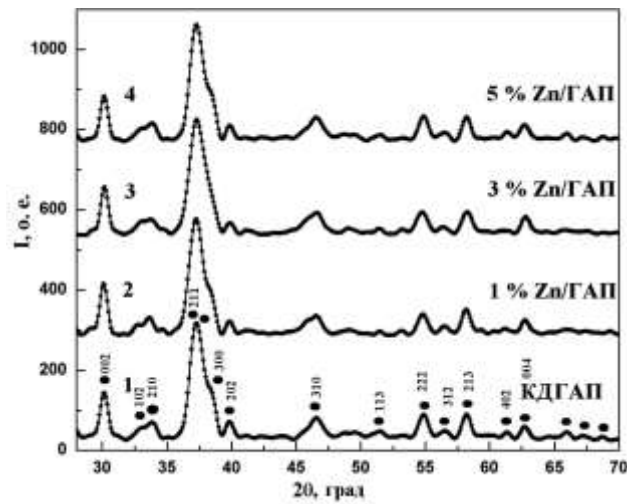


Рисунок 3.2 – Дифрактограми отриманих матеріалів КДГАП та Zn-ГА з концентраціями Zn 1, 3, 5 % відпалених при 400 °С

Мідь-заміщені КДГАП (Cu-ГА).

На рисунку 3.3 представлені дифрактограми зразків КДГАП та Cu-ГА, відпалених при максимальній температурі 400 °С. Результати рентгенівської дифрактометрії встановлюють утворення другої фази $\text{Ca}_{19}\text{Cu}_2\text{H}_2(\text{PO}_4)_{14}$ в зразках з концентрацією міді 3 і 5%. Інтенсивність дифракційних ліній другої фази для зразків Cu-ГА стає порівнянна з лініями КДГА, що свідчить про збільшення частки другої фази в зразку Cu-ГА 5% зі збільшенням температури відпалу. Більш того, при цій температурі відпалу друга фаза з'являється і в зразку Cu-ГА 3%.

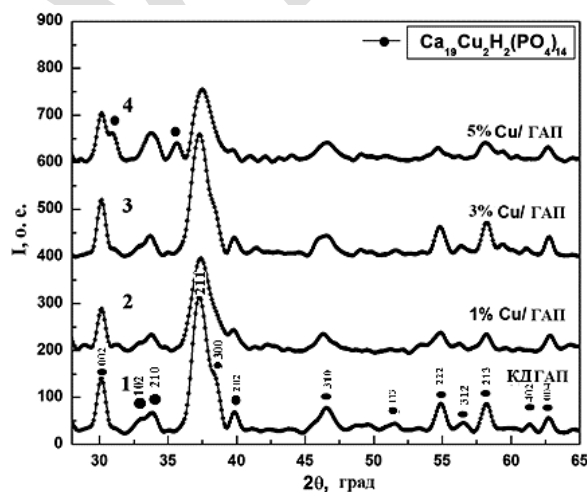


Рисунок 3.3 – Дифрактограми матеріалів КДГАП і Cu-ГАП з закладається концентрацією Cu 1, 3, 5% і відпалених при 400 °С

Слід зазначити, що для зразків Zn-ГАП не спостерігалось присутності других фаз навіть при максимальних концентраціях (5%). Така відмінність у поведінці Me-ГА при заміщенні атомів кальцію в ґратці ГА різними металами Zn і Cu може пояснюватися істотною відмінністю їх електронної будови. Електронна будова останніх оболонок атомів міді Cu $3d^{10}4s^1$ дозволяє виявляти їм як двовалентний стан в гексагональній фазі твердого розчину $\text{Ca}_{10-x-z}\text{Cu}_z(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, так і одновалентний стан в іншій фазі $\text{Ca}_{19}\text{Cu}_2\text{H}_2(\text{PO}_4)_{14}$.

Магній-заміщені ГА (Mg-ГА)

Особливістю дифрактограм магній-заміщених ГА, які отримані з концентраціями 1, 3, 5% і відпалені при 400°C (рисунок 3.4) є наявність значного числа рентгенодифракційних ліній, що відносяться до гідроксиапатиту, а також поділ ліній (112), (211) і (300). Це свідчить про значне збільшення розмірів нанокристалів у процесі відпалу. Результати досліджень, показують закономірність, що збільшення температури відпалу до 400°C призводить до зростання розмірів нанокристалів в середньому в 1,5 рази.

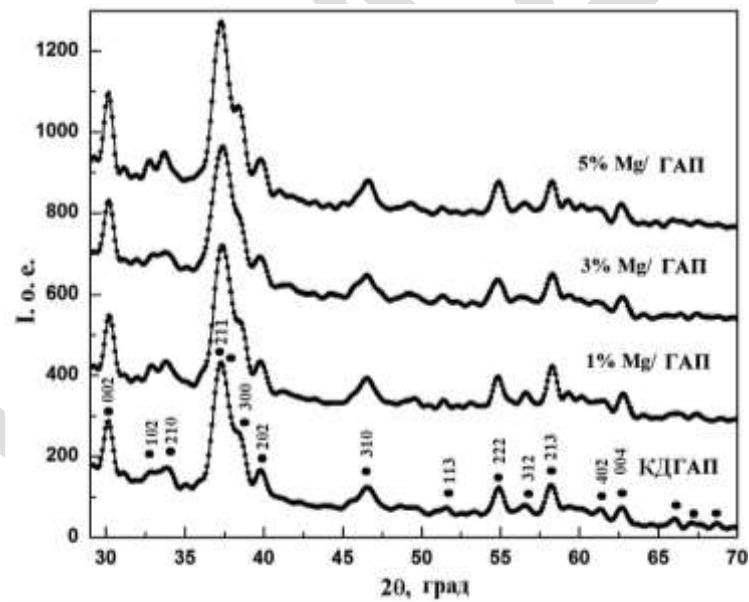
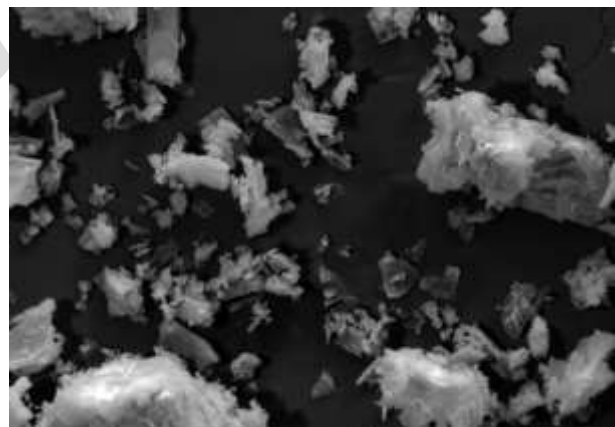
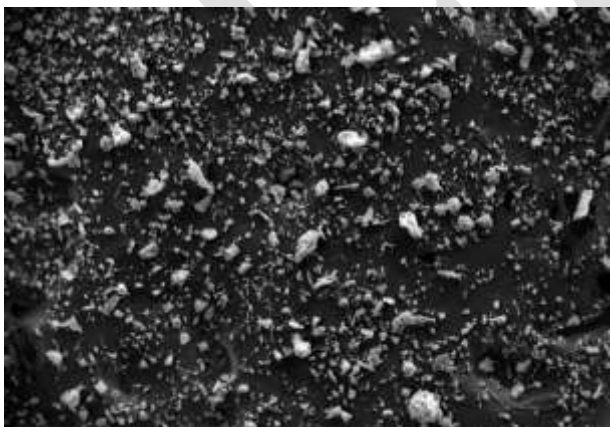


Рисунок 3.4 – Дифрактограми отриманих матеріалів КДГАП і Mg-ГА з концентрацією Mg 1, 3, 5% відпалених при 400°C .

3.3. Дослідження морфології зразків за даними SEM

Особливості морфології бездомішкових та метал-заміщених кальцій-дефіцитних зразків гідроксиапатиту досліджувалися методом SEM. На рисунках 3.5 представлені SEM зображення поверхні всіх груп зразків, що готувалися в різних умовах. Найбільш щільну морфологію має ліофілізований зразок кальцій-дефіцитного гідроксиапатиту; зразок – Cu-ГА пористу морфологію; Zn-ГА має найбільш однорідну і пористу морфологію. Вибрані мікрофотографії є типовими зображеннями даних матеріалів. При збільшенні у всіх зразках спостерігається наявність великих глобул різних розмірів. У бездомішковому зразку КДГАП розмір агломератів варіюється в найбільш широкій межі від 1 до 40 мкм (рисунок 3.5, а, б). При збільшенні на поверхні зразка Cu-ГА, виявляється складна будова агломератів, які відповідно до даних рентгенофазового аналізу, складаються з безлічі нанокристалів із середніми розмірами ~ 50 нм. Морфологія, подібна КДГАП, спостерігається і в зразках Mg-ГА. Це означає, що для обраних матеріалів внесення атомів металів магнію в кристалічну решітку ГА не змінює морфологію матеріалів Mg-ГА в порівнянні з КДГАП.

Зіставлення SEM зображень для КДГАП, Zn-ГА і Cu-ГА встановило, що для зразків Cu-ГАП розмір агломератів (при збільшенні) збільшується в середньому до 20 мкм (рисунок 3.5, d, f).



WD=14.3mm 20.00kV x50.0 1mm a)

WD=14.7mm 20.00kV x500 100µm b)

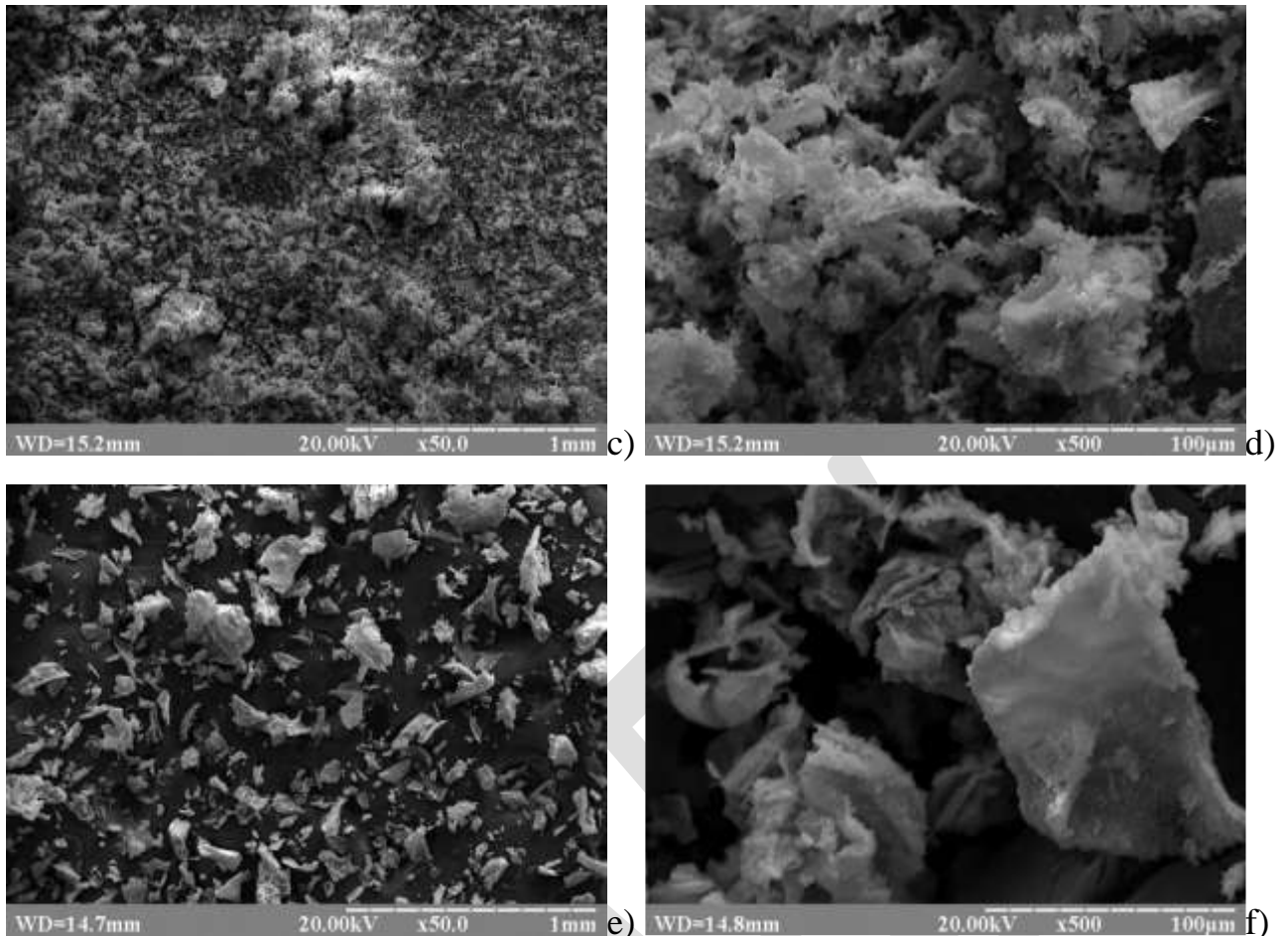


Рисунок 3.5 – СЕМ зображення поверхні зразків: а, б – зразки КДГА; с, d – зразки Cu-ГА; е, f – зразки Zn-ГА.

3.4 Дослідження наночастинок композитного матеріалу з іммобілізованими в їх структуру іонів металів, що мають антибактеріальну властивість

ТЕМ-аналіз отриманих наночастинок ZnS-Alg показав, що умови, які були створені у реакторі хімічного синтезу, виявились оптимальними для утворення частинок належної сферичної форми. За нашими оцінками розмір наночастинок складав 50-80 нм. Подальший ТЕМ-аналіз нанокompозиту дозволив переконатися, що наночастинки мають ядро, утворене ZnS та пухкою полімерною оболонкою альгінату натрію (Alg).

Результати елементарного аналізу отриманого нанокompозитного матеріалу показані у вигляді XRF-спектра на рисунку 3.6.

Спектрограми нанокompозиту ZnS-Alg дозволили довести наявність сульфідної солі цинку в досліджуваному зразку. Альгінат натрію відповідає за наявність піку флуоресценції іонів Na. Щільність Rh, Ru, Ca, Fe в цьому випадку викликана шумом рентгенівської трубки пристрою.

Відмінність щільності флуоресценції Zn у "легкому" та "важкому" спектрах слід розглядати як специфічну особливість роботи XRF-аналізатора в режимі "легкого" запису.

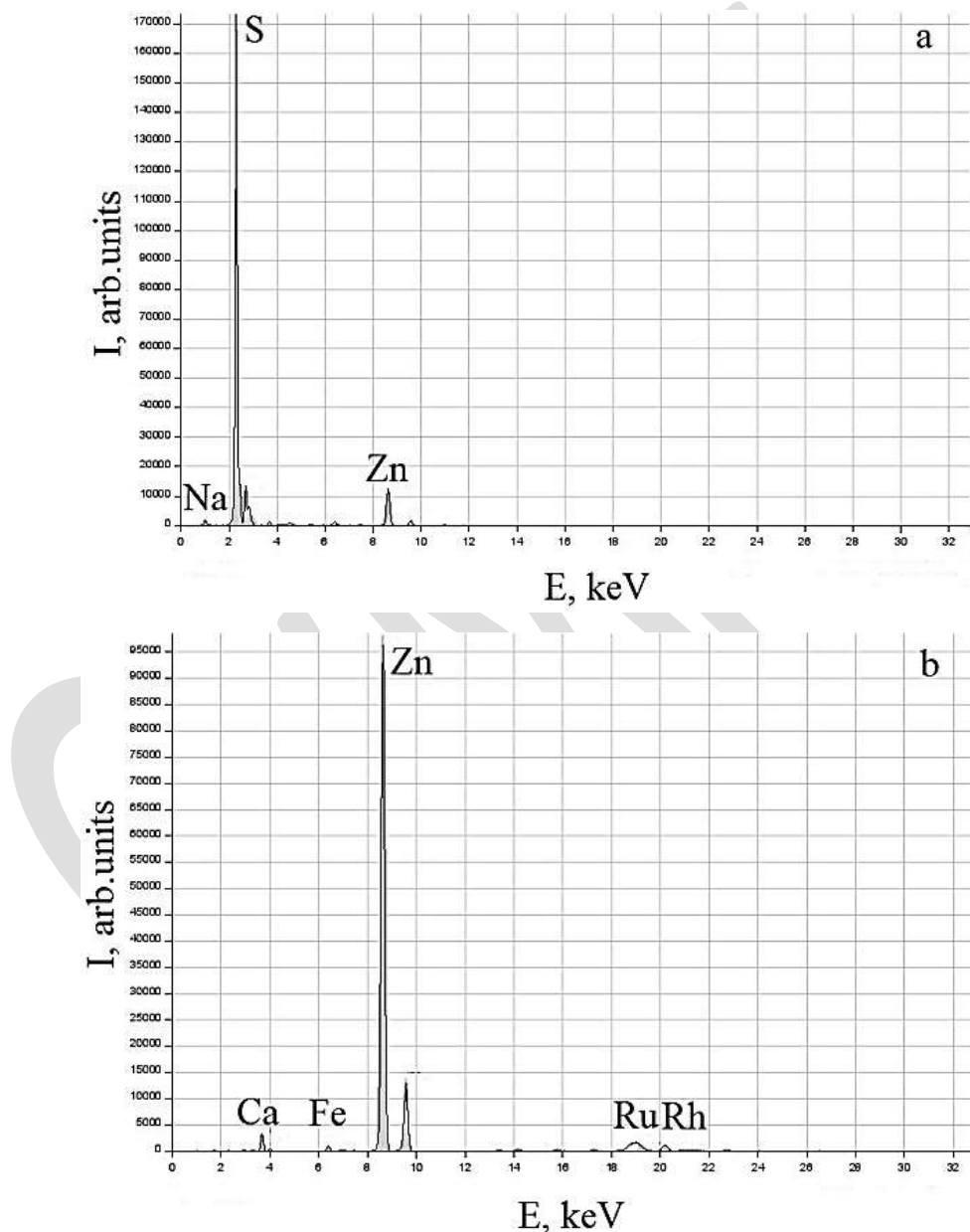


Рисунок 3.6 – РФА-спектри нанокompозитного матеріалу ZnS-Alg у "легкому" (a) та "важкому" (b) режимі.

Утворення наночастинок ZnS, покритих природним біополімером (Alg), дозволило припустити зміну біологічних властивостей солей цинку, зокрема, щодо мікроорганізмів. Перспектива практичного застосування отриманих наночастинок у медицині та/або косметології визначила подальший напрямок наших досліджень, спрямованих на вивчення антибактеріальних властивостей ZnS-Alg. Під час вивчення антибактеріальної активності наночастинок ZnS-Alg щодо досліджуваних штамів мікроорганізмів було виявлено високий ступінь бактерицидної активності досліджуваного зразка. Було встановлено, що зразок ZnS-Alg має бактерицидну активність до грампозитивних та грамнегативних тестових культур, таких як *Peptostreptococcus anaerobius*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumonia*. У експерименті не було виявлене зростання бактеріальних колоній після культивування протягом 24 годин на живильному середовищі, яке містило наночастинок ZnS-Alg,

Для оцінки ступеня антибактеріальної активності зразка було проведено ряд контрольних експериментів на поживних середовищах, які містили окремі компоненти композиту. Було показано, що кількість колоній на живильних середовищах змінювалася після додавання ZnS, але суттєвої різниці в кількісних показниках вмісту в початковій суспензії тестових культур та в досліджуваних культурах після інкубації не виявлено ($p > 0,05$). У серії контрольних експериментів на поживних середовищах, доповнених Alg, було виявлено антибактеріальну активність цього біополімеру щодо досліджуваних культур. Однак слід зазначити, що бактерицидна активність Alg була значно нижчою, ніж активність зразка, що містить наночастинок ZnS-Alg ($p < 0,05$).

З нашої точки зору, підтверджена антибактеріальна активність наночастинок ZnS-Alg до деяких штамів мікроорганізму дозволить спрямувати подальшу діяльність на дослідження можливого практичного застосування зазначених властивостей ZnS-Alg у медицині та/або косметології.

3.5 Мікроструктура та склад покриттів

Для одержання біоактивного покриття, шар фосфату кальцію наносили на титанову підкладку методом термодепозиції. На рисунку 3.7 показані зображення морфології поверхні титанових субстратів до і після процесу анодування. Поверхня анодованого зразка відрізняється від механічно полірованої. Анодування титану призвело до утворення компактної плівки оксиду титану, що підтверджено XRD-аналізом.

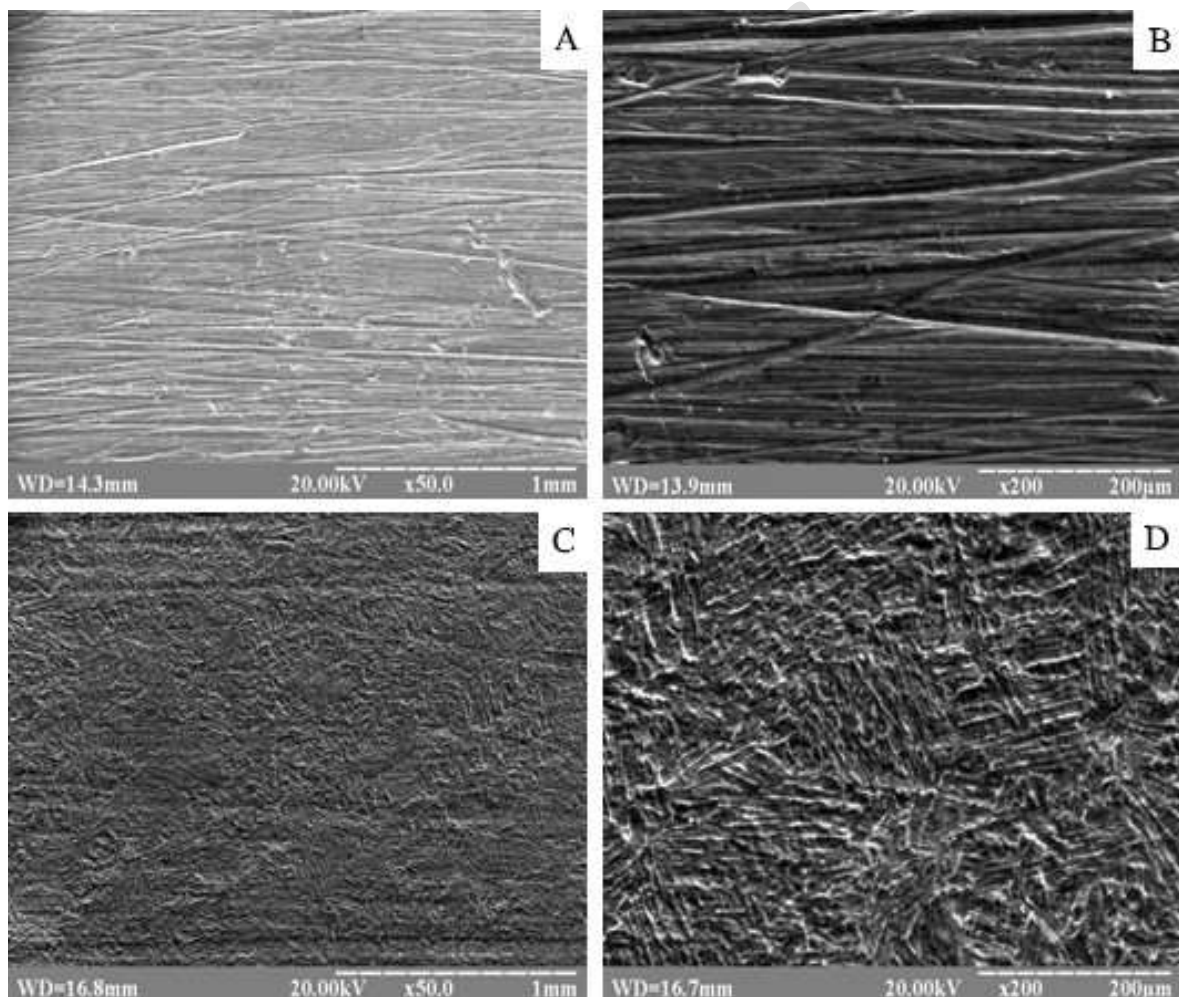


Рисунок 3.7 – Морфологія поверхні зразка Ti_6Al_4V : (A), (B) - перед анодуванням; (C), (D) - після анодування.

За результатами XRD цей шар був ідентифікований як гідроксиапатит.

Дослідження, виконані методами скануючої електронної мікроскопії, показали, що формується поверхня з високим рівнем шорсткості, що містить велику кількість мікротріщин (рис. 3.8, 3.9). Рентгеноструктурний фазовий аналіз зразків дозволяє отримати дифрактограми з характерними піками

визначених фазових складових (рис. 3.10, 3.11, 3.12). В таблицях 3.1, 3.2, 3.3 наведені результати розшифровки дифрактограм зразків.

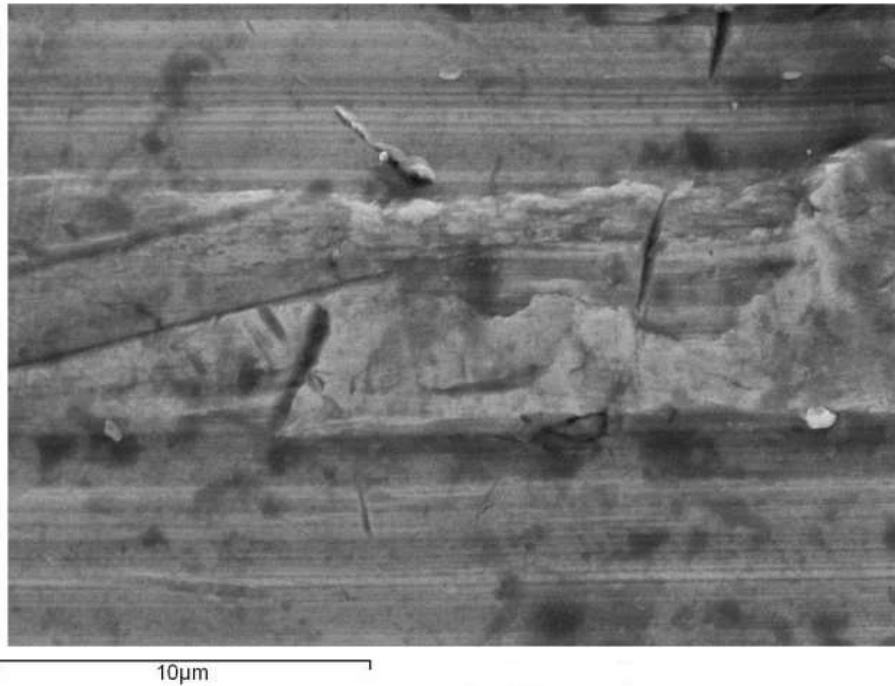


Рисунок 3.8 – Морфологія поверхні сплаву Ti₆Al₄V з найдрібнішими заглибленнями і елементами гвинтової нарізки в якості основи для фіксації (Зона SSk)

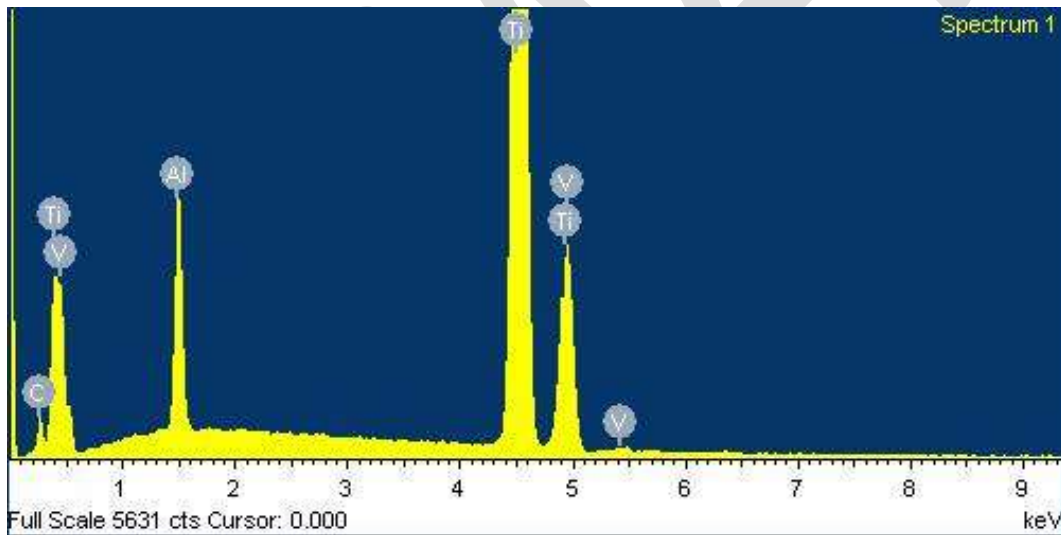


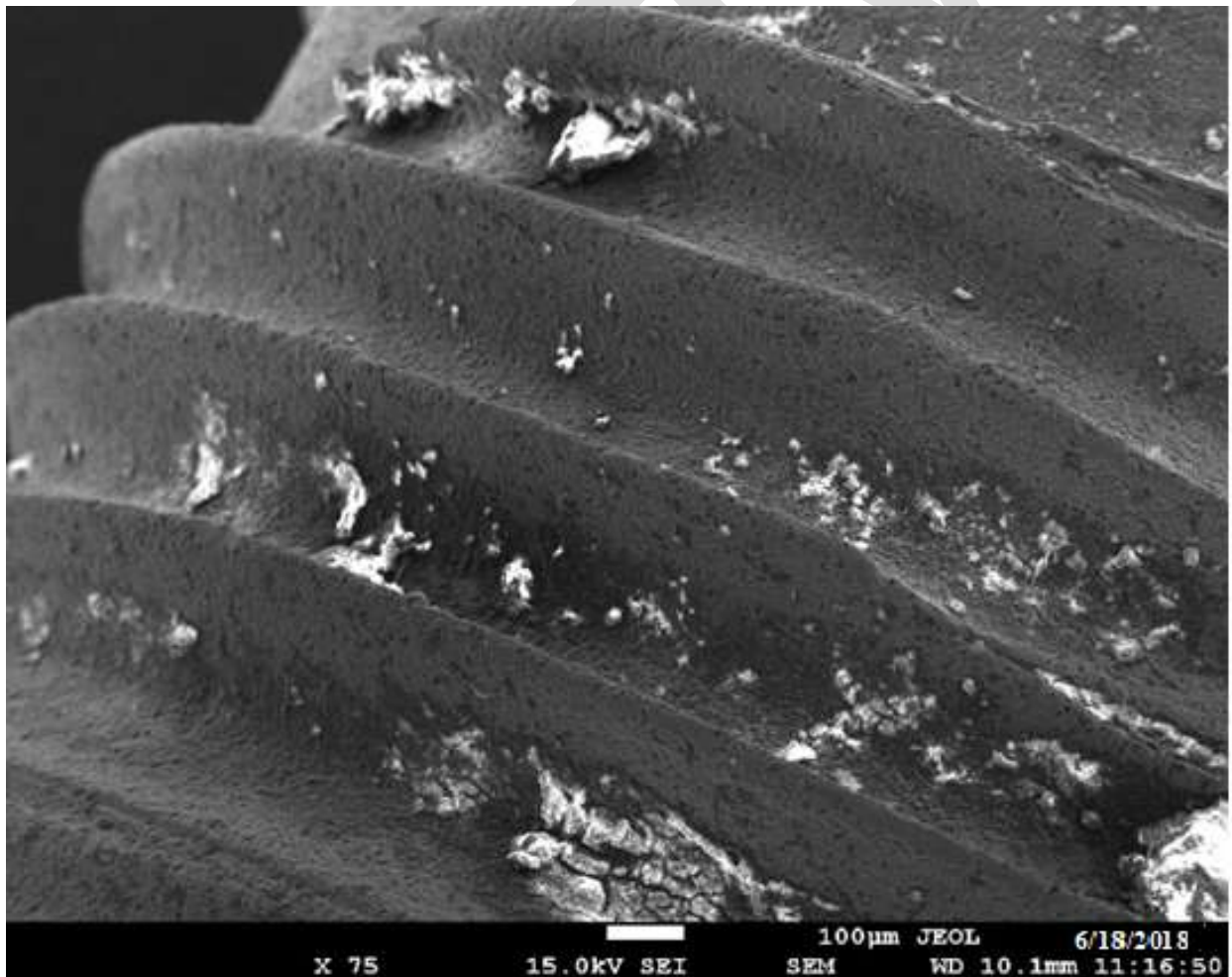
Рисунок 3.9 – Рентгенограма зразка (Зона SSk).

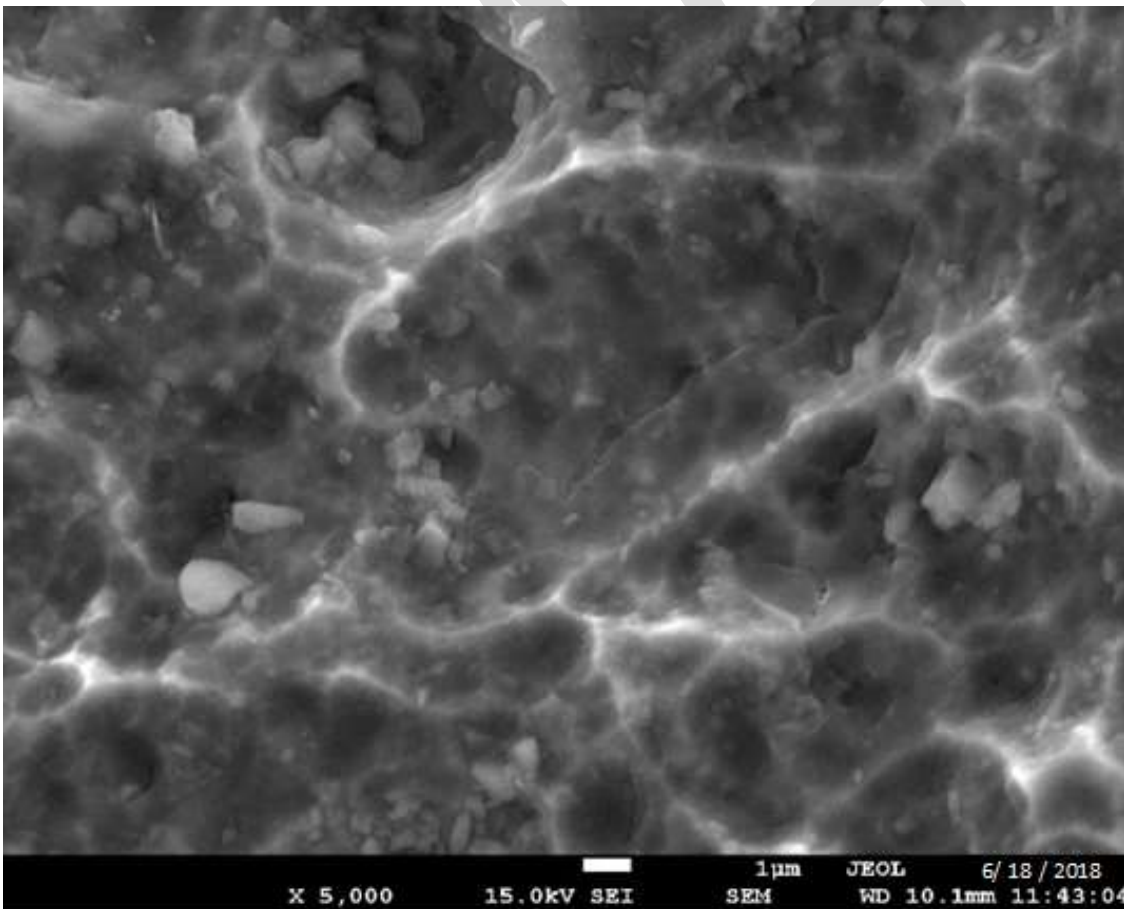
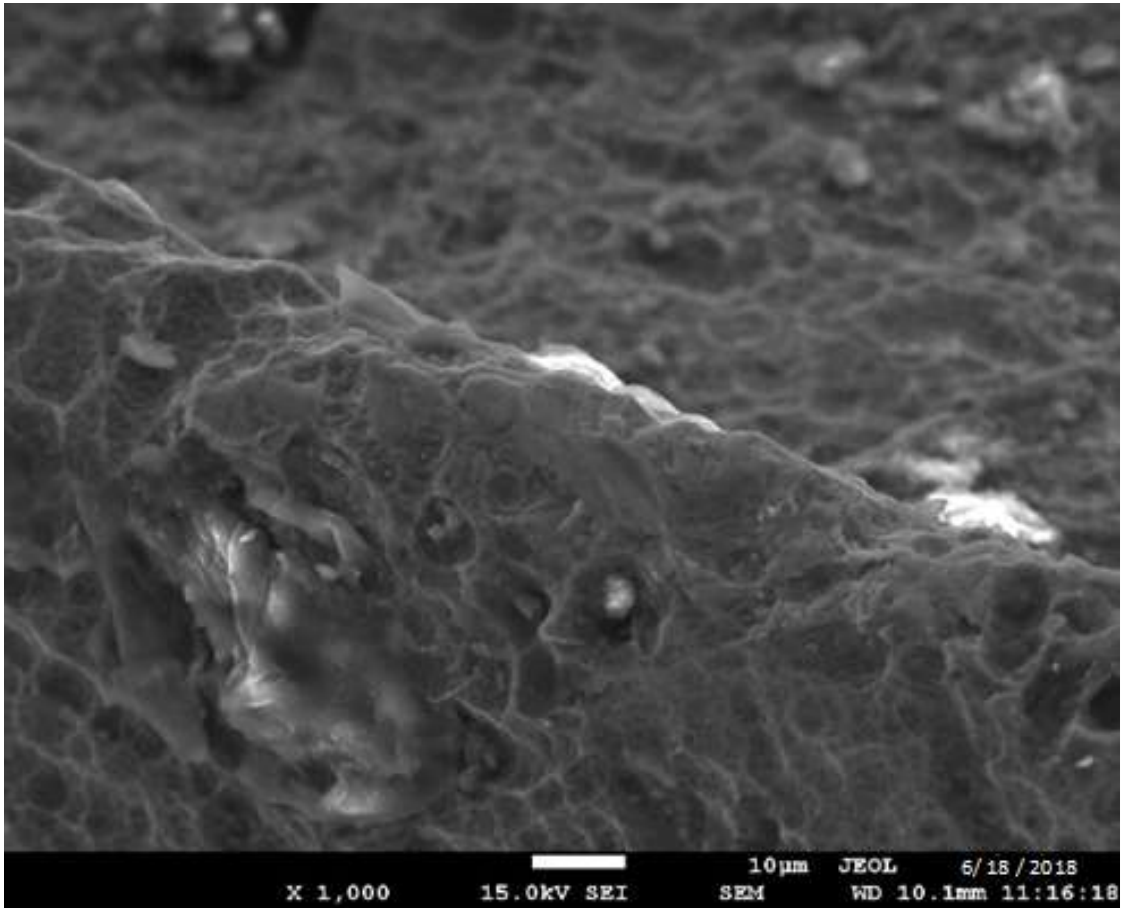
Таблиця 3.1

Результати EDS аналізу

Element	Weight%	Atomic%
C K	2.42	8.66
Al K	5.56	8.87
Ti K	88.20	79.24
V K	3.83	3.24
Totals	100.00	

За даними рентгеноструктурного і електронно-мікроскопічного аналізів (табл. 3.2, 3.3), встановлено, що основними фазами в досліджуваних покриттях є: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ і $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.





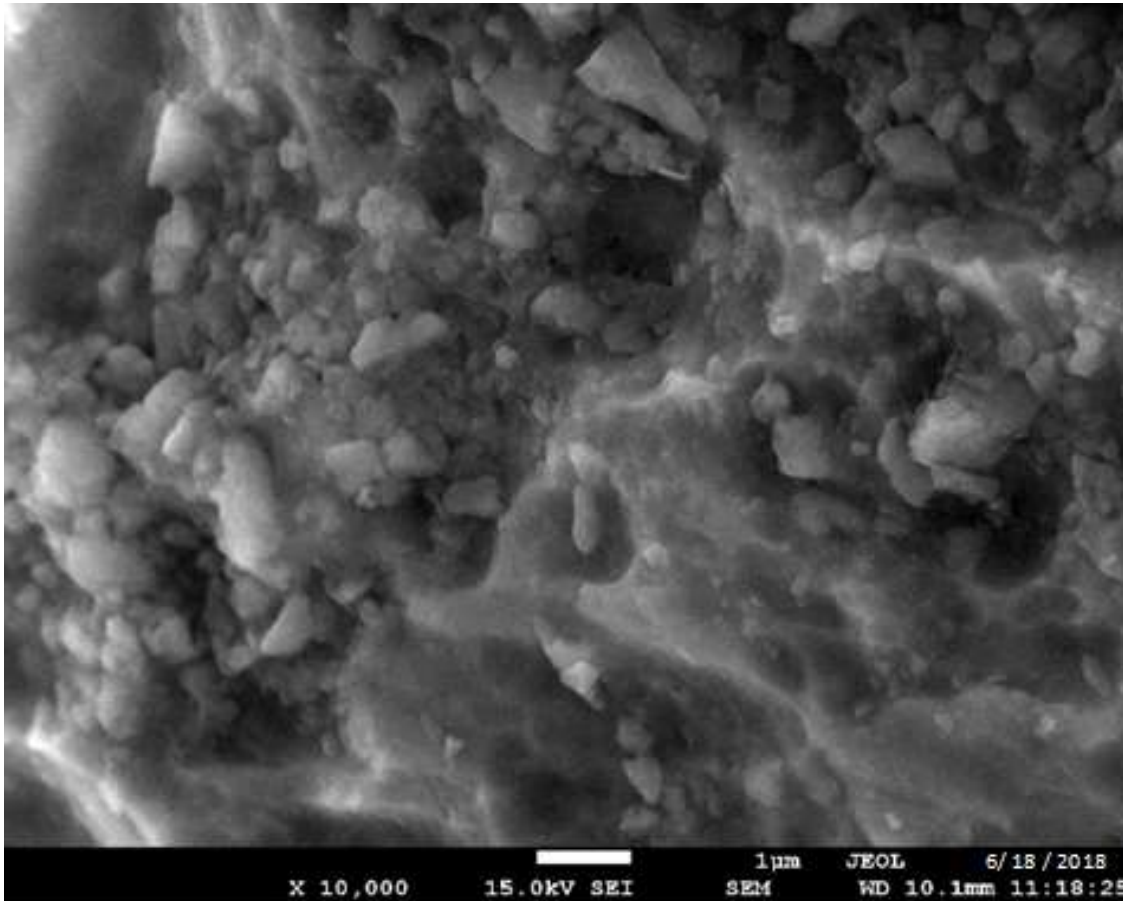


Рисунок 3.10 – Кратероподібна мікроструктура з рівномірними заглибленнями поверхні покриття (Ділянка SS_1 зразків з Ca / P співвідношення 1.67, 1.8, і 1.9).

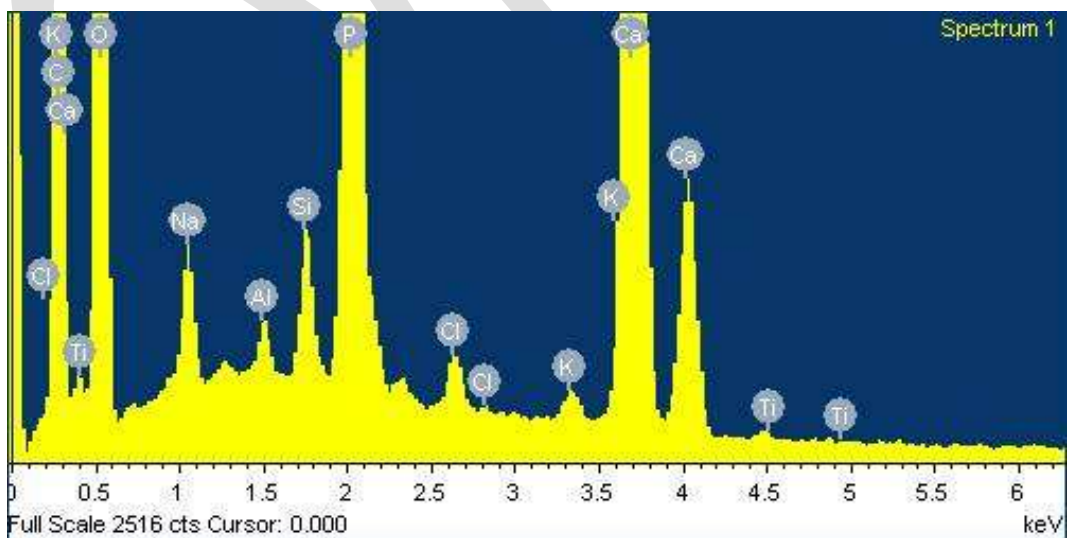


Рисунок 3.11 – Рентгенограма зразка (Зона SS_1).

На рис. 3.12 можна спостерігати агломерати кристалів гідроксиапатиту пластинчастої форми, що мають однорідний та рівномірний розподіл. При оцінці глибини мікропор видно, що вони неглибокі; є досить великі западини, витягнуті у діаметрі.

Таблиця 3.2

Результати EDS аналізу

Element	Weight%	Atomic%
C K	25.89	37.73
O K	42.93	46.97
Na K	0.76	0.58
Al K	0.21	0.14
Si K	0.55	0.34
P K	9.94	5.62
Cl K	0.37	0.18
K K	0.22	0.10
Ca K	19.07	8.33
Ti K	0.07	0.03
Totals	100.00	

Поверхня покриттів є однорідною, щільною, містить видимі дефекти, тріщини і відколи. Нанесене покриття повторює рельєф поверхні підкладки. Відбувається зменшення областей $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (продукту розкладання ГА). У той же час фіксуються: пірофосфат кальцію $\gamma\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, CaO , різні гідрокарбонати кальцію і потрійний гідрофосфат кальцію $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{H}_2\text{O}$. Кристалічність покриття, в основному, визначається присутністю фази гідроксиапатиту, фосфату кальцію і потрійного гідрофосфату кальцію, причому останній має найбільші розміри кристалітів, по межах яких розташовуються нанорозмірні частки фосфату кальцію (Рис. 3.12).

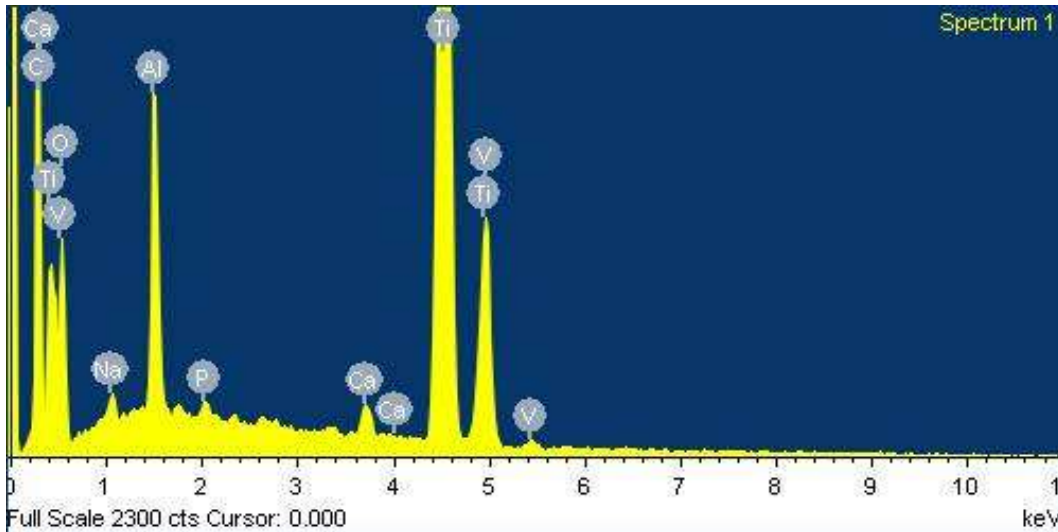


Рисунок 3.12 – Рентгенограма зразка (Зона SS_1).

Таблиця 3.3

Результати EDS аналізу

Element	Weight%	Atomic%
C K	19.32	37.96
O K	20.98	30.94
Na K	0.38	0.40
Al K	3.71	3.24
P K	0.24	0.18
Ca K	0.63	0.37
Ti K	52.44	25.84
V K	2.31	1.07
Totals	100.00	

3.5 Дослідження механічних властивостей

Модуль Юнга зразка визначали за низьких навантажень при його стисненні-розтягуванні (Тиск пресування складав понад 100 МПа). Як бачимо, досліджуваний зразок має досить значний модуль Юнга (740 МПа), порівняний зі сталевим зразком такого ж розміру (Рис. 3.13, б).

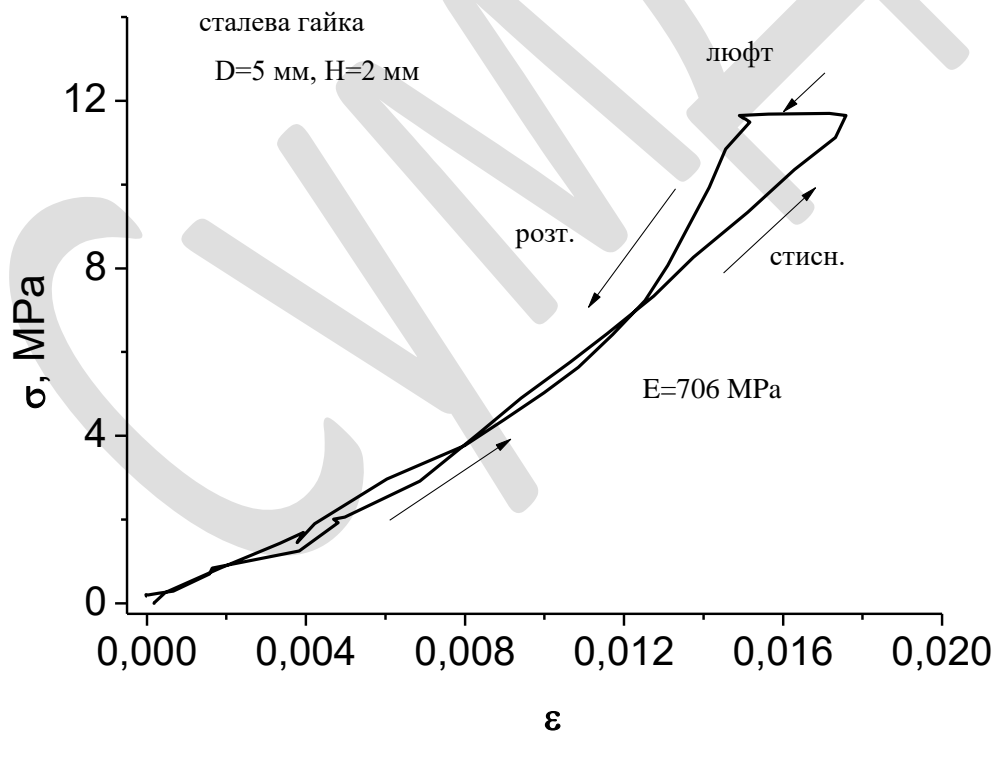
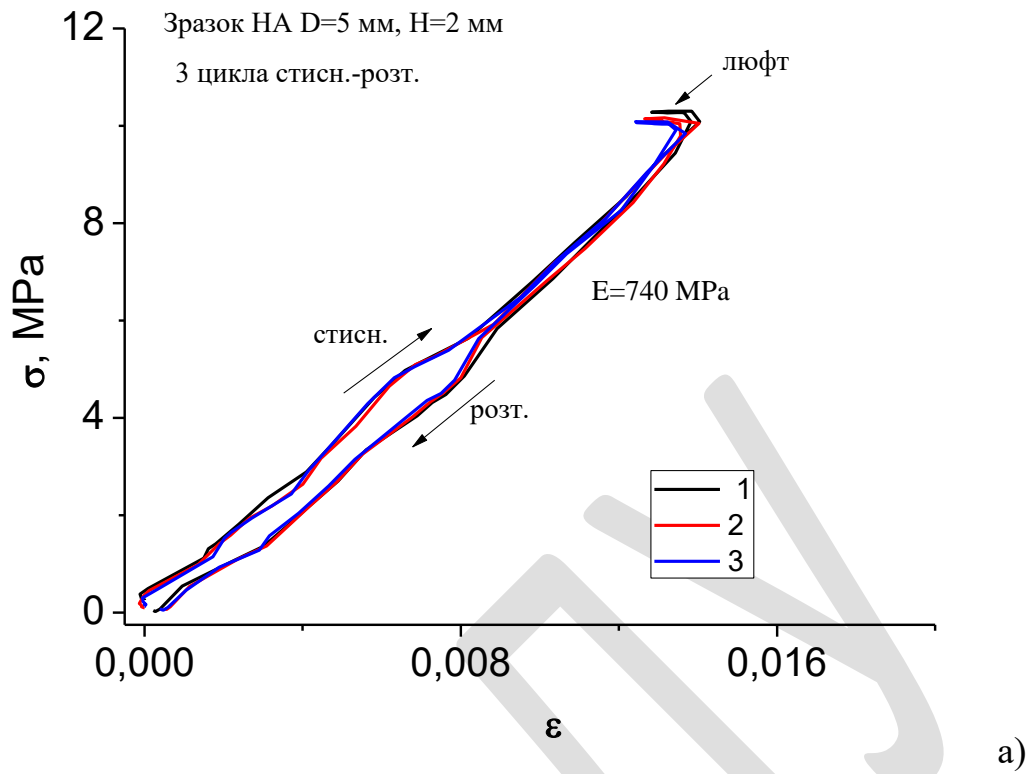


Рисунок 3.13 – Дослідження механічних характеристик зразків (А) і для порівняння - сталевій гайці (Б) за низьких навантажень при їх стисненні-розтягуванні.

Висновки

1. Результати дослідження методом рентгеноструктурного аналізу зразків КДГАП і Ме-ГА, що отримані в даній роботі, показують можливість утворення за рідкофазною методикою кальцій дефіцитного та металозаміщеного гідроксиapatиту, при цьому співвідношення Ca/P зменшується.

2. У зразках системи Cu -ГАП при заміщенні атомів кальцію атомами міді на рівні концентрації 5% закладається характерне утворення другої фази, інтенсивність дифракційних ліній якої зростає зі збільшенням температури відпалу.

3. За даними дослідження методом SEM нанокристали зразків КДГАП мають середні розміри ~ 50 нм. Встановлена подібність морфології порошкоподібних зразків всіх систем КДГАП і Ме-ГА з розмірами агломератів, що варіюються в широких межах від 1 до 40 мкм. Зі збільшенням концентрації металів Zn, Cu, Mg у структурі гідроксиapatиту розмір нанокристалів твердих розчинів Ме-КДГАП зменшується в порівнянні з розмірами КДГАП (близько 50 нм). Частилки цих агломератів складаються з нанокристалів, які збільшуються в системах Ме-ГА, при цьому збільшується їх питома поверхня і однорідність форм.

4. Відсутність цитотоксичної дії, висока біологічна активність і явний антибактеріальний ефект дозволяють рекомендувати композитні матеріали на основі заміщених Ме-КДГАП як імплантати для остеосинтезу, що сприяють зменшенню частоти і ризику перипротезної інфекції та підвищення osteointegraції медичних виробів.

5. Дослідження описаних в роботі матеріалів не завершені і будуть надалі активно продовжуватися з метою створення імплантаційних матеріалів, що мають структуру, склад і морфологію, ідентичну натуральній кістці людини, а також володіють антибактеріальними властивостями.

6. Плануються подальші біологічні дослідження композитних матеріалів з вмістом іонів срібла, частінок оксиду цинку та магнетиту в модельному реакціях *in vitro*.

ВИСНОВКИ

Використання матеріалів з остеоінтегруючими та бактерицидними властивостями є важливою стратегією стоматології. В даному проекті запропоновані технологічні підходи щодо синтезу наноструктурованих матеріалів у формі плівок на основі синтетичного кдГА з метою їх подальшого використання в стоматології.

Наведено результати дослідження структури, фазового складу, морфології поверхні покриття на основі гідроксилапатиту, яке наноситься на поверхню імплантату методом термодепозиції.

Перевага таких покриттів:

- швидка остеоінтеграція з високим показником зчеплення «кістка-імплантат», особливо в умовах зниженої щільності кісткової тканини.

Недолік:

- ризик втрати покриття за рахунок резорбції, особливо при проведенні великої аугментації, негайної імплантації, використанні багатоклітинних тромбоцитами плазми (PRP) в умовах періімплантиту. Отримані покриття представляють інтерес для використання в клінічній практиці в якості біопокриття на титанових імплантатах, які в даний час проходять клінічні випробування.

Відзначимо, що питань модифікації матеріалів шляхом цілеспрямованого формування структури з заданими властивостями поверхні імплантантів в стоматології приділяється велика увага. Деякі з них відносяться до структурно-фазових перетворень матеріалів на малих і середніх глибинах. Вони знаходять підтвердження в роботах різних авторів, виконаних на широкому класі матеріалів. Слід зазначити, що фізична картина спостережуваних явищ ще, мабуть, далека від їхнього повного розуміння. Все це додатково підтверджує важливість і перспективність систематичних теоретичних і експериментальних досліджень в даному напрямку.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Danilchenko SN, Kukharenko OG, Moseke C, et al. Determination of the bone mineral crystallite size and lattice strain from diffraction line broadening. *Cryst. Res. Technol.* 2002. V. 37(11). P. 1234–1240.
2. Pramanik N, Mohapatra S, Bhargava P, et al. Chemical synthesis and characterization of hydroxyapatite-poly(ethylene co vinyl alcohol) (EVA) nanocomposite using a phosphonic acid coupling agent for orthopedic applications. *Mater. Sci. Eng. C.* 2009. V. 29. P. 228–236.
3. Kokubo T, Kushitani H, Sakka S, Kitsugi T, Yamamuro T. Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W. *J. Biomed. Mater. Res.* 1990. V. 24 P. 721-734.
4. Zhixia Li, Masakazu Kawashita. Current progress in inorganic artificial biomaterials. *J Artif Organs.* 2011. V.14. P.163–170.
5. S. Chernousova and M. Epple. Bioactive bone substitution materials. *Advanced Biomaterials and devices in Medicine.* 2014. V. 1. P. 74-87.
6. Q.Zhanga, J. Chena, J. Fenga, Y. Caoa, C. Denga, X. Zhanga. Dissolution and mineralization behaviors of HA coatings. *Biomaterials.* 2003. V. 24. P. 4741–4748.
7. Rodriguez-Lorenzo L.M., Vallet-Regi M. Controlled crystallization of calcium phosphate apatites. *Chem. Mater.* 2000. V. 12. P. 2460-2465.
8. W. Suchanek, M. Yashimura. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *J. Mater. Res.* 1998. V. 13(1). P. 94-117.
9. Uswatta, S. P., Okeke, I. U., & Jayasuriya, A. C. (2016). Injectable porous nano-hydroxyapatite/chitosan/tripolyphosphate scaffolds with improved compressive strength for bone regeneration. *Materials Science and Engineering: C*, V. 69, P. 505–512.
10. A.S. Stanislavov, L.F. Sukhodub, L.B. Sukhodub, V.N. Kuznetsov, K.L. Bychkov, M.I. Kravchenko. Structural features of hydroxyapatite and carbonated apatite formed under the influence of ultrasound and microwave radiation and their

effect on the bioactivity of the nanomaterials. *Ultrason. Sonochem.* 2018. V.42. P. 84–96.

11. Sukhodub, L. B., Sukhodub, L. F., Prylutsky, Y. I., Strutynska, N. Y., Vovchenko, L. L., Soroca, V. M., ... Ritter, U. Composite material based on hydroxyapatite and multi-walled carbon nanotubes filled by iron: Preparation, properties and drug release ability. *Materials Science and Engineering: C.* 2018. V. 93. P. 606–614.

12. Sukhodub, L. F., Sukhodub, L. B., Litsis, O., & Prylutsky, Y. Synthesis and characterization of hydroxyapatite-alginate nanostructured composites for the controlled drug release. *Materials Chemistry and Physics.* 2018. V. 217. P. 228–234.

13. W. Bojar, M. Kucharska, T. Ciach, Ł. Koperski, Z. Jastrzębski, M. Szałwiński. Bone regeneration potential of the new chitosan-based alloplastic biomaterial. *J. Biomater. Appl.* 2014. V. 28. P. 1060-1068.

14. Panda A., Dyadyura K., Balynskiy Mark Hydroxyapatite and zinc oxide based two-layer coating, deposited on ti6al4v substrate. *Trends and Innovative Approaches in Business Processes “2017”*, Vol. 20, p. 112-120.

15. H.H.K. Xu, C.G. Simon. Fast setting calcium phosphate-chitosan scaffold: mechanical properties and biocompatibility. *Biomaterials.* 2005. V. 26. P. 1337–1348.

16. N.S. Pawar, K.J. Edgar. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials.* 2012. V. 33. P. 3279-3305.

17. I. Liakos, L. Rizzello, I.S. Bayer, P.P. Pompa, R. Cingolani, A. Athanassiou. Controlled antiseptic release by alginate polymer films and beads. *Carbohydrate Polymers.* 2013. V. 92. P. 176–183.

18. P. Turon, L.J. del Valle, C. Alemán, J. Puiggali. Biodegradable and biocompatible systems based on hydroxyapatite nanoparticles. *Appl. Sci.* 7. 2017. V. 60.

19. S. Nahorny, H. Zanin, V.A. Christino, F.R. Marciano, A.O. Lobo, L.E. Silva Soares. Multi-walled carbon nanotubes/graphene oxide hybrid and nanohydroxyapatite composite: A novel coating to prevent dentin erosion. *Mater. Sci. Eng. C.* 2017. V. 79. P. 199-208.