

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



Хімічний факультет  
Кафедра органічної хімії

Кваліфікаційна робота  
Данильчука Дмитра Олександровича

**ОСОБЛИВОСТІ МОДИФІКУВАННЯ ФАЗИ АПАТИТОВОГО ТИПУ ІОНАМИ  
ОДНО- І ДВОВАЛЕНТНИХ МЕТАЛІВ ТА КАРБОНАТ-АНІОНОМ**

на здобуття освітнього ступеня «магістр»  
спеціальність 102 «Хімія»  
спеціалізація «Екологічна хімія»  
галузь знань 10 «Природничі науки»

Науковий керівник:  
д.х.н. Струтинська Н.Ю.

Допустити до захисту:

завідувач кафедри, д.х.н., проф.

Слободяник М.С.

“ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2021 р.

Київ – 2021

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВСТУП.....</b>                                                                                                                                                                   | <b>3</b>  |
| <b>Розділ 1. Огляд літератури</b>                                                                                                                                                   |           |
| 1.1 Загальна характеристика апатиту та методи синтезу модифікованих аналогів.....                                                                                                   | 4         |
| 1.2. Катіонні та аніонні заміщення в структурі кальцій фосфату апатитового типу.....                                                                                                | 7         |
| 1.3. Сфери застосування кальцій фосфатів апатитового типу.....                                                                                                                      | 16        |
| <b>Розділ 2. Експериментальна частина</b>                                                                                                                                           |           |
| 2.1. Вихідні реагенти .....                                                                                                                                                         | 21        |
| 2.2. Методика експерименту .....                                                                                                                                                    | 21        |
| <b>Розділ 3</b>                                                                                                                                                                     |           |
| <b>Результати та їх обговорення</b>                                                                                                                                                 |           |
| 3.1. Вплив природи катіону лужного металу на фазоформування у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$ (M – Na, K) ..... | 23        |
| 3.2. Роль аніонного заміщення фосфату карбонатом на формування фаз у системі $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$ (M – Na, K) .....          | 28        |
| 3.3 Принципи комбінованого заміщення кальцію парою $\text{M}^+\text{+Zn}^{2+}$ ( $\text{M}^+ \text{– Na, K}$ )                                                                      | 32        |
| 3.4 Взаємодія у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$ під впливом карбонатної компоненти.....          | 36        |
| 3.5 Дослідження активності синтезованих зразків у фосфатному буферному розчині.....                                                                                                 | 40        |
| <b>ВИСНОВКИ .....</b>                                                                                                                                                               | <b>43</b> |
| <b>Список використаних джерел.....</b>                                                                                                                                              | <b>44</b> |

## ВСТУП

Для розробки матеріалів-замінників кісткових трансплантатів необхідне фундаментальне розуміння фізичних, хімічних, біологічних і механічних процесів, пов'язаних з використанням матеріалів біосумісної природи. Кістка - це дуже динамічна і складна тканина, яка здатна відновлюватися і реконструюватися протягом усього життя. В даний час лікарі стикаються з величезною проблемою у вирішенні питань відновлення кісткових дефектів, викликаних хронічними захворюваннями або травмами. Згідно з сучасною статистикою, у світі щороку проводиться 2,8 мільйона операцій з пересадки кісткової тканини при стійкому щорічному зростанні числа оперативних втручань з усунення кісткових дефектів в ортопедії, стоматології та нейрохірургії на 15%. В результаті загального старіння населення як в розвинених, так і в країнах, що розвиваються, існує величезний глобальний попит на матеріали для кісткових трансплантатів, що призводить до швидкого зростання кількості досліджень у цьому напрямку. Крім того, через відомі недоліки, пов'язані як з аутоотрансплантатами (наявність тканини, біль і болючість на місці трансплантації і необхідність проведення двох операцій), так і з аллотрансплантатами (проблеми відторгнення і проблеми передачі захворювання), синтетичні кісткові трансплантати представляють першорядний інтерес для відновлення кістки. Це потребує проведення досліджень по синтезу матеріалів необхідного хімічного та фазового складу, а також детальне вивчення їх функціональних характеристик.

## РОЗДІЛ 1

### Огляд літератури

#### 1.1 Загальна характеристика апатиту та методи синтезу модифікованих аналогів

Гідроксоапатит (ГАП)  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  класифікується як біоактивна кераміка, що має важливе значення через свою близьку аналогію з мінеральною складовою людської кістки і зубів. ГАП - неорганічний мінерал, що володіє типовою структурою апатиту, а саме  $(\text{A}_{10}(\text{BO}_4)_6\text{X}_2)$ , де А, В і Х представлені  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  і  $\text{OH}^-$  відповідно[1]. Рентгеноструктурні дослідження показали, що ГАП має кристалічне гексагональне розташування іонів  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  навколо іонів  $\text{OH}^-$ . Кристалічна структура ГАП відноситься до гексагональної просторової групи (просторова група  $P6_3/m$ ) з розмірами елементарної комірки:  $a = b = 9.421$  нм і  $c = 6.884$  нм [1,2]. На Рис.1.1 представлений загальний вид кристалічної елементарної комірки ГАП.

Чистий гідроксиапатит містить 39,68 мас. % кальцію і 18 мас. % фосфору та характеризується мольним співвідношенням  $\text{Ca} : \text{P} = 1,67$ . Термічна стабільність цієї сполуки критично важлива, оскільки вона впливає на механічні властивості, біосумісність, розчинність і морфологію ГАП [2,3].

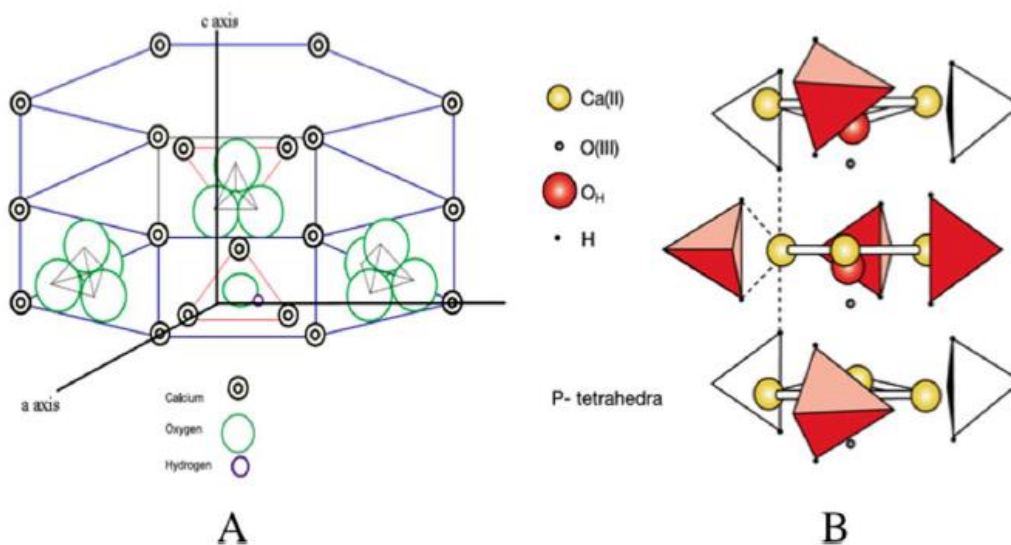


Рис. 1.1. Загальний вид кристалічної елементарної комірки ГАП – (а) та типи іонів кальцію в решітці гідроксоапатиту (б).

На рис. 1.2 представлені різні синтетичні шляхи отримання гідроксиапатиту та його аналогів з різною морфологією, кристалічністю і стехіометрією для оптимізації і, отже, створення структурних властивостей, близьких до властивостей твердої тканини живого організму. Однак, синтетичні кісткові трансплантати, отримані хімічним шляхом, як правило, мають більш високу швидкість розчинення в фізіологічних середовищах, що має схильність викликати імунну реакцію в організмі [4-7].



Рис. 1.2. Різні синтетичні шляхи отримання ГАП з різною морфологією, кристалічністю і стехіометрією.

Гідроксиапатит та його аналоги розглядаються як біоактивні, нетоксичні і остеокондуктивні матеріали, здатні утворювати прямі хімічні зв'язки з живими тканинами. Отже, вони широко використовується в якості імплантного матеріалу в стоматології, щелепно-лицевій хірургії та ортопедичної хірургії для виправлення дефектів кісткової тканини, та в якості матеріалу покриття для металевих імплантатів [8-9]. Попередньо отримані результати дослідження *in vitro* та *in vivo*, показали, що імплантати з покриттям ГА сприяють швидшому прикріпленню кістки, що призводить до більш високої швидкості інтеграції в порівнянні з імплантатами без покриття [10-11].

Однак, покриття ГА забезпечують тільки короточасну стабілізацію, дослідження показало, що після 6 місяців імплантації формування кістки,

стабільність і інтеграція навколо імплантату з покриттям ГА були майже такими як у імплантатів без покриття, що потребує проведення досліджень для покращення характеристик таких матеріалів та стабілізації їх у часі.

В даний час ГА досліджується в якості будівельного матеріалу для лікування критичних розмірів кісткових дефектів, викликаних травмою і резекцією кістки [12]. Численні дослідження *in vitro* показали, що гідроксиапатит діє як сприятлива поверхня як для остеобластів, так і для остеокластів, перш ніж вони почнуть проліферувати і секретувати позаклітинний матрикс [13,14].

Синтетичний гідроксиапатит за своїм складом подібний до мінерального компоненту кісток та зубів, як показано в таблиці 1 [15].

Таблиця 1.

Загальний склад тканин живого організму та синтетичного апатиту [15].

| Склад, мас. %            | Емаль | Дентин | Кістка | ГА   |
|--------------------------|-------|--------|--------|------|
| Кальцій                  | 36.5  | 35.1   | 34.8   | 39.6 |
| Фосфор                   | 17.1  | 16.9   | 15.2   | 18.5 |
| Співвідношення Ca / P    | 1.63  | 1.61   | 1.71   | 1.67 |
| Кількість неорганіки (%) | 97    | 70     | 65     | 100  |
| Кількість органіки (%)   | 1.5   | 20     | 25     | —    |
| Вода (%)                 | 1.5   | 10     | 10     | —    |

Хоча гідроксиапатит має сприятливі біоактивні та остеопрвідні властивості, що призводять до швидкого формування кісток в організмі і міцної біологічної фіксації до кісткових тканин [16], він характеризується низькою механічною міцністю і в'язкістю при руйнуванні, що є перешкодою для його застосуванні в несучих областях [17]. Типові властивості щільного гідроксиапатиту наведені в таблиці 2 [18]. Таким чином, посилення механічних властивостей гідроксиапатиту розширить сферу його застосування.

Таблиця 2.

## Основні механічні характеристики гідроксиапатиту[18]

| Властивості          | Значення                                           |
|----------------------|----------------------------------------------------|
| Теоретична щільність | 3.156 g/cm <sup>3</sup>                            |
| Твердість            | 500–800 по шкалі Вікерса, 2000–3500 по шкалі Кнупа |
| Межа міцності        | 40–100МПа                                          |
| Гнучка міцність      | 20–80МПа                                           |
| Міцність на стиск    | 100–900МПа                                         |
| Тріщиностійкість     | 1МПаm <sup>1/2</sup>                               |
| Модуль Юнга          | 70–120 GPa                                         |

### 1.2 Катіонні та аніонні заміщення в структурі кальцій фосфату апатитового типу

Мінеральний компонент людської кістки складається з нестехіометричного карбонізованого гідроксиапатиту зі залишковими кількостями інших іонів ( $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  і силікат) [1,2]. За останні кілька десятиліть, численні дослідження показали, що різні іонні замісники можуть бути включені в синтетичний ГАП для отримання мінерального складу, ближчого до складу кісткової тканини. Заміщення в решітці ГАП роблять істотний вплив на фізичні властивості: морфологію, розчинність і термостабільність.

При катіонному заміщенні реалізується заміщення катіонів кальцію катіонами різної природи, а при аніонному- фосфату або ОН-групи (Рис. 1.3).

Такі заміщення мають значний вплив як на фізико-хімічні характеристики (термічну стабільність, механічні властивості), а також біоактивність.

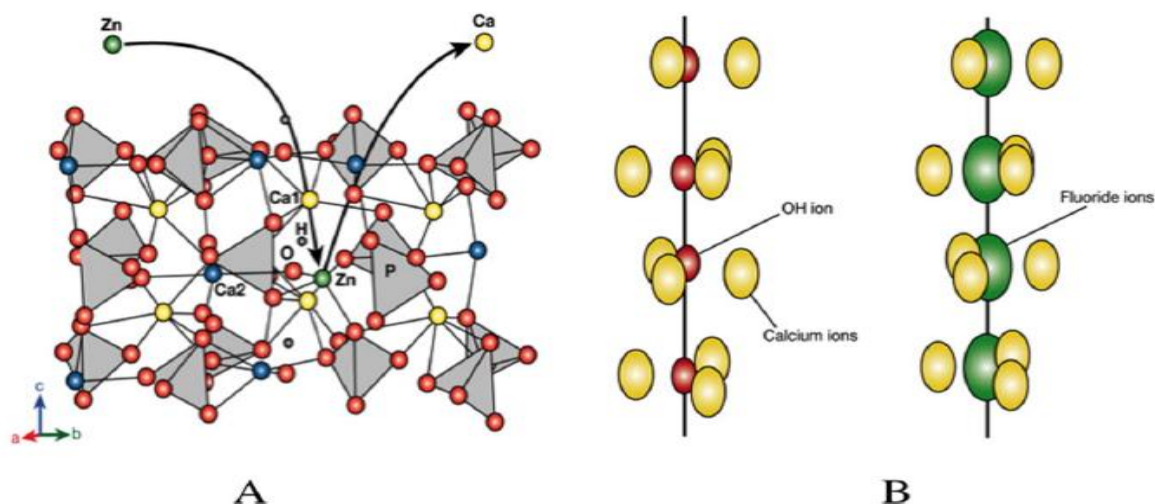


Рис. 1.3. Типи заміщень у структурі ГАП: катіонне заміщення –(а) аніонне заміщення – (в).

Значні дослідження були проведені на цинк, магній, стронцій, кремній, фтор і карбонат-вмісних аналогах і деякі з них вже зараз є у продажу для відновлення кісток, нарощування кісткової тканини і як матеріал покриттів для ортопедичних імплантатів [4,18].

#### ***Катіонні заміщення та його вплив на властивості матеріалу.***

Заміщення катіонів кальцію катіонами натрію відіграє важливу роль в мінералізації кістки, резорбції кістки і клітинної адгезії на рівні 0,5–1 мас.% в біологічних апатитах [19,20].

Калій впливає на біомінералізацію, клітинну адгезію і біомеханічні процеси в кістці [21]. Через обмежену кількість досліджень, у літературі поки немає яких-небудь остаточних доказів біосумісності калійзаміщених ГАП.

Срібло з давніх часів використовувалося для лікування опіків, ран і деяких бактеріальних інфекцій. За останні кілька років срібло привернуло велику увагу в біомедичній області завдяки своїй інгібуючій і антимікробній ефективності проти бактерій, вірусів і грибів [22,23]. Спосіб дії  $\text{Ag}^+$  - руйнування бактеріальних мембран і перешкоджає реплікації бактерій шляхом зв'язування з бактеріальною ДНК і РНК [24]. Крім того,  $\text{Ag}^+$  інгібує електронний транспортний ланцюг клітин, зв'язуючись з сульфгідрильними групами метаболічних ферментів, що в кінцевому підсумку викликає

руйнування бактерій [25]. На сьогодні, завдяки антибактеріальним властивостям, легований йонами срібла ГАП (AgГАП) широко використовується в медичному обладнанні – катетери, медичний текстиль та інфузійні камери. Дослідження *in vitro* показали, що  $\text{Ag}^+$ , що вилучаються зі структури ГАП, інгібують ріст *Escherichia coli*. Показано, що 1,1 мас. % Ag достатньо для інгібування росту *Escherichia coli* [24,26]. Також було підтверджено біосумісність AgГАП, однак необхідним залишається проведення *in vivo* дослідження для оцінки можливості застосування AgГАП для відновлення кісткової тканини [22].

Магній є важливим мікроелементом в біологічному апатиті, де він присутній у кількостях 0,72, 0,44 і 1,23% в кістці, емалі і дентині відповідно [2,27]. Він відіграє життєво важливу роль у метаболізмі кісткової тканини, оскільки стимулює проліферацію остеобластів на ранніх стадіях остеогенезу. Дефіцит Mg негативно впливає на всі стадії метаболізму скелета, що призводить до порушення росту кісток, зниження активності остеобластів, остеопенії і крихкості кісток [28]. Встановлено, що катіони магнію мають інгібуючу дію на кристалізацію ГАП. Це пов'язано з меншим йонним радіусом  $\text{Mg}^{2+}$  по відношенню до  $\text{Ca}^{2+}$  (різниця в радіусі 0,28 Å за шкалою Полінга), що призводить до збільшення кількості дефектів і деформацій структури гідроксиapatиту [29].

Стронцій є також мікроелементом (0,00044% маси тіла) і відіграє важливу роль в мінералізації кістки [30,31], підсилює активність остеобластів і інгібуює активність остеокластів [30-33]. Крім того, дослідження *in vitro* показали, що Sr має стимулюючу дію на синтез ДНК і кісткового колагену [31]. Показано, що при заміщенні кальцію йонами стронцію зменшується ступінь кристалічності і розміри кристалітів гідроксиapatиту [34], а також підвищується розчинність (біоактивність вивільнення  $\text{Sr}^{2+}$ ), що вказує на перспективи використання таких матеріалів *in vivo*.

Цинк є другим за поширеністю мікроелементом в кістковій тканині (110-300 мг/кг) і сприяє утворенню кісткової тканини, пригнічуючи її резорбцію

[35]. Встановлено, що присутність  $Zn^{2+}$  в структурі гідроксиапатиту також істотно знижує його кристалічність. Методом співосадження синтезовано цинк-вмісний апатит, що містить до 20 мол. % Zn [36]. Слід відмітити, що антибактеріальна та протизапальна дія Zn-ГАП суттєво підвищує його потенціал як матеріалу для відновлення кісткової тканини [37,38].

Ферум є важливим мікроелементом в нирках і кровоносній системі, хоча також міститься в твердих тканинах. Бере участь у багатьох складних процесах: синтез еритроцитів, перетворення глюкози в енергію і вироблення ферментів [39]. Крім того, модифікування структури йонами феруму забезпечує магнітні властивості матеріалу, які можуть бути застосовані для різних біомедичних застосувань, таких як відновлення тканин, магнітно-резонансна томографія, доставка ліків, поділ клітин і лікування раку кісток на основі гіпертермії [39]. Встановлено, що заміщення катіонів кальцію йонами  $Fe^{2+}$  в структурі ГАП реалізується в позиції Ca(II), приводячи до дефіциту кальцію ГАП [40,41].

Дослідження купрумвмісних (3,3 мас. %  $Cu^{2+}$ ) кальцій фосфатів апатитового типу виявило їх антибактеріальну ефективність проти кишкової палички. На даному етапі важливим є оцінка токсичності  $Cu^{2+}$ , перш ніж робити висновки про їх можливу терапевтичну користь при легуванні структури апатитового типу.

У табл. 3 наведено огляд впливу катіонного модифікування кальцій фосфатів апатитового типу та його вплив на параметри решітки, термічну стабільність і механічних властивості матеріалу, а також способи одержання таких легованих сполук.

Аналіз одержаних результатів виявив в більшості випадків зменшення термічної стабільності гідроксиапатиту при його катіонному модифікуванні (табл. 3).

Таблиця 3.

Способи отримання легованих катіонами ГАП і його вплив на параметри решітки, термічну стабільність механічні властивості синтезованих фаз.

|           | Формула та методи синтезу                                                                                                                                                         | Параметри комірки |       | Мех-ні вл-ті | Термічна стабільність                                                                                             | Літ-ра             |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|           | <b><math>\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2</math></b><br>Золь-гель, механохімічний, мікрохвильовий                                                                       | 9.421             | 6.884 | НД           | Стабільний до 1000°C.<br>Вище 1000°C<br>$\text{ГА} \rightarrow \beta\text{-ТКФ} + \alpha\text{-ТКФ} + \text{CaO}$ | 2, 35, 42-46       |
| <b>Na</b> | <b><math>\text{Ca}_{10-x}\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{OH}</math></b><br>Гідроліз, Твердофазна взаємодія, Осадження з розчину                                                   | ↓                 | ↑     | НД           | Стабільний до 700°C.<br>Вище 700°C<br>$\text{Na-ГА} \rightarrow \text{ГА} + \beta\text{-ТКФ}$                     | 19, 47             |
| <b>K</b>  | <b><math>\text{Ca}_{10-x}\text{K}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2</math></b><br>Осадження з розчину                                                                                 | ↓                 | ↓     | НД           | Стабільний до 650-700°C                                                                                           | 48-51              |
| <b>Ag</b> | <b><math>\text{Ca}_{10-x}\text{Ag}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2</math></b><br>Співосадження, золь-гель, мікрохвильовий                                                           | ↑                 | ↑     | ↑            | НД                                                                                                                | 24, 49, 29, 52, 51 |
| <b>Mg</b> | <b><math>\text{Ca}_{10-x}\text{Mg}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2</math></b><br>Вологе хімічне осадження і гідроліз                                                                | ↓                 | ↓     | ↑            | Стабільний до 660-700°C, залежності від концентрації $\text{Mg}^+$ .                                              | 27, 53             |
| <b>Sr</b> | <b><math>\text{Ca}_{10-x}\text{Sr}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2</math></b><br>Золь-гель, співосадження з розчину, Гідротермальний синтез, імпульсний лазерний плазмове напилення | ↑                 | ↑     | ↑            | НД                                                                                                                | 30, 32, 33         |
| <b>Zn</b> | <b><math>\text{Ca}_{10-x}\text{Zn}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2</math></b><br>Золь-гель, співосадження і СВЧ-синтез                                                              |                   |       | НД           | НД                                                                                                                | 36, 54, 55         |

НД - не досліджувалося

### ***Аніонні заміщення в структурі апатитового типу.***

Існують два типи аніонних заміщень. Заміщення типу А включають заміну гідроксильного іона більшим галогенідним іоном ( $F^-$ ,  $Cl^-$ ). При заміщенні фосфат-аніону силікатною ( $SiO_4^{4-}$ ) чи карбонатною групами реалізується заміщення Б типу.

Карбонат є найбільш поширеним домішковим елементом, виявленим в біологічних апатитах, причому його вміст становить 5,6 мас. % в дентині, 3,5 мас. % в емалі і 7,4 Мас. % в кістці [56-57]. Карбонат відіграє важливу роль у метаболізмі кісткової тканини, тому отримання і використання карбонатзаміщеного гідроксиapatиту представляє великий інтерес при розгляді його в якості біорезорбованого матеріалу для застосування кісткових трансплантатів.

В структурі апатиту карбонат-іони можуть заселяти два типи позицій: при заміщенні лінійного гідроксильного йона більшим плоским карбонатним іоном ( $CO_3^{2-}$ ) реалізується заміщення "А-типу". При заміщенні Б-типу відбувається заміщення фосфату карбонатною групою. Саме такий тип заміщення зустрічається в кістках [58-60]. При заміщенні типу АБ підвищується розчинність як *in vitro*, так і *in vivo* і формується матеріал з високою остеокондуктивністю у порівнянні зі стехіометричним гідроксиapatитом.

Встановлено, що 0,5 мас. % кремнію є присутнім в зонах активного росту у мишей і щурів. Крім того, аномальне зростання скелета спостерігається при дефіциті Si в раціоні [61]. Нещодавно дослідження *in vitro* показало, що фізіологічний вміст Si (10-20 мг) у формі ортокремнієвої кислоти стимулює синтез колагену I і посилює диференціювання остеобластних клітин в остеобластоподібних клітинах людини [62]. Крім того було показано перспективи використання Si-НА для доставки ліків. Встановлено, що покриття Si-НА виявляють більшу здатність до лікарського навантаження в порівнянні з чистими покриттями ГА при включенні антибіотика Цефалотину [63].

Фторид ( $F^-$ ) є необхідним для росту кісток і зубів, що робить його важливим елементом в раціоні харчування [64]. Іони фтору стимулюють активність остеобластів щодо диференціювання і проліферації клітин. Слід також відмітити, що заміщення на фторид-іони призводить до збільшення кристалічності і розмірів кристалів ГА і зниження розчинності [65]. Крім того, спостерігається покращення механічних властивостей (в'язкості руйнування, модуля пружності і твердості по Віккерсу) для фтор- та фторгидроксоапатитів [66]. Однак, контроль концентрації фтору в структурі має вирішальне значення для досягнення оптимальних результатів біоактивності, оскільки високий вміст фтору може призвести до розм'якшення кістки [67-68]. Слід також враховувати і його негативний вплив, а саме низьку адсорбцію білка на його поверхні і стійкість до біодеградації.

Хлорид ( $Cl^-$ ) є також життєво важливим мікроелементом в мінеральній фазі як кістки (0,13 мас. %), так і зубів [69]. Він відіграє важливу роль у контролі відносної кислотності (pH) остеобластів [70]. Також відмічається покращення механічних характеристик (модуль Юнга – 110 ГПа і твердість по Віккерсу-1,5 ГПа) хлор апатитів на відміну від стехіометричного ГА [71-72].

Таким чином, модифікування гідроксиапатиту катіонними та аніонними допантами різної природи дозволяє впливати на механічні та додаткові біологічні (антимікробні, остеointegraційні, біосумісність) властивості, що є важливим при створенні ефективних біоматеріалів. Подальші дослідження повинні бути проведені для оцінки можливостей реалізації комбінованого модифікування катіонами та аніонами і його вплив на біосумісність, цитотоксичність та біодеградаційні властивості для отримання більш ефективного кісткового замітника.

У табл. 4 наведено огляд впливу аніонного модифікування кальцій фосфатів апатитового типу та його вплив на параметри решітки, термічну стабільність і механічні властивості матеріалу, а також способи одержання таких легованих сполук.

Таблиця 4.

Способи аніонного легування ГАП і його вплив на параметри решітки, термічну стабільність механічні властивості синтезованих фаз.

|                                                     | Формула та методи синтезу                                                                                                                                                                                                                                                           | Параметри комірки |       | Мех-ні<br>вл-ті | Термічна стабільність                                                                                                    | Літ-<br>ра              |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                     | <b>Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub></b><br><br>Золь-гель,<br>механохімічний,<br>мікрохвильовий                                                                                                                                                           | 9.421             | 6.884 | НД              | Стабільний до 1000°C.<br>Вище 1000°C<br>ГА → β-ТКФ+α-ТКФ+СаО                                                             | 2,<br>35,<br>42-<br>46  |
| <b>CO<sub>3</sub><sup>2-</sup><br/>(А-<br/>тип)</b> | Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6-x</sub> C <sub>x</sub> (OH) <sub>2</sub><br>Нагрівання в атмосфері вуглекислого газу ГА при підвищених температурах (900–1000С) протягом 15-144 год і замочування ГА у водному розчині, насиченому вуглекислим газом, протягом 2 місяців | ↑                 | ↓     | ↑               | Включення карбонат-іонів (як типу "А", так і типу "В") розкладає структуру апатиту при температурах до 700°C.            | 59,<br>55,<br>73,<br>74 |
| <b>CO<sub>3</sub><sup>2-</sup><br/>(Б-<br/>тип)</b> | Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2-x</sub> C <sub>x</sub><br>Осадження з водних розчинів                                                                                                                                                                  | ↓                 | ↑     | НД              | Включення карбонат-іонів (як типу "А", так і типу "В") розкладає структуру Апатиту при температурах до 700°C.            | 58,<br>59               |
| <b>Силік<br/>ат</b>                                 | Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6-x</sub> Si <sub>x</sub> (OH) <sub>2</sub><br>Осадження з водних розчинів, золь-гель, механохімічні та гідротермальні методи                                                                                                              | ↓                 | ↑     | НД              | Стабільна до 1300°C для вмісту Si (<2 мас.% ), тоді як для вмісту Si близько 4 мас. % Si-ГА стабільний тільки до 1000°C. | 75,<br>76–<br>79        |

НД - не досліджувалося

У таблиці 5 наведено результати дослідження впливу аніонного та катіонного модифікування кальцій фосфату апатитового типу на його біосумісність та поведінку *In vitro* та *In vivo*. В більшості випадків відмічається позитивна тенденція покращення біоактивних властивостей матеріалів їх

легуванні незначними кількостями срібла, магнію, натрію та купруму. Ці результати вказують на перспективи застосування таких матеріалів в медицині та необхідність оптимізації умов одержання модифікованих кальцій фосфатів.

Таблиця 5.

## Біосумісність заміщених ГАП.

| Тип зам-ня | Тип досл-ня                        | Результати                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Літ-ра             |
|------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Na</b>  | <i>In vitro</i><br><i>In vivo</i>  | Проліферація клітин<br>Тижні після операції без втручання фіброзної тканини                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 80                 |
| <b>Ag</b>  | <i>In vitro</i>                    | Виявляв подібну біологічну поведінку з ГА з точки зору клітинної проліферації, мінералізації, диференціювання                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 4,<br>22           |
| <b>Mg</b>  | <i>In vitro</i><br><i>In vivo</i>  | MFC на MgHA - виявляв велику щільність клітин;<br>НМ на MgHA - висока швидкість апоптозу клітин.<br>Висока остеокондуктивність і більш висока резорбція матеріалу. Крім того, повне вrostання кістки тканиною спостерігалось через 1 місяць, а до 3 місяців тканина кістки була повністю замінена зрілою пластинчастою кісткою.<br>Мав неістотний вплив на підтримання контурів щічного альвеолярного кісткового гребеня в щелепі | 28,<br>81,<br>82   |
| <b>Sr</b>  | <i>In vitro</i><br><i>In vivo</i>  | Сприяв хорошему прикріпленню клітин і проліферації, хоча спостерігався деякий рівень апоптозу. Модель геміартропластики тазостегнового суглоба кози<br>Виявляв високу міцність склеювання кісток і біоактивність по порівнянні з РММА                                                                                                                                                                                             | 32,<br>82          |
| <b>Zn</b>  | <i>In vitro</i><br><i>In vitro</i> | Адгезія остеобластів<br>Зниження як остеокластоутворення, так і резорбційної активності                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 4,<br>55,<br>83,84 |
| <b>Ba</b>  | <i>In vivo</i><br><i>In vivo</i>   | Виявляв більший ріст кісток в порівнянні з ГК<br>Не виявляв жодних цитотоксичних ефектів                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 85<br>86           |
| <b>Cu</b>  | <i>In vitro</i><br><i>In vivo</i>  | Позитивні результати по біосумісності<br>Щільність альвеолярної кістки, ангиогенез, васкуляризація та активність АЛП були вищими                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 87                 |

### 1.3. Сфери застосування кальцій фосфатів апатитового типу

Можливості модифікування кальцій фосфатної структури катіонами та аніонами різної природи дозволяє значно функціоналізувати синтетичний матеріал для різних потреб, а відповідно значно розширити сфери його застосування (рис. 1.4). Станом на сьогоднішній день матеріали на основі кальцій фосфатів успішно використовуються в щелепно-лицевій хірургії, нейрохірургії і для заміщення втрачених хребцевих дисків [88-91]. Однак, слід враховувати, що в процесах відновлення враженої кісткової тканини відзначаються підвищеною хімічною та біологічною активністю лише матеріали на основі нанокристалічного (розмір кристалітів до 100 нм), нестехіометричного кальційдефіцитного гідроксиапатиту, що вказує на значний ефект розмірності частинок у застосуванні матеріалу.

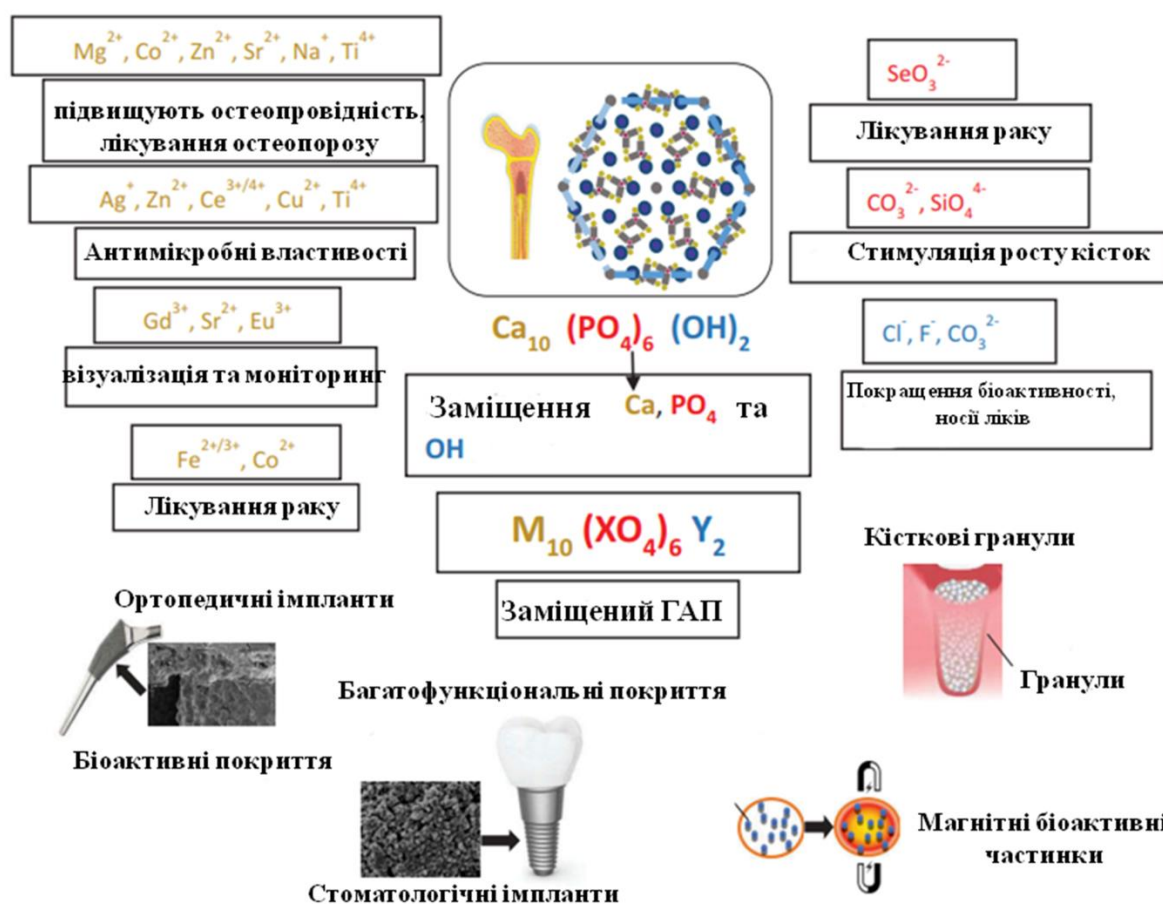


Рис. 1.4. Типи заміщень у кальцій фосфаті апатитового типу та сфери його застосування [91].

Широке впровадження отримали матеріали на основі гідроксиапатиту в стоматології [92]. Їх використовують відразу після травматичного видалення зубів, для лікування альвеолітів, при видаленні кіст щелеп шляхом їх імплантації в дефект кістки після цистектомії. Широко застосовуються композиції для догляду за порожниною рота й зубами, які містять у своєму складі наночастинки ГА, у вигляді розчинів чи суспензій. Відомо, що значний відсоток населення (20-25 %), страждають від гіперчутливості зубів, яка проявляється головним чином біля шийки зуба у випадку, коли м'який дентин між межею емалі та яснами оголюється внаслідок рецесії ясен. Так, у патенті Канади СА 999 238 запропоновано використання дентального препарату, який містить від 5 до 90 мас.% гідроксиапатиту з розмірами (6-8 мкм). Відмічено, що при контакті такого препарату з чутливими зубами протягом тривалого часу (під час чищення зубів або жування гумки), може бути досягнута ремінералізація зубів завдяки дифузії апатиту в оголені дентинові каналці. Апатит накопичується в мікроскопічних тріщинах зубів, що сприяє відновленню мінеральної складової тканини.

Також відмічається підвищена активність наночастинок карбонат-вмісного апатиту відносно дентину і поверхні зубної емалі. Це є наслідком поєднання нестехіометрії апатиту та нанорозмірності частинок. Дослідження *in vitro* впливу апатиту у вигляді пасти на проникність дентинних каналців, виявило зниження чутливості зубної емалі [93].

Крім зазначеного, хімічно модифіковані кальцій фосфати використовують для лікування кісткових дефектів у сфері реконструктивної кісткової хірургії, хірургічної стоматології, травматології, ортопедії. Відомо, що нанорозмірний гідроксиапатит характеризується підвищеною здатністю адсорбувати білки, необхідні для життєдіяльності клітин [94], а карбонат-вмісний має більшу здатність до біорезорбції, ніж стехіометричний, і тому розглядається як перспективний матеріал для кісткової інженерії [95].

На сьогодні одним із важливих критеріїв перспективності використання матеріалу в хірургії є його біосумісність - здатність не викликати реакцій

імунного відторгнення та запальних реакцій. Показано, що при відсутності сильних запальних подразників кристалічний гідроксиapatит викликає меншу запальну реакцію порівняно з аморфним гідроксиapatитом [96].

З метою поліпшення фізико-хімічних та механічних властивостей гідроксиapatиту створюють різні композиції на його основі. Так, на основі бавовняної целюлози й наноструктурованого гідроксиapatиту створено матеріали з покращеними механічними властивостями для інженерії кісткової тканини [97-98]. Біокомпозити на основі гліколю хітозану (Gly-CS) та гідроксиapatиту, продемонстрували адекватну відповідь на життєздатність клітин і відсутність цитотоксичної дії по відношенню до остеобластів типу SAOS і ембріональних клітинних ліній HEK293T та розглядаються в якості перспективи для використання в тканинній інженерії [99]

Крім зазначеного, наночастинки гідроксиapatиту є перспективними для застосування в діагностиці та лікуванні злоякісних новоутворень [100-103]. Наночастинки можуть застосовуватися в якості класичних носіїв цитостатиків, антиракових вакцин, а також у маніпуляціях зі стовбуровими раковими клітинами [104]. Серед нових стратегій лікування остеосаркоми, пропонується інкапсулювати наночастинки протипухлинного антибіотика Адріаміцину в поєднанні з молочно-гліколевою кислотою (PLGA), в пори композитного матеріалу гідроксиapatит-колаген. Співполімер PLGA використовується як носій лікарського засобу для його доставки в проблемну зону організму. Безпосередній вплив на пухлину композитного матеріалу з вмістом протипухлинного засобу продемонстрував помітне гальмування росту клітин остеосаркоми MG63. Також відмічена менша спроможність лікарського засобу до побічних ефектів у порівнянні з прямим внутрішньочеревним введенням [105]. А введення за допомогою фізичної біоабсорбції в наноструктурований гідроксиapatит розчин протипухлинного лікарського засобу Бендаместин призвело до зменшення розміру пухлини в 6 разів. В даному випадку відмічено синергічну дію безпосередньо іонів кальцію, які також здатні індукувати апоптоз у клітинах.

Не меншої уваги приділяють застосуванню скафолдів на основі нано-гідроксиapatиту та полімерів для одночасного поліпшення регенерації кісткової тканини та доставки й повільної дифузії лікарських засобів у зону дефекту кісткової тканини. Показано, що скафолд гідроксиapatит-альгінат, є перспективним матеріалом для іммобілізації та вивільнення знеболювального препарату Лідокаїну протягом 60 годин [106].

У багатьох дослідженнях була доведена ефективність кальцій фосфатної наносистеми в процесах транспортування ДНК у ядро клітини [107-108]. Знайшли своє призначення і біоматеріали на основі гідроксиapatиту в імунології. Так, були синтезовані кальцій фосфатні наночастинки, функціоналізовані імунологічно активними олігонуклеотидами та гемаглютиніном вірусу грипу. Після оброблення такими наночастинками дендритні клітини дозрівають та набувають спроможності індукувати вроджений та набутий імунітет [100]. Доклінічні дослідження підтверджують, що система, яка містить нанорозмірні частинки фосфатів кальцію, у тому числі гідроксиapatиту, викликає більш позитивну імунну відповідь порівняно з вакцинами, до складу яких входить алюміній, та може підтримувати більш високий рівень антитіл тривалий час [109].

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить, що гідроксиapatит може використовуватися як наповнювач для зміцнення зубних смол, покриття як для ортопедичних, так і для зубних імплантатів, відновлення беззубих атрофічних хребтів, пародонтальних дефектів, збільшення хребта перед імплантацією для протезування металу.

Біоактивна кальцій фосфатна кераміка завдяки біосумісності та здатності безпосередньо зв'язуватися з кістками знайшла широке використання як покриття на біоінертних металевих підкладках як на ортопедичних, так і на зубних імплантатах. Однак є кілька факторів, які можуть впливати на експлуатаційні якості будь-якого гідроксиapatитового покриття це товщина покриття, хімічний склад, кристалічність, чистота фази, міцність когезії та адгезії та опір резорбції. Адгезійна міцність покриття до поверхні імплантату,

мабуть, є властивістю, яку необхідно максимізувати, щоб уникнути розтріскування, зрізу і відколів гідроксиапатитового покриття під час установки імплантату. Ідеальним гідроксиапатитовим покриттям було б покриття з низькою пористістю, сильною когезійною міцністю, хорошою адгезією до підкладки, високим ступенем кристалічності, високою хімічною чистотою і фазовою стабільністю.

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить про широкі можливості використання гідроксиапатиту та його модифікованих аналогів, а також композицій різного складу та природи на його основі. Однак, на разі актуальним залишається оптимізація умов та пошук нових підходів щодо дозованого комплексного легування гідроксиапатиту катіонними допантами та карбонат-аніоном та з'ясування кореляцій між складом і властивостями матеріалів.

## Експериментальна частина

### Розділ 2.

#### 2.1. Вихідні реагенти

В якості вихідних компонентів використовувались наступні речовини:

$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  (“ч.д.а”),  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (“ч.д.а”),  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (“ч.д.а”),  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (“ч.д.а”),  $\text{NaNO}_3$  (“ч.д.а”),  $\text{KNO}_3$  (“ч.д.а”).

#### 2.2. Методика експерименту

Дослідження взаємодії у водних розчинах проводили з використанням скляного посуду. Прокалювання синтезованих зразків при температурі 600 °C здійснювали у муфельних печах у фарфоровому посуді (тиглі, чашки). Контроль температури здійснювали з використанням термопари хромель-алюмель. Градієнт температури у зоні знаходження зразків не перевищував 10 °C.

В роботі досліджено особливості взаємодії у водних розчинах систем  $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  (M – Na, K) у розрахунку на кінцеві склади фаз:  $\text{Ca}_{10-x}\text{M}_x(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$  (x = 0.1, 0.2, 0.5, 1.0; y = 0.5) та (x = 0.2, y = 0.5, 0.75, 1.0, 1.5) при температурі 25 °C.

Можливості реалізації комбінованого легування кальцій фосфатів парою  $\text{M}^+\text{+Zn}^{2+}$  з одночасним частковим заміщенням в аніонній підгратці фосфату карбонат-аніоном досліджували у системах  $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  при мольних співвідношеннях елементів, що відповідав кінцевим складам:  $\text{Ca}_{10-0.2-z}\text{M}_{0.2}^{\text{I}}\text{Zn}_z(\text{PO}_4)_{5.25}(\text{CO}_3)_{0.75}$  (z = 0.1, 0.2, 0.4, 0.6) та  $\text{Ca}_{10-0.2-z}\text{M}_{0.2}^{\text{I}}\text{Zn}_{0.4}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$  (y = 0.25, 0.5, 0.75, 1.0).

Методика експерименту передбачала змішування розчину, що містив суміш нітрату кальцію та цинку з нітратом натрію або калію з розчином, що містив гідрофосфат та гідрокарбонат амонію. Після чого осад ретельно перемішували протягом 20 хв і випарювали воду на піщаній бані. Одержані

тверді залишки перетирали в агатовій ступці, після чого у фарфорових тиглях нагрівали до температури 600 °С. В подальшому одержані фази аналізували з використанням методів ІЧ-спектроскопії та порошкової рентгенографії.

1. Рентгенофазовий аналіз. Порошкові дифрактограми записано на автоматичному порошковому дифрактометрі Shimadzu XRD-6000 у режимі відбиття від плоских зразків (Ni фільтроване  $\text{CuK}\alpha$  випромінювання з  $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$  або дуговий графітовий монохроматор на штанзі лічильника; метод  $2\theta$  безперервного сканування зі швидкістю  $1,2^\circ/\text{хв.}$ ; для діапазону кутів  $2\theta = 5,0\text{--}70,0^\circ$ ).

2. Дослідження аніонного складу зразків здійснено методом інфрачервоної спектроскопії на спектрометрі “PerkinElmer Spectrum BX” у пресованих таблетках з KBr у діапазоні частот  $400\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$  при кімнатній температурі.

## Розділ 3

### Результати та їх обговорення

#### 3.1. Вплив природи катіону лужного металу на фазоформування у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^- \text{-CO}_3^{2-}$ (M – Na, K)

З метою встановлення особливостей включення контрольованої кількості катіонів натрію чи калію та карбонат-аніону в матрицю ортофосфату кальцію апатитового типу досліджено взаємодію у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^- \text{-CO}_3^{2-}$  в умовах осадження. При цьому змінювали вміст катіонів лужних металів при однаковій кількості карбонат-аніону у системі розраховуючи вихідні співвідношення компонентів, що відповідають кінцевому складу  $\text{Ca}_{10-x}\text{M}_x(\text{PO}_4)_6\text{-(CO}_3\text{)}_{0.5}$  ( $x = 0.1, 0.2, 0.5, 1.0$ ). Одержану гетерофазну систему перемішували на протязі 30 хв і після чого випарювали воду на піщаній бані. Твердий залишок ретельно перетирали, прожарювали при температурі 600 °С впродовж 3 год, ретельно перетирали в агатовій ступці та аналізували методами порошкової рентгенографії та ІЧ-спектроскопії.

За даними порошкової рентгенографії для фосфатів, синтезованих у натрійвмісних розчинах встановлено формування ортофосфатів апатитового структурного типу (PDF2 # 01-089-6495). Частинки кальцій фосфатів характеризуються розмірами нанодіапазону про що свідчить уширення рефлексів на їх дифрактограмах (Рис. 3.1). Рентгенограми проіндексовано у гексагональній сингонії (просторова група Р-6), а розраховані параметри елементарних комірок знаходяться в межах значень  $a = 9,42\text{-}9,43\text{ \AA}$  та  $c = 6,87\text{-}6,88\text{ \AA}$ , що є близькими до відповідних значень для оксиапатиту  $a = 9,432\text{-}9,43\text{ \AA}$  та  $c = 6,881\text{ \AA}$  [2]. Незначні зміни параметрів комірки можуть бути зумовлені заміщенням катіонів кальцію катіонами натрію та фосфату-карбонатом.

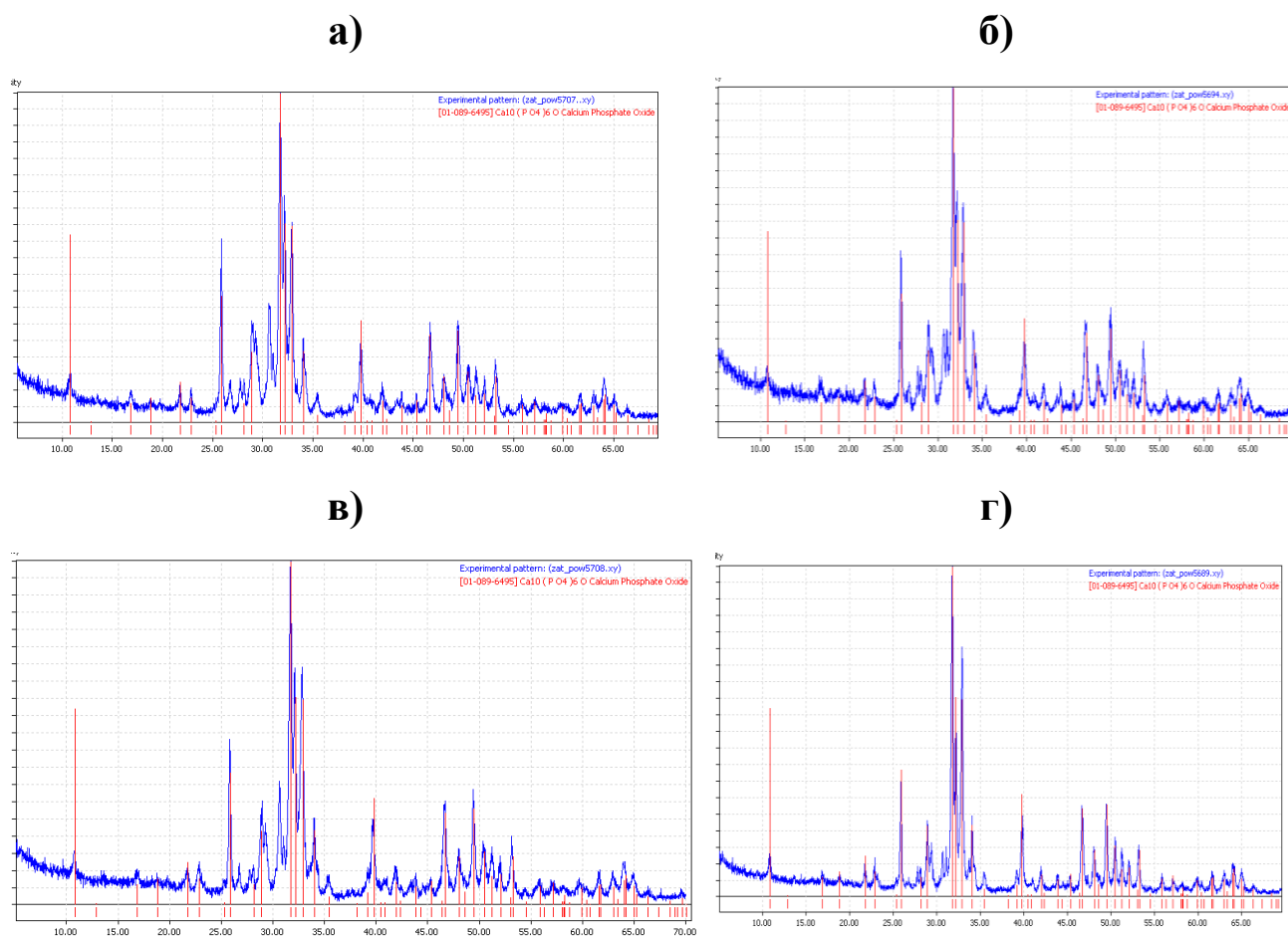


Рис. 3.1. Порошкові рентгенограми фосфатів  $\text{Ca}_{10-x}\text{Na}_x(\text{PO}_4)_{5.5}(\text{CO}_3)_{0.5}$  ( $x = 0.1$ (а),  $0.2$ (б),  $0.5$ (в),  $1.0$ (г)), синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$

ІЧ-спектри синтезованих зразків наведено на рисунку 3.2. Загальною особливістю спектрів є присутність широкої смуги в області  $950\text{-}1140\text{ cm}^{-1}$ , що є суперпозицією симетричних та асиметричних ( $\nu_4$ ,  $\nu_1$  та  $\nu_3$ ) коливальних мод фосфатного тетраедру та смуг в діапазоні  $400\text{-}650\text{ cm}^{-1}$ , що належать відповідним деформаційним коливанням.

Коливальні моди  $\text{CO}_3$ -груп в кальцій фосфатній структурі знаходяться при  $870$  та  $1410\text{ cm}^{-1}$  (Рис. 3.2). Позиції цих коливальних мод підтверджують реалізацію Б-типу заміщення (часткове заміщення фосфату карбонатом) в апатитовій структурі.

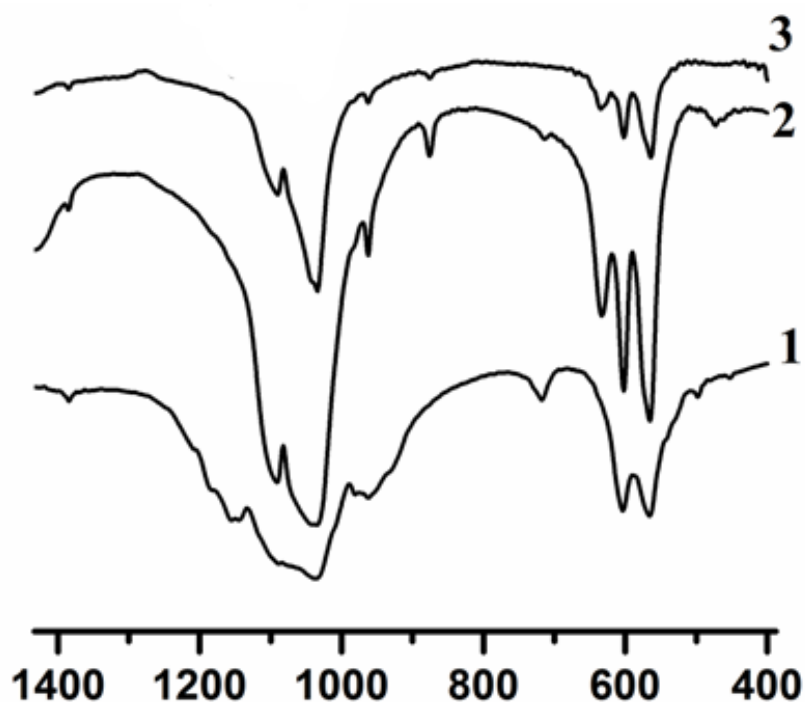


Рис. 3.2. ІЧ-спектри фосфатів  $\text{Ca}_{10-x}\text{Na}_x(\text{PO}_4)_{5.5}(\text{CO}_3)_{0.5}$  ( $x = 0.1$  (крива 1),  $0.2$  (крива 2),  $0.5$  (крива 3)), синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$

Дещо відмінними виявилися результати, одержані при дослідженні взаємодії у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-K}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  для таких же розрахованих, як і для натрію, кінцевих складів  $\text{Ca}_{10-x}\text{K}_x(\text{PO}_4)_{5.5}(\text{CO}_3)_{0.5}$  ( $x = 0.1, 0.2, 0.5, 1.0$ ). Так, по мірі зростання кількості внесеного калію у вихідний розчин для значення  $x$  від  $0.1$  до  $1.0$  на фоні однакового вмісту карбонату (мольне співвідношення  $(\text{PO}_4)/(\text{CO}_3) = 11$ ) спостерігається стабілізація фази апатитового типу (Рис. 3.3). Так, за даними порошкової рентгенографії встановлено, що у випадку зразку складу  $\text{Ca}_{8.7}\text{K}_{0.1}(\text{PO}_4)_{5.5}(\text{CO}_3)_{0.5}$  одержано суміші ортофосфатів кальцію апатитового (PDF2 #01-089-6495) та вітлокітового (PDF2 #01-086-1585) типу у масовому співвідношенні  $40:60$  (Рис. 3.3а). При зростанні значення  $x$  до  $0.2$  та  $0.5$  кількість фази вітлокітового типу зменшується до  $10\%$  мас, а для  $x = 1.0$  – присутність цієї фази взагалі не відмічається (Рис. 3.3г).

Одержані композити на основі кальцій фосфатів апатитового та вітлокітового типів в різних масових співвідношеннях в подальшому можуть бути використані при розробці матеріалів з різною швидкістю біорезорбції в біологічному середовищі, оскільки відомо, що швидкість розчинення фаз вітлокітового типу є вищою у порівнянні з відповідною для апатитової фази.

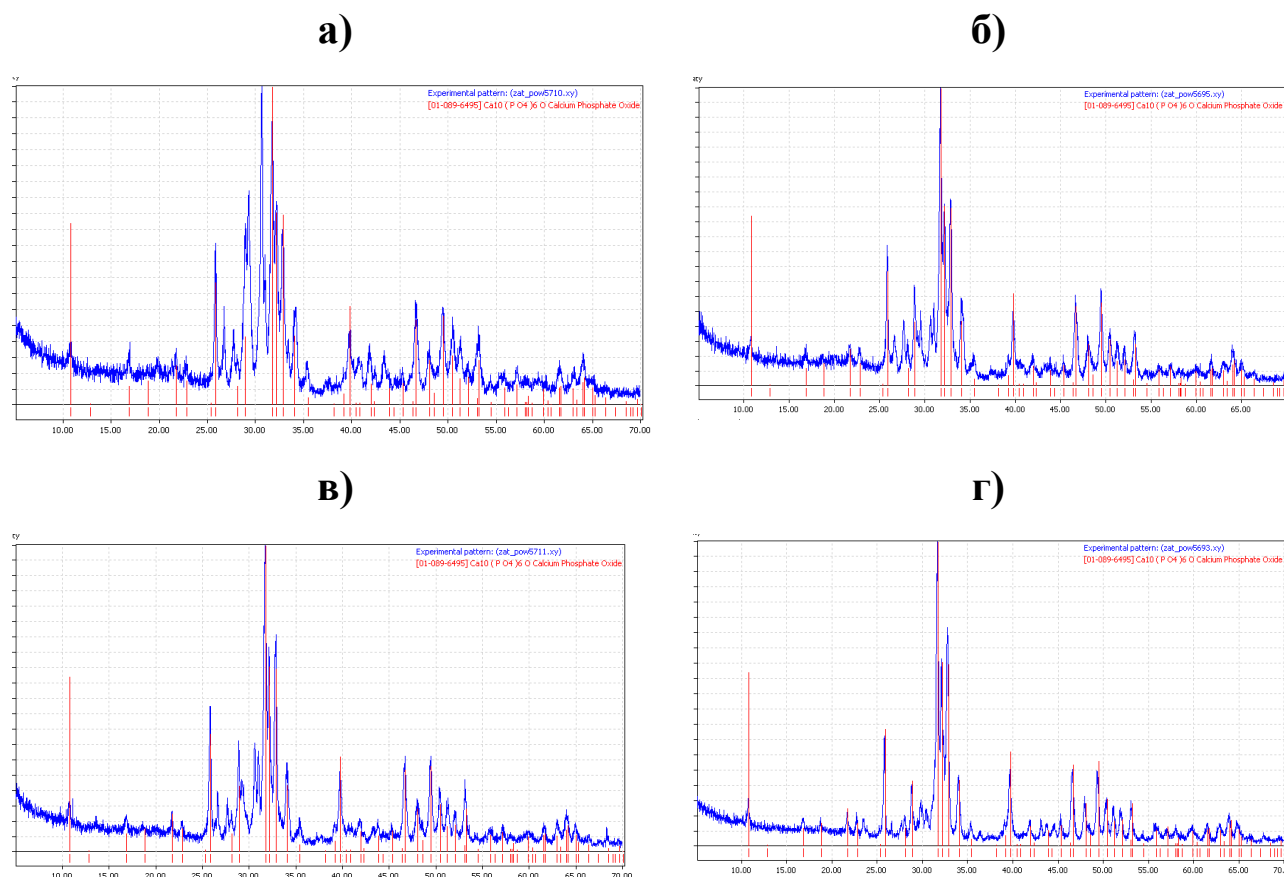


Рис. 3.3. Порошкові рентгенограми фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-K}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  для розрахованих кінцевих складів  $\text{Ca}_{10-x}\text{K}_x(\text{PO}_4)_{5.5}(\text{CO}_3)_{0.5}$  ( $x = 0.1$ (а),  $0.2$ (б),  $0.5$ (в),  $1.0$ (г)).

В ІЧ-спектрах синтезованих зразків у калієвмісних системах спостережувані коливальні моди є уширеними, тому що вони є суперпозицією симетричних та асиметричних коливальних мод фосфатних тетраедрів від двох типів ортофосфатів кальцію апатитового та вітлокітового структурних типів, а смуги в частотному діапазоні  $400\text{-}650\text{ см}^{-1}$  належать відповідним деформаційним коливанням (Рис. 3.4).

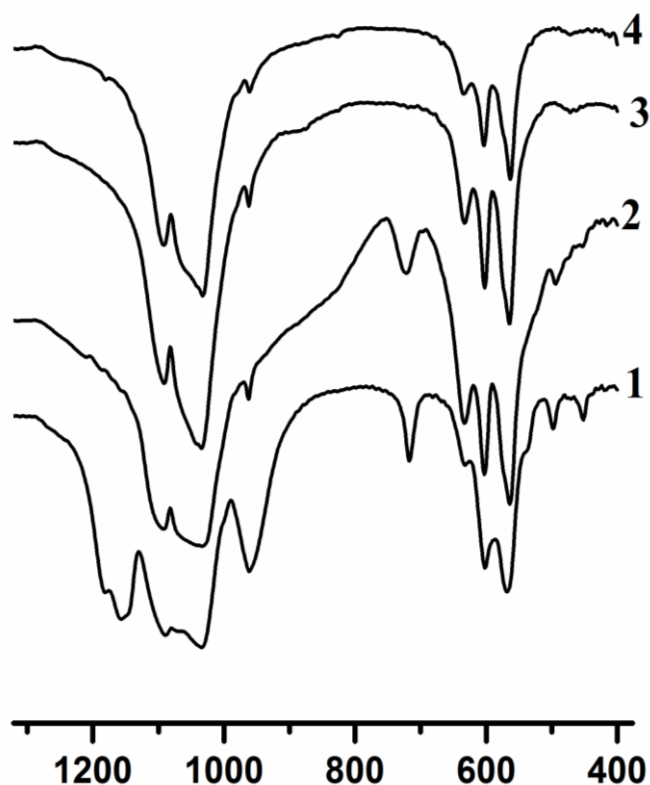


Рис. 3.4. ІЧ-спектри фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-K}^{+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^{-}\text{-CO}_3^{2-}$  для розрахованих кінцевих складів  $\text{Ca}_{10-x}\text{K}_x(\text{PO}_4)_{5.5}(\text{CO}_3)_{0.5}$  ( $x = 0.1$  (крива 1),  $0.2$  (крива 2),  $0.5$  (крива 3), та  $1.0$  (крива 4)).

Таким чином, дослідження взаємодії у водних розчинах систем  $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^{+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^{-}\text{-CO}_3^{2-}$  в умовах осадження фаз з розрахованим співвідношенням елементів, що відображає формула  $\text{Ca}_{10-x}\text{M}_x(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_{0.5}$  ( $x = 0.1, 0.2, 0.5, 1.0$ ) та передбачає різні ступені заміщення катіонів кальцію катіонами лужного металу при фіксованій заміні фосфату карбонатом зі значенням мольного співвідношення  $(\text{PO}_4)/(\text{CO}_3) = 11$  виявило можливість одержання апатитових фаз лише при значному вмісті катіону лужного металу. Для калію – це значення  $x = 1.0$ .

Отже, в більшості випадків одержано композитні матеріали на основі карбонатвмісного кальцій фосфату апатитового типу та вітлокітової фази у різному масовому співвідношенні.

### 3.2. Роль аніонного заміщення фосфату карбонатом у формуванні фаз у системі $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$ (M – Na, K)

Для з'ясування особливостей гетеровалентного заміщення в аніонній підгратці кальцій фосфату при фіксованому вмісті катіону лужного металу було досліджено формування фаз у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  (M – Na, K) в умовах осадження при різних значеннях мольного співвідношення  $(\text{PO}_4^{3-})/(\text{CO}_3^{2-}) = 11, 7, 5$  і  $3$  та незмінному значенні  $x = 0,2$ . Як і в вище описаних випадках, гетерофазну систему перемішували на протязі 30 хв і після чого упарювали воду на піщаній бані. Твердий залишок ретельно перетирали, прожарювали при температурі  $600\text{ }^\circ\text{C}$  впродовж 3 год та аналізували методами порошкової рентгенографії та ІЧ-спектроскопії.

Для системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  за даними порошкової рентгенографії встановлено, що додавання карбонату у водний розчин сприяє стабілізації фази на основі  $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  (вітлокітовий структурний тип – PDF2 #01-070-2065), що є основною в одержаних зразках до 95%мас. (Рис. 3.5а-в). При збільшенні кількості карбонату до значення мольного співвідношення  $(\text{PO}_4^{3-})/(\text{CO}_3^{2-}) = 3$  утворюється суміш ортофосфатів кальцію, апатитового (PDF2 # 01-089-6495) та вітлокітового структурних типів (PDF2 #01-070-2065) у однакових кількостях (Рис. 3.5г). В даному випадку зростання кількості карбонату у системі супроводжується зменшенням співвідношення Ca/P від 1,67 до 1,5 (для досліджених мольних співвідношень  $(\text{PO}_4^{3-})/(\text{CO}_3^{2-}) = 11, 7, 5$ ), що є характерним для фаз вітлокітового типу та і визначає їх утворення. У випадку розчину з  $(\text{PO}_4^{3-})/(\text{CO}_3^{2-}) = 3$  значний вміст карбонат-аніону передбачає часткове заміщення фосфату карбонатом зі стабілізацією структури апатитового типу. На сьогодні відсутні відомості про можливості реалізації часткового заміщення фосфатної групи карбонат-аніоном у структурі  $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ .

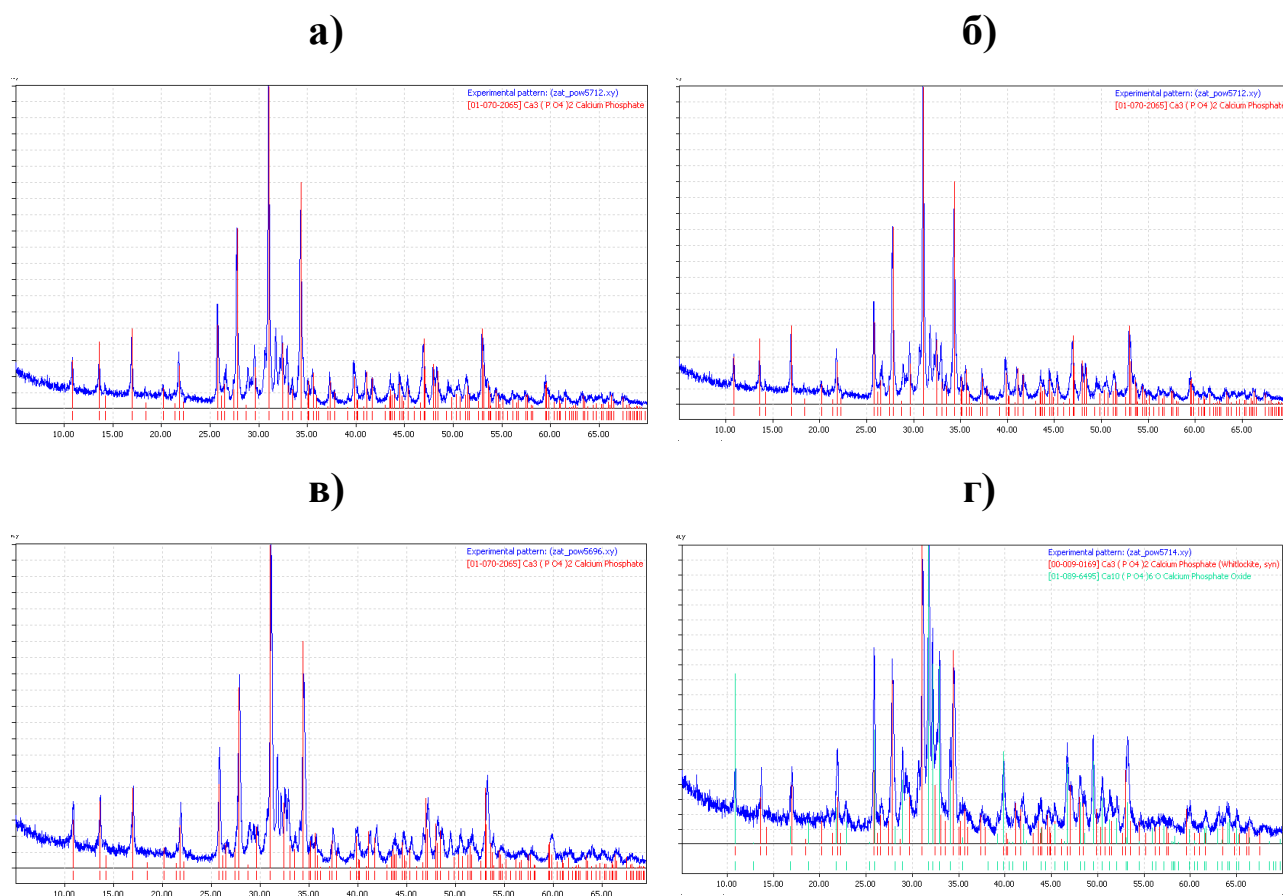


Рис. 3.5. Порошкові рентгенограми фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^{+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^{-}\text{-CO}_3^{2-}$  для складів  $\text{Ca}_{10-x}\text{Na}_{0,2}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$  ( $y = 0.5(\text{a}), 0.75(\text{б}), 1.0(\text{в}), 1.5(\text{г})$ ).

ІЧ-спектри синтезованих зразків наведено на рисунку 3.6, які за положенням та відносною інтенсивністю коливальних мод є подібними до вище розглянутих з однією відмінністю – це вища відносна інтенсивність смуг карбонатних груп поблизу  $1400\text{ см}^{-1}$ , що визначається підвищенням кількості карбонату у вихідному розчині та корелює з його вмістом у одержаних зразках (Рис. 3.6). Коливальні моди у частотній області  $1000\text{-}1200\text{ см}^{-1}$  – це суперпозиція симетричних та асиметричних коливань фосфатного тетраедра у структурах кальцій фосфату апатитового та вітлокітового типів.

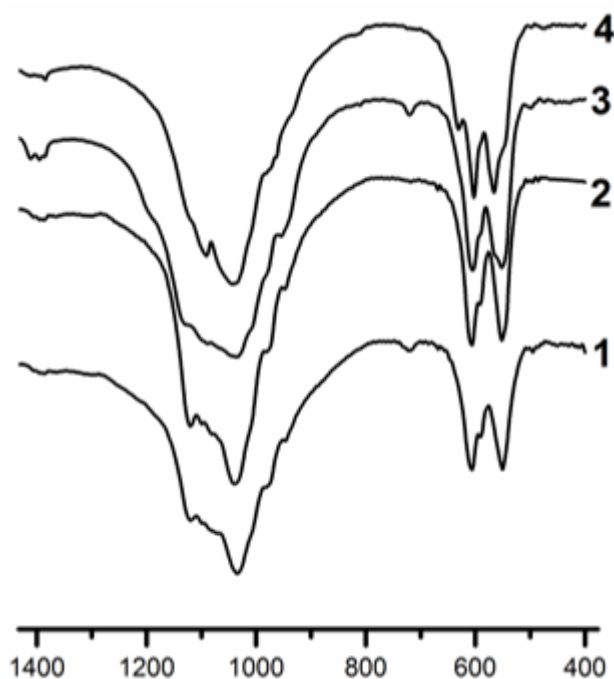


Рис. 3.6. ІЧ-спектри фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^{+}$ - $\text{PO}_4^{3-}$ - $\text{NO}_3^{-}$ - $\text{CO}_3^{2-}$  для складів  $\text{Ca}_{10-x}\text{Na}_{0,2}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$ ,  $y = 0.5$  (крива 1), 0.75 (крива 2), 1.0 (крива 3), 1.5 (крива 4).

Для водних розчинів системи  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{K}^{+}$ - $\text{PO}_4^{3-}$ - $\text{NO}_3^{-}$ - $\text{CO}_3^{2-}$  прослідковується вплив природи лужного металу на фазоформування, що у сукупності зі значним вмістом карбонату у розчині (мольні співвідношення  $(\text{PO}_4^{3-})/(\text{CO}_3^{2-}) = 11, 7, 5$  та 3) визначає, на відміну від натрійвмісних систем, формування суміші на основі фази  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$  (апатитовий структурний тип – PDF2 # 01-089-6495) кількість якої зростає до 80 мас% при зменшенні мольного співвідношення  $(\text{PO}_4^{3-})/(\text{CO}_3^{2-})$  до 3 (Рис. 3.7 г).

Таким чином для калійвмісних систем виявлено можливість регулювання фазового співвідношення апатит-вітлокит в композиційних сумішах шляхом варіювання кількості карбонатної компоненти у вихідному розчині.

ІЧ-спектри зразків, синтезованих у калійвмісних розчинах за відносною інтенсивністю та положенням коливальних смуг є подібними до відповідних, що були одержані для натрійвмісних зразків (Рис. 3,6 та Рис. 3.8) та містять коливальні моди фосфатного тетраедра у частотній області  $980\text{-}1150\text{ см}^{-1}$  та карбонатної групи –  $1380\text{-}1430\text{ см}^{-1}$ .

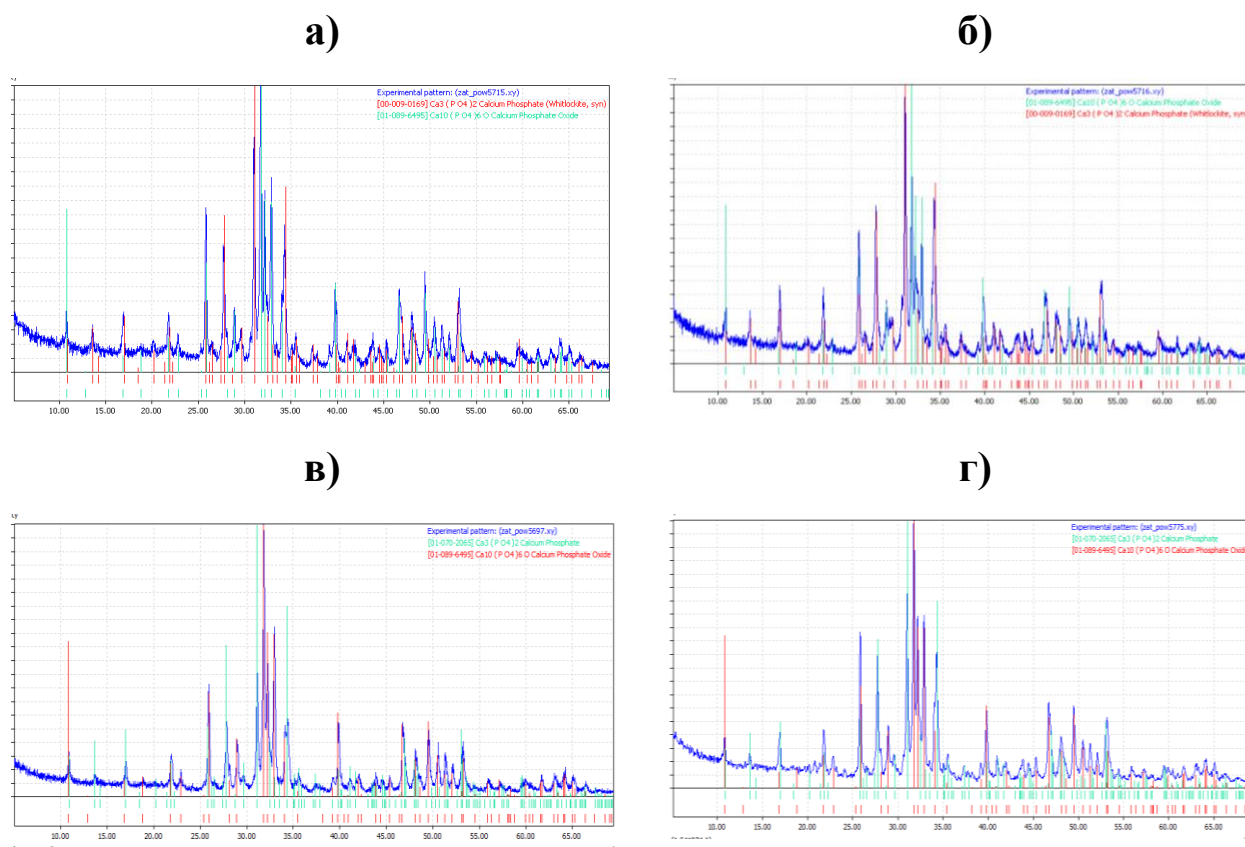


Рис. 3.7. Порошкові рентгенограми фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-K}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^- \text{-CO}_3^{2-}$  для складів  $\text{Ca}_{10-x}\text{K}_{0,2}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$ , ( $y = 0.5(\text{a}), 0.75(\text{б}), 1.0(\text{в}), 1.5(\text{г})$ ).

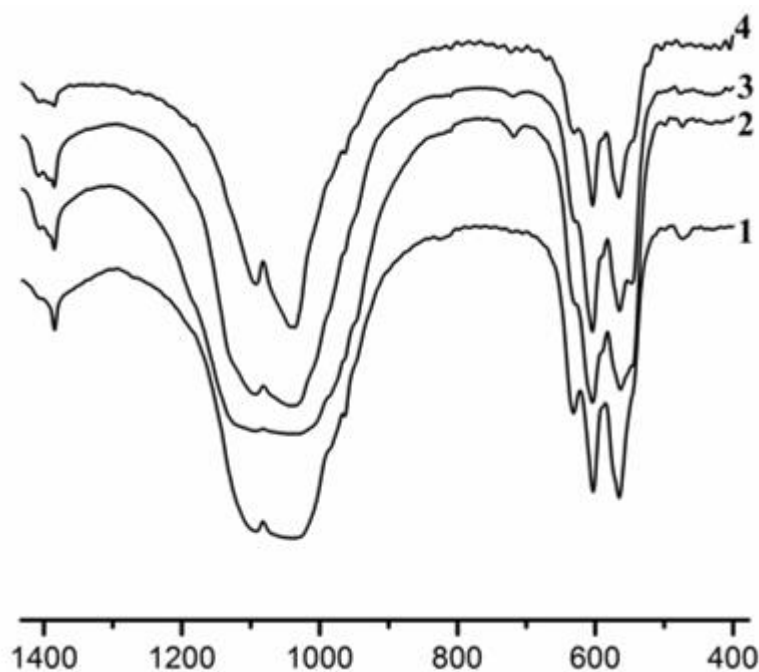


Рис. 3.8 ІЧ-спектри фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-K}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^- \text{-CO}_3^{2-}$  для складів  $\text{Ca}_{10-x}\text{K}_{0,2}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$ ,  $y = 0.5$  (крива 1), 0.75 (крива 2), 1.0 (крива 3), 1.5(крива 4)).

### 3.3 Принципи комбінованого заміщення атомів кальцію парою



Відомо, що однією із проблем, що виникає при застосуванні синтетичних матеріалів в ортопедії та обмежує їх використання є виникнення бактеріальних запалень. У цьому разі необхідно, щоб матеріал володів протимікробною активністю. З цією метою матеріали на основі кальцій фосфатів легують іонами з антимікробними властивостями – це іони купруму, цинку, срібла.

В роботі також було досліджено можливості дозованого легування кальцій фосфату іонами цинку на фоні мікроелементів натрію та калію, а також карбонат-аніону. При цьому фіксували вміст мікроелементів від 0,5 до 1,0 мас.% катіону лужного металу, а вміст цинку змінювали від 0,7 до 5 мас.% (Табл. 3.1). Зазначені кількості катіонних допантів знаходяться в межах допустимих нетоксичних кількостей для живого організму. Таким чином, досліджено взаємодію у водних розчинах систем  $Ca^{2+}-M^{+}-Zn^{2+}-PO_4^{3-}-NO_3^{-}-CO_3^{2-}$  зі співвідношеннями елементів, розрахованими на кінцевий склад, що відображено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Співвідношення елементів в розрахованих складах фосфатів та масовий вміст легуючих добавок

| Кінцевий склад фосфату                             | Мас. % |     |     |     |
|----------------------------------------------------|--------|-----|-----|-----|
|                                                    | Na     | K   | Zn  | C   |
| $Ca_{8.55}M_{0.2}Zn_{0.1}(PO_4)_{5.5}(CO_3)_{0.5}$ | 0,5    | 0,8 | 0,7 | 0,7 |
| $Ca_{8.45}M_{0.2}Zn_{0.2}(PO_4)_{5.5}(CO_3)_{0.5}$ |        |     | 1,4 |     |
| $Ca_{8.25}M_{0.2}Zn_{0.4}(PO_4)_{5.5}(CO_3)_{0.5}$ |        |     | 2,8 |     |
| $Ca_{8.05}M_{0.2}Zn_{0.6}(PO_4)_{5.5}(CO_3)_{0.5}$ |        |     | 4,2 |     |

За даними порошкової рентгенографії встановлено, що незалежно від кількості доданого цинку та природи лужного металу одержано суміші ортофосфатів кальцію апатитового (PDF2 # 01-089-6495) та вітлокітового

структурних типів (PDF2 #01-070-2065) (Рис. 3.9 – для натрійвмісних зразків, Рис. 3.10 – для калійвмісних з  $x = 0.4$  та  $0.6$ ).

Для натрійвмісних фосфатів встановлено, що вміст апатитової фази є дещо вищим, ніж вітлокітової та знаходиться в межах значень 60-70 мас.%, а у випадку калію для зразку з  $x = 0.6$  становить менше 10 мас% (рис. 3.10б). В останньому випадку додавання значних кількостей цинку на фоні катіону лужного металу більших розмірів – калію призводить до стабілізації структури кальцій фосфату  $\beta$ -модифікації.

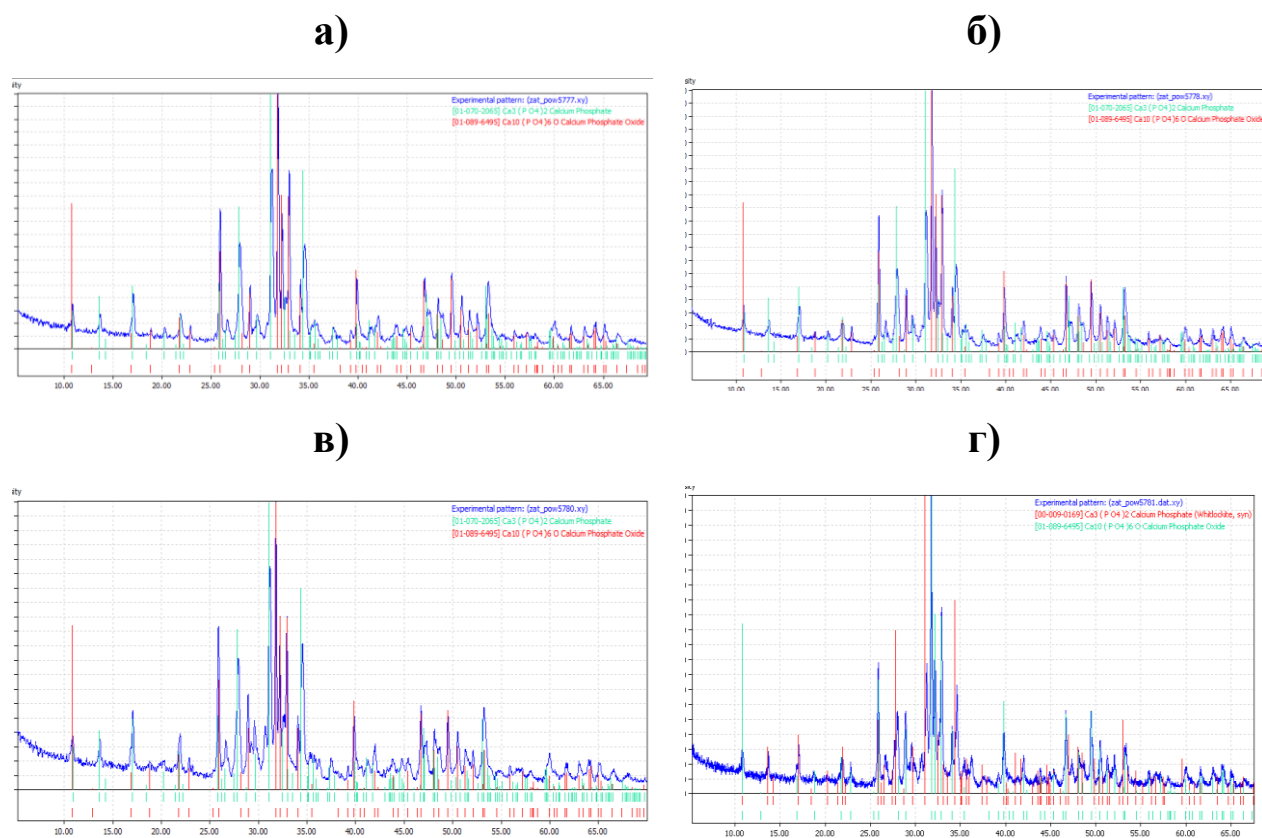


Рис. 3.9. Порошкові рентгенограми фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  для розрахованих складів:  $\text{Ca}_{10-0.2-z}\text{Na}^+_{0.2}\text{Zn}_z(\text{PO}_4)_{5.5}(\text{CO}_3)_{0.5}$  ( $z = 0.1$ (а),  $0.2$ (б),  $0.4$ (в),  $0.6$ (г)).

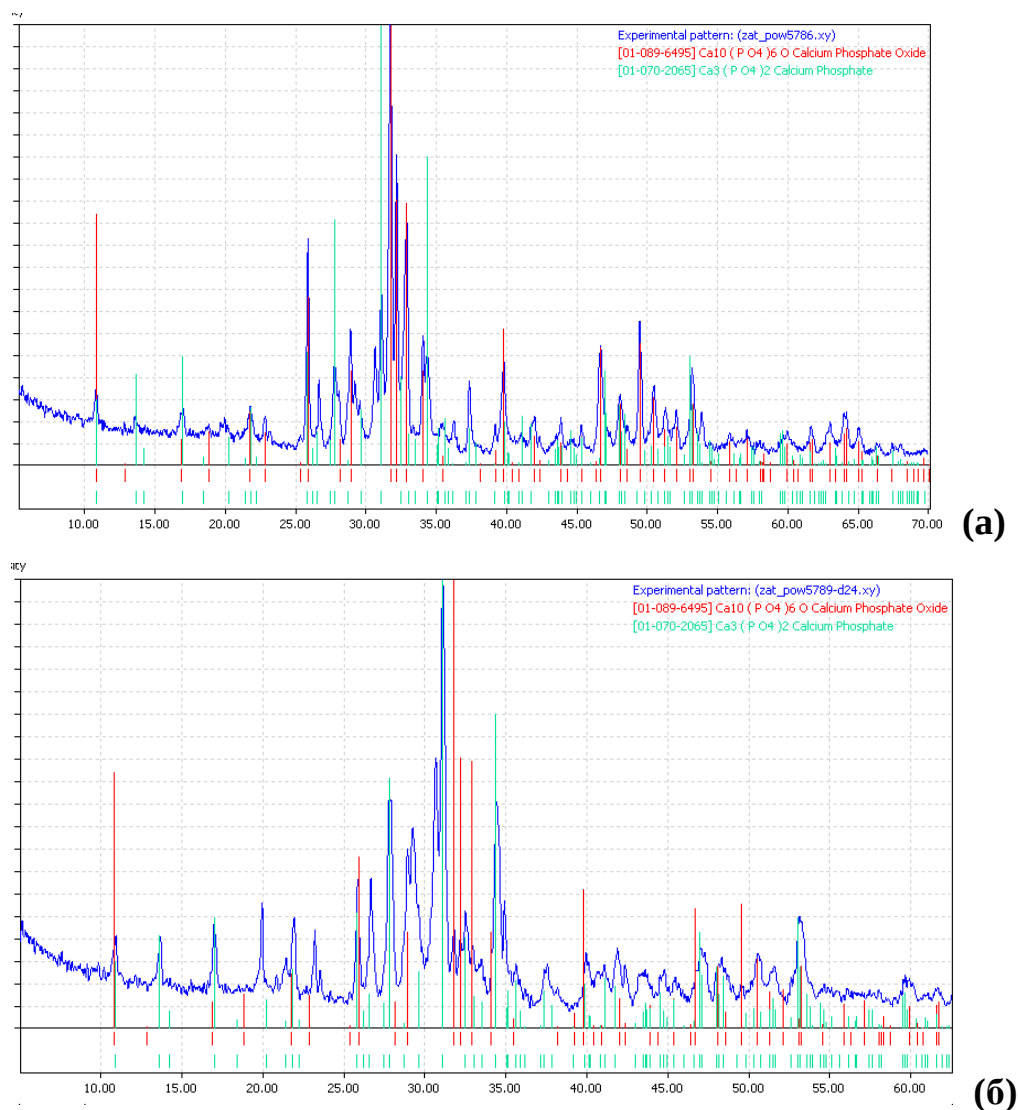


Рис. 3.10. Порошкові рентгенограми фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{K}^+$ - $\text{Zn}^{2+}$ - $\text{PO}_4^{3-}$ - $\text{NO}_3^-$ - $\text{CO}_3^{2-}$  для розрахованих складів:  $\text{Ca}_{10-0.2-z}\text{K}^+_{0.2}\text{Zn}_z(\text{PO}_4)_{5.5}(\text{CO}_3)_{0.5}$  ( $z = 0.4(\text{a}), 0.6(\text{b})$ ).

ІЧ-спектри синтезованих фосфатів у натрій та калієвмісних водних розчинах з різним вмістом катіонів цинку наведено на рисунку 3.11. Загальною особливістю спектрів є присутність широкої смуги в частотній області 950-1140  $\text{cm}^{-1}$ , що є суперпозицією симетричних та асиметричних коливальних смуг фосфатного тетраедру та мод в частотному діапазоні 400-650  $\text{cm}^{-1}$ , що належать відповідним деформаційним коливанням. Відносно низька інтенсивність коливальних мод карбонатних груп (1380-1450  $\text{cm}^{-1}$ ) корелює з вмістом

карбонату у складі синтезованих зразків (мольне співвідношення  $(\text{PO}_4^{3-})/(\text{CO}_3^{2-}) = 11$ ).

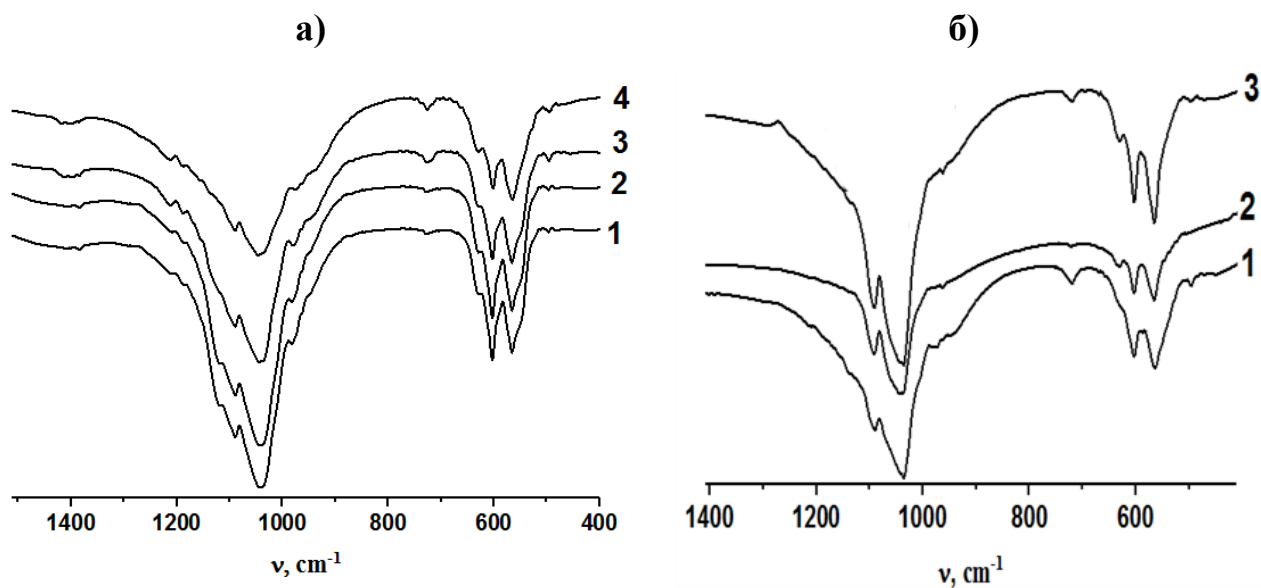


Рис. 3.11. ІЧ-спектри фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  для розрахованих складів:  $\text{Ca}_{10-0.2-z}\text{M}^+_{0.2}\text{Zn}_z(\text{PO}_4)_{5.5}(\text{CO}_3)_{0.5}$  (M – Na (а), К (б),  $z = 0.1$  (крива 1), 0.2 (крива 2), 0.4 (крива 3), 0.6 (крива 4)).

### 3.4 Взаємодія у водних розчинах системи $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$ під впливом карбонатної компоненти

В роботі також було досліджено вплив заміщення фосфату карбонатом в аніонній підґратці кальцій фосфату апатитового типу на комплексне заміщення катіонів кальцію парою  $\text{M}^+\text{+Zn}^{2+}$  (М – Na та K) за принципом:



При цьому фіксували вміст катіону лужного металу (Na – 0,5 мас.%, K – 0,8 мас. %) та цинку (близько 3 мас.%), а вміст карбонату в розрахованому кінцевому складі змінювали від 0,3 до 2,0 мас. %). Так, досліджено формування фосфатів у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  в умовах осадження для розрахованих кінцевих складів зразків  $\text{Ca}_{10-0.2-0.4-z}\text{M}_{0.2}^{\text{I}}\text{Zn}_{0.4}(\text{PO}_4)_6\text{-}_y(\text{CO}_3)_y$  ( $y = 0.25, 0.5, 0.75, 1.0$ ). Утворену гетерофазну систему також перемішували на протязі 30 хв і після упарювання води на піщаній бані, твердий залишок ретельно перетирали, прожарювали при температурі 600 °C протягом 3 год та аналізували методами порошкової рентгенографії та ІЧ-спектроскопії.

За даними порошкової рентгенографії для зразків, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^+\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  відмічено вплив карбонату на фазовий склад (Рис. 3.12). Так, при мольних співвідношеннях  $\text{PO}_4^{3-}/\text{CO}_3^{2-} = 23$  та 11 у вихідному розчині спостерігається утворення ортофосфатів кальцію апатитового структурного типу (PDF2 # 01-089-6495), з незначною кількістю (близько 7%мас.) фази вітлокітового структурного типу (PDF2 #01-070-2065) (Рис. 3.12 а,б). Однак, при зростанні кількості карбонату у вихідному розчині до значення мольного співвідношення  $\text{PO}_4^{3-}/\text{CO}_3^{2-} = 7$  сприяє формуванню фази вітлокітового типу (PDF2 #01-070-2065), кількість якої збільшується до 50%мас. (Рис. 3.12в).

Суттєво відмінними виявилися результати взаємодії у водному розчині при значному збільшенні карбонату (мольне співвідношення  $\text{PO}_4^{3-}/\text{CO}_3^{2-} = 3$ ), а

саме формування складнозаміщеного кальцій фосфату апатитового типу (PDF2 # 01-089-6495) складу  $\text{Ca}_{7,75}\text{Na}_{0,2}\text{Zn}_{0,4}(\text{PO}_4)_{4,5}(\text{CO}_3)_{1,5}$  (Рис. 3.12Г).

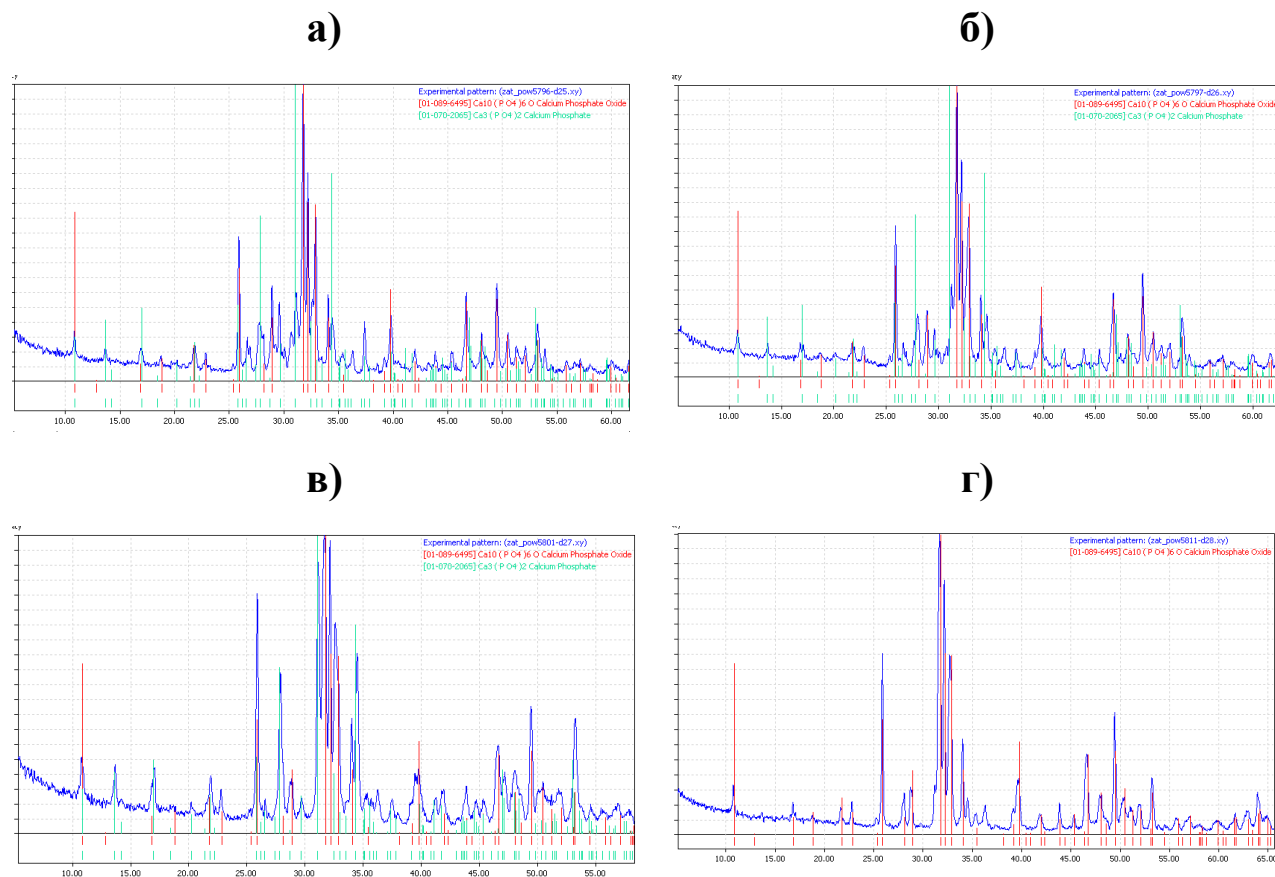


Рис. 3.12. Порошкові рентгенограми фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^{+}\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^{-}\text{-CO}_3^{2-}$  для розрахованих складів:  $\text{Ca}_{10-0,2-0,4-z}\text{Na}^{+}_{0,2}\text{Zn}_{0,4}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$  ( $y = 0.25(\text{а}), 0.5(\text{б}), 0.75(\text{в}), 1.0(\text{г})$ ).

Для зразків, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-K}^{+}\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^{-}\text{-CO}_3^{2-}$  в межах досліджених мольних співвідношень встановлено формування ортофосфатів кальцію апатитового (PDF2 # 01-089-6495) структурного типу та вітлокітового типу (PDF2 #01-070-2065) у масовому співвідношенні в межах значень 60-95 та 40-5мас%. При цьому кількість останньої зменшується по мірі збільшення вмісту карбонату у вихідному розчині (Рис. 3.13).

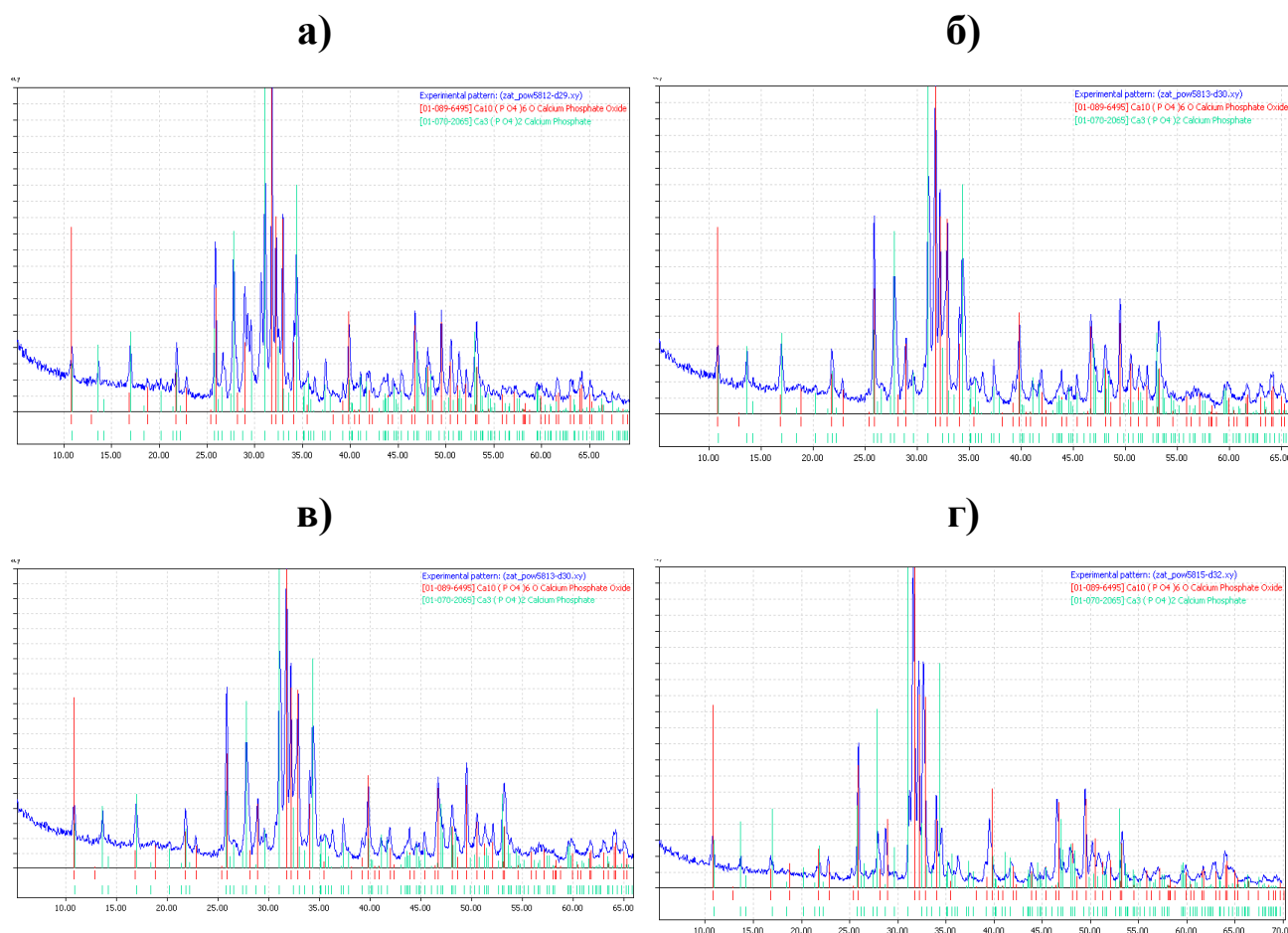


Рис. 3.13. Порошкові рентгенограми фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-K}^+\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  для розрахованих складів:  $\text{Ca}_{10-0.2-0.4-z}\text{K}^+_{0.2}\text{Zn}_{0.4}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$  ( $y = 0,25(\text{а}), 0,5(\text{б}), 0,75(\text{в}), 1,0(\text{г})$ ).

ІЧ-спектри синтезованих зразків на розраховані кінцеві складі  $\text{Ca}_{10-0.2-0.4-z}\text{Na}^+_{0.2}\text{Zn}_{0.4}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$  та  $\text{Ca}_{10-0.2-0.4-z}\text{K}^+_{0.2}\text{Zn}_{0.4}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$  ( $y = 0,25, 0,5, 0,75, 1,0$ ) наведено на рисунку 3.14. Загальний вигляд спектрів є подібним до розглянутих вище. Загальною особливістю спектрів є присутність широкої смуги в частотній області  $950\text{-}1140\text{ см}^{-1}$ , що є суперпозицією симетричних та асиметричних коливальних мод фосфатного тетраедру та смуг в діапазоні  $400\text{-}650\text{ см}^{-1}$ , що належать відповідним деформаційним коливанням.

Слід відмітити, що для даних систем стабілізація структури кальцій фосфату апатитового типу є можливою при частковому заміщенні катіонів кальцію співрозмірним катіоном натрію та лише у присутності близько 10%мас. карбонату (заміщення фосфату карбонатом на 20%).

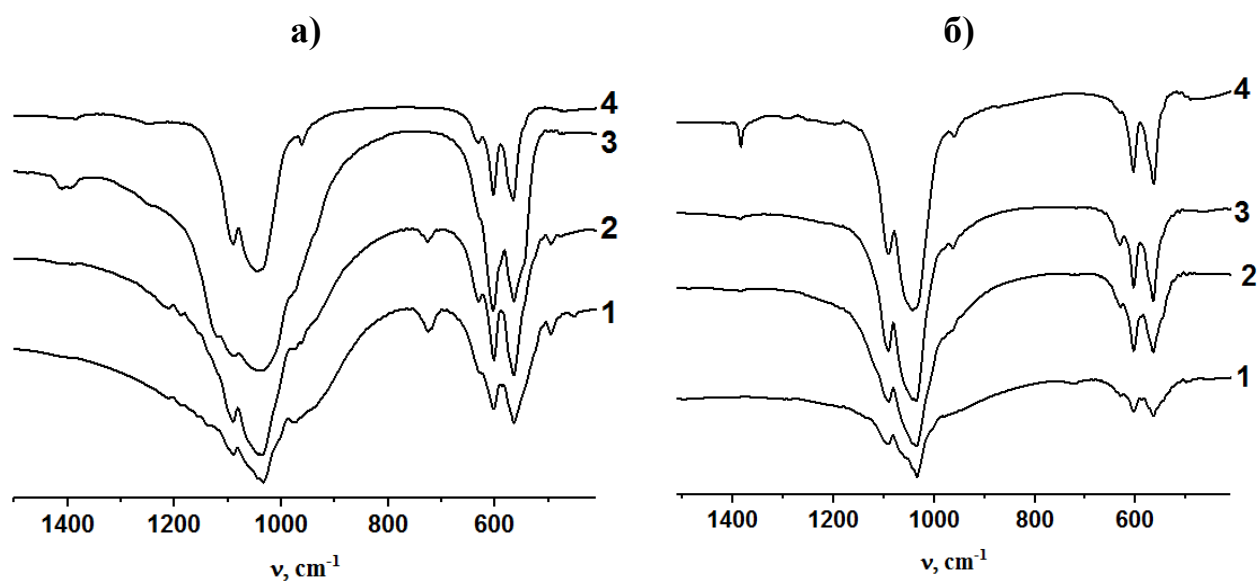


Рис. 3.14. ІЧ-спектри фосфатів, синтезованих у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^{+}\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^{-}\text{-CO}_3^{2-}$  для розрахованих складів:  $\text{Ca}_{10-0.2-0.4-z}\text{M}^{+}_{0.2}\text{Zn}_{0.4}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$  ( $y = 0,25$ (крива 1),  $0,5$ (крива 2),  $0,75$ (крива 3),  $1,0$ (г))

### 3.5 Дослідження активності синтезованих зразків у фосфатному буферному розчині

Для синтезованих кальцій фосфатів, що містять різні кількості катіону натрію та карбонат-аніону, а також композицій фосфатів апатитового та вітлокітового структурних типів досліджено активність *in vitro* у фосфатному буферному розчині. Для цього наважку синтезованого фосфату (0,2г) витримували в фосфатному буферному розчині (20 мл) при  $\text{pH} = 7,4$  та температурі  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 36 діб, з періодичним контролем зміни  $\text{pH}$ . Буферний розчин містив хлориди натрію і калію, гідрофосфат натрію та дигідрофосфат калію, осмолярність та концентрації йонів в якому відповідали концентрації розчину в біологічному середовищі.

Таблиця 3.2.

Елементний та фазовий склад синтезованих зразків, для яких досліджували активність у фосфатному буфері

| Зразок | Елементний склад                                                        | Фазовий склад               |
|--------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1      | $\text{Ca}_{8,7}\text{Na}_{0,1}(\text{PO}_4)_{5,5}(\text{CO}_3)_{0,5}$  | апатит                      |
| 2      | $\text{Ca}_{8,5}\text{Na}_{0,5}(\text{PO}_4)_{5,5}(\text{CO}_3)_{0,5}$  | апатит                      |
| 3      | $\text{Ca}_{8,65}\text{Na}_{0,2}(\text{PO}_4)_{5,5}(\text{CO}_3)_{0,5}$ | Вітлокіт + апатит (<7мас.%) |
| 4      | $\text{Ca}_{7,9}\text{Na}_{0,2}(\text{PO}_4)_5(\text{CO}_3)$            | Вітлокіт + апатит (<7мас.%) |
| 5      | $\text{Ca}_{8,15}\text{Na}_{0,2}(\text{PO}_4)_{4,5}(\text{CO}_3)_{1,5}$ | Вітлокіт : апатит = 1:1     |

Для зразків 1 та 2 (складів  $\text{Ca}_{8,7}\text{Na}_{0,1}(\text{PO}_4)_{5,5}(\text{CO}_3)_{0,5}$  та  $\text{Ca}_{8,5}\text{Na}_{0,5}(\text{PO}_4)_{5,5}(\text{CO}_3)_{0,5}$ ), що містять різні кількості катіону натрію та однаковий вміст карбонату у кальцій фосфаті апатитового типу виявлено однакову тенденцію спочатку збільшення  $\text{pH}$  впродовж доби на 1,2 та 3%, відповідно, з подальшим зменшенням  $\text{pH}$  до початкового значення ( $\text{pH}=7,4$ ) через 14 днів для  $\text{Ca}_{8,7}\text{Na}_{0,1}(\text{PO}_4)_{5,5}(\text{CO}_3)_{0,5}$ . Однак, при збільшенні кількості натрію у складі фосфату від 0,25 до 0,5 мас% зростає дестабілізація структури,

а відповідно і його активність до розчинення, про що свідчить зміна рН на 1% (рН = 7,48) та стабілізація значення після 14 днів перебування у буферному розчині значення якого вже не змінюється і після 30 днів (табл. 3.3., рис. 3.15 а,б).

Таблиця 3.3.

Значення рН в залежності від терміну перебування синтезованих зразків у фосфатному буфері при температурі 37°C.

|      | Номер дослідженого зразку |        |             |        |      |        |             |        |      |        |
|------|---------------------------|--------|-------------|--------|------|--------|-------------|--------|------|--------|
|      | 1                         |        | 2           |        | 3    |        | 4           |        | 5    |        |
| Доба | рН                        | ΔрН, % | рН          | ΔрН, % | рН   | ΔрН, % | рН          | ΔрН, % | рН   | ΔрН, % |
| 1    | 7,49                      | ↑ 1,2  | 7,60        | ↑ 3    | 7,50 | ↑ 1,3  | 7,49        | ↑ 1,2  | 7,83 | ↑ 6    |
| 2    | 7,48                      | ↑      | 7,59        | ↑      | 7,52 | ↑      | 7,53        | ↑      | 7,85 | ↑      |
| 3    | 7,48                      | ↑      | 7,59        | ↑      | 7,52 | ↑      | 7,53        | ↑      | 7,87 | ↑      |
| 7    | 7,42                      | ↑      | 7,58        | ↑      | 7,54 | ↑      | 7,53        | ↑      | 7,99 | ↑      |
| 9    | 7,42                      | 0,3    | 7,58        | ↑      | 7,54 | 1,9    | 7,53        | ↓ 1,8  | 8,05 | ↑      |
| 14   | 7,39                      | ↑      | <b>7,48</b> | ↑      | 7,54 | ↑      | 7,47        | ↑      | 8,27 | ↑ 12   |
| 17   | 7,39                      | ↑      | <b>7,48</b> | ↑      | 7,56 | ↑      | 7,46        | ↑      | 8,34 | ↑      |
| 22   | <b>7,41</b>               | ↑      | <b>7,48</b> | ↑      | 7,56 | ↑      | 7,43        | ↑      | 8,47 | ↑      |
| 36   | <b>7,41</b>               | ↓ 0,1  | <b>7,48</b> | ↑ 1    | 7,57 | ↓ 2,3  | <b>7,39</b> | ↓ 0,1  | 8,71 | ↑ 18   |

Для зразків 3 та 5 складів  $\text{Ca}_{8,65}\text{Na}_{0,2}(\text{PO}_4)_{5,5}(\text{CO}_3)_{0,5}$  та  $\text{Ca}_{8,15}\text{Na}_{0,2}(\text{PO}_4)_{4,5}(\text{CO}_3)_{1,5}$  що є сумішами фаз вітлокітового та апатитового типу спостерігається тенденція до збільшення рН упродовж всього терміну дослідження (36 діб) (табл. 3.3, рис. 3.15в,г). При цьому зразок, що містить максимальну кількість (до 2 мас%) карбону (складу  $\text{Ca}_{8,15}\text{Na}_{0,2}(\text{PO}_4)_{4,5}(\text{CO}_3)_{1,5}$ ) характеризується найвищою активністю, що проявляється у збільшенні рН на 6% вже впродовж першої доби досліджень та подальшому зростанні на 12% (на 14 день) і 18% (на 36 добу) дослідження. У випадку зразку 3 складу  $\text{Ca}_{8,65}\text{Na}_{0,2}(\text{PO}_4)_{5,5}(\text{CO}_3)_{0,5}$ , що містить лише до 7%мас. апатитової фази зростання значення рН є менш суттєвим на 1,3% (впродовж першої доби) та ще на 1% (на 36 добу дослідження). Ці результати вказують, що швидкість розчинення карбонізованого кальцій фосфату апатитового типу є вищою, ніж

фази вітлокітового типу. Зростання рН середовища у присутності синтезованих кальцій фосфатів, а також сумішей фаз апатитового та вітлокітового типів свідчить про часткове розчинення зразків, а відповідно про їх активність та перспективи використання в інженерії кісткової тканини. Зразки 3 та 5 характеризуються тривалим розчиненням впродовж всього терміну дослідження, в той час, як для зразку 4 зростання рН на 2% відмічено лише впродовж перших десяти днів, а потім за рахунок поверхневих обмінних процесів реалізується зменшення рН з досягненням практично до початкового значення ( $\sim 7,4$ ).

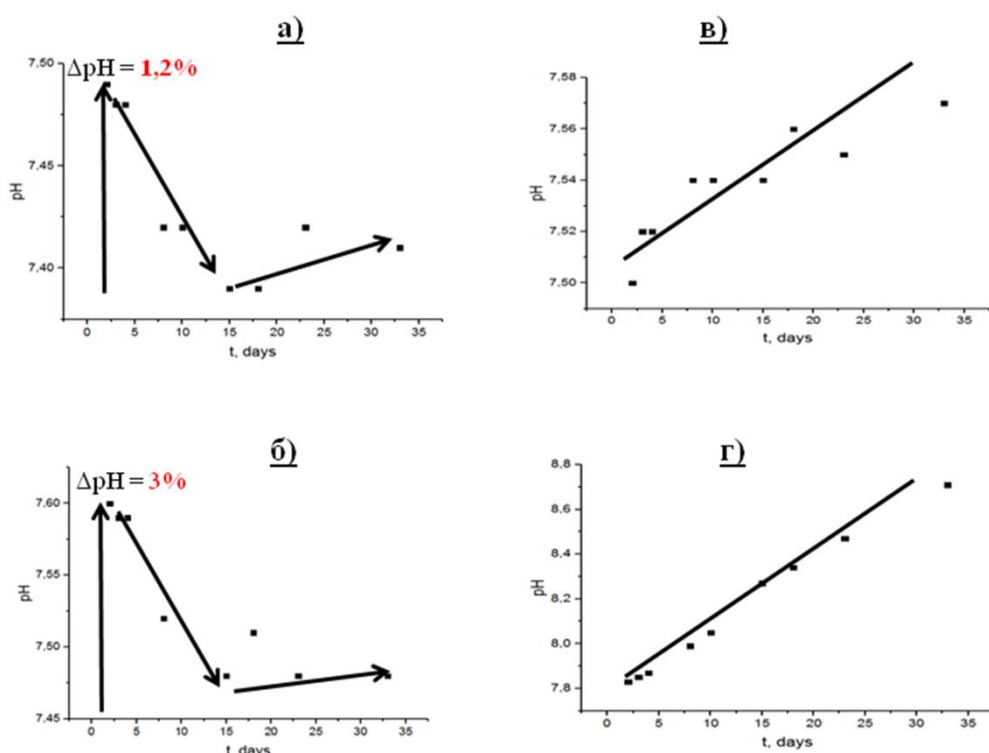


Рис. 3.15. Зміна рН розчинів в присутності синтезованих зразків 1 (а), 2 (б), 3 (в) та 4 (г).

Дослідження розчинення зразків у фосфатному буфері при 37 °C виявило втрату маси від 1,7 до 3 мас.%, що в більшості випадків залежить від кількості карбонату у зразку та вказує на значну роль аніонного модифікування кальцій фосфатів апатитового типу як регулятора швидкості розчинення матеріалу у біологічному середовищі та розширення можливостей використання матеріалу в інженерії кісткової тканини.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідження взаємодії у водних розчинах системи  $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  (М - Na, K) у розрахунку на кінцеві склади  $\text{Ca}_{10-x}\text{M}_x(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_{0.5}$  ( $x = 0.1, 0.2, 0.5, 1.0$ ) виявило формування модифікованих кальцій фосфатів апатитового типу для Na-вмісної системи та суміші фаз апатитового та вітлокітового типів для K, при цьому зі зростанням значення  $x$  до 0.2 та 0.5 кількість останньої зменшується до 7% мас, а при  $x = 1.0$  взагалі відсутня.

2. Для систем  $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  (М - Na, K) на розрахований загальний склад  $\text{Ca}_{10-x}\text{Na}_{0.2}(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y$  ( $y = 0.5, 0.75, 1.0, 1.5$ ) з'ясовано, що:

- зростання кількості карбонату у вихідному розчині (мольні співвідношення  $(\text{PO}_4^{3-})/(\text{CO}_3^{2-}) = 11, 7, 5$ ), призводить до зменшення співвідношення Ca/P від 1,67 до 1,5, що визначає утворення вітлокітової фази;
- у калійвмісній системі одержано суміші фаз апатитового та вітлокітового типів, кількість останньої зменшується до 20мас% при зменшенні мольного співвідношення  $(\text{PO}_4^{3-})/(\text{CO}_3^{2-})$  до 3. В даному випадку ключовим фактором формування апатитової фази є «врівноваження» деформації структури при одночасному модифікуванні катіонної (заміщення кальцію більшим за розміром калієм) та аніонної (фосфату карбонатом) підґраток.

3. Для систем  $\text{Ca}^{2+}\text{-M}^+\text{-Zn}^{2+}\text{-PO}_4^{3-}\text{-NO}_3^-\text{-CO}_3^{2-}$  встановлено, що формування монофазного модифікованого кальцій фосфату апатитового типу є можливим для складу  $\text{Ca}_{7.75}\text{Na}_{0.2}\text{Zn}_{0.4}(\text{PO}_4)_{4.5}(\text{CO}_3)_{1.5}$ , а для співвідношень  $\text{PO}_4^{3-}/\text{CO}_3^{2-} = 23$  та 11 утворюється близько 7%мас. домішки фази вітлокітового типу, для калію вміст вітлокітової фази зменшується до 5мас% по мірі збільшення вмісту карбонату у вихідному розчині.

4. Дослідження активності синтезованих натрійвмісних фосфатів у фосфатному буфері виявило підвищення їх активності по мірі збільшення кількості карбонату у складі (зростання рН від 7,45 до 8,7 для зразку зі співвідношенням P/C=3), що свідчить про їх часткове розчинення впродовж 30 днів та перспективи їх застосування в ортопедії для інженерії кісткової тканини.

### Список використаної літератури

1. Elliott J.C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. // Stud Org Chem. – 1994. – V.18. – P. 63–103.
2. LeGeros R.Z. Calcium phosphates in oral biology and medicine. // Monogr Oral Sci. – 1990. – V. 15. – P. 1–201.
3. Knowles J.C. Sintering effects in a glass reinforced hydroxyapatite / J.C. Knowles, S. Talal, J.D. Santos // Biomaterials. – 1996. – V. 17. – P. 1437–1442.
4. Shepherd J.H. Substituted hydroxyapatites for bone repair / J.H. Shepherd, D.V. Shepherd, S.M. Best // J Mater Sci Mater Med. – 2012. – V. 23. – P. 2335–2347.
5. Kim H.W. Sol–gel preparation and properties of fluoride-substituted hydroxyapatite powders / H.W. Kim, L.H. Li, Y.H. Koh, J.C. Knowles, H.E. Kim // J Am Ceram Soc. – 2004. – V. 87. – P. 1939–1944.
6. Saranya K. Synthesis of hydroxyapatite nanopowders by sol-gel emulsion technique / K. Saranya, M. Kowshik, S.R. Ramanan // Bull Mater Sci. – 2011. – V. 34. – P. 1749–1753.
7. Shepherd D. Production of zinc substituted hydroxyapatite using various precipitation routes / D. Shepherd, S.M. Best // Biomed Mater. – 2013. – V. 8. - #025003.
8. Fathi M.H. Preparation and bioactivity evaluation of bone-like hydroxyapatite nanopowder / M.H. Fathi, A. Hanifi, V. Mortazavi // J Mater Process Technol. – 2008. – V. 202. – P. 536–542.
9. Barakat N.A.M. Extraction of pure natural hydroxyapatite from the bovine bones bio waste by three different methods / N.A.M. Barakat, M.S. Khil, A.M. Omran, F.A. Sheikh, H.Y. Kim // J Mater Process Technol. – 2009. – V. 209. – P. 3408–3415.
10. Hayashi K. Comparison of bone-implant interface shear strength of solid hydroxyapatite and hydroxyapatite-coated titanium implants / K. Hayashi, T. Inadome, T. Mashima, Y. Sugioka // J Biomed Mater Res. -1993. V. 27. – P. 557–563.

11. Søballe K. Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite-coated implants during stable and unstable mechanical conditions / K. Søballe, E.S. Hansen, H. B-Rasmussen, P.H. Jørgensen, C. B€unger // *J Orthop Res.* – 1992. – V. 10. – P. 285–299.
12. Chatterjea A. Clinical application of human mesenchymal stromal cells for bone tissue engineering / A. Chatterjea, G. Meijer, C. van Blitterswijk, J. de Boer // *Stem Cells Int.* – 2010. – #215625.
13. Bagambisa F.B. Preliminary studies on the phenomenological behaviour of osteoblasts cultured on hydroxyapatite ceramics / F.B. Bagambisa, U. Joos // *Biomaterials.* – 1990. – V. 11. – P. 50–56.
14. Best S. The dependence of osteoblastic response on variations in the chemical composition and physical properties of hydroxyapatite / S. Best, B. Sim, M. Kayser, S. Downes // *J Mater Sci Mater Med.* – 1997. – V. 8. – P. 97–103.
15. S. V. Dorozhkin. Calcium orthophosphates. // *Journal of Materials Science.* – 2007. – V. 42. – P. 1061–1095.
16. Martz E. O. Materials and design of spinal implants—a review / E. O.Martz, V. K. Goel, M. H. Pope, J. B. Park // *Journal of Biomedical Materials Research.* –1997. – V. 38. – P. 267–288.
17. Silva V.V. Microstructural and mechanical study of zirconia–hydroxyapatite (ZH) composite ceramics for biomedical applications / V. V. Silva, F. S. Lameiras, R. Z. Domingues // *Composites Science and Technology.* – 2001. – V. 61. – P. 301–310.
18. Worth A. The evaluation of processed cancellous bovine bone as a bone graft substitute / A. Worth, M. Mucalo, G. Horne, W. Bruce, H. Burbidge // *Clin Oral Implants Res.* – 2005. – V. 16. P. 379–386.
19. Kannan S. Effect of sodium addition on the preparation of hydroxyapatites and biphasic ceramics / S. Kannan, J.M.G. Ventura, A.F. Lemos, A. Barba, J.M.F. Ferreira // *Ceram Int.* – 2008. – V. 34. – P. 7–13.

20. Matsunaga K. Formation Energies of Substitutional Sodium and Potassium in Hydroxyapatite / K. Matsunaga, H. Murata // *Mater Trans.* – 2009. – V. 50. – P. 1041–1045.
21. Wiesmann H.P. Potassium is involved in apatite biomineralization / H.P. Wiesmann, U. Plate, K. Zierold, H.J. Hohling // *J Dent Res.* – 1998. – V. 77. – P. 1654– 1657.
22. Ewald A. Silver-doped calcium phosphate cements with antimicrobial activity / A. Ewald, D. Hosel, S. Patel, L.M. Grover, J.E. Barralet, U. Gbureck // *Acta Biomater.* – 2011. – V. 7. – P. 4064–4070.
23. Nirmala R. Synthesis and characterization of bovine femur bone hydroxyapatite containing silver nanoparticles for the biomedical applications / R. Nirmala, F.A. Sheikh, M.A. Kanjwal, J.H. Lee, S.J. Park, R. Navamathavan, H.Y. Kim // *J Nanoparticle Res.* – 2011. – V. 13. – P. 1917–1927.
24. Liu X.M. Synthesis of silverincorporated hydroxyapatite nanocomposites for antimicrobial implant coatings / X.M. Liu, Y.A. Mou, S.L. Wu, H.C. Man // *Appl Surf Sci.* – 2013. – V. 273. – P. 748–757.
25. Torres N. Stability of antibacterial self-assembled monolayers on hydroxyapatite / N. Torres, S. Oh, M. Appleford, D.D. Dean, J.H. Jorgensen, J.L. Ong, C.M. Agrawal, G. Mani // *Acta Biomater.* – 2010. – V. 6. – P. 3242–3255.
26. Kim T.N. Antimicrobial effects of metal ions (Ag<sup>1</sup>, Cu<sup>21</sup>, Zn<sup>21</sup>) in hydroxyapatite / T.N. Kim, Q.L. Feng, J.O. Kim, J. Wu, H. Wang, G.C. Chen, F.Z. Cui // *J Mater Sci Mater Med.* – 1998- V. 9. – P. 129–134.
27. Ren F. Synthesis, characterization and ab initio simulation of magnesium-substituted hydroxyapatite / F. Ren, Y. Leng, R. Xin, X. Ge // *Acta Biomater.* – 2010. – V. 6. – P. 2787–2796.
28. Landi E. Biomimetic Mg-substituted hydroxyapatite: From synthesis to in vivo behavior / E. Landi, G. Logroscino, L. Proietti, A. Tampieri, M. Sandri, S. Sprio // *J Mater Sci Mater Med.* – 2008. – V. 19. – P. 239–247.

29. Bigi A. The role of magnesium on the structure of biological apatites / A. Bigi, E. Foresti, R. Gregorini, A. Ripamonti, N. Roveri, J.S. Shah // *Calcif Tissue Int.* – 1992. – V. 50. – P. 439–444.
30. Bigi A. Strontium-substituted hydroxyapatite nanocrystals / A. Bigi, E. Boanini, C. Capuccini, M. Gazzano // *Inorg Chim Acta.* – 2007. – V. 360. – P. 1009–1016.
31. Gerstenfeld S. Effect of strontium on bone metabolism in hemodialysis patients / S. Gerstenfeld, L. Hinojosa, M. Serrano Arias, P. Menendez Rodriguez, J.L. Fernandez Martin, J.M. Marchante, J.I. Garcia Alonso, A. Sanz- Medel, J.B. Cannata Andia // *Nefrologia.* – 2003. – V. 23. – P. 52–56.
32. Ravi N.D. Strontium-Substituted Calcium Deficient Hydroxyapatite Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Antibacterial Properties / N.D. Ravi, R. Balu, T.S.S. Kumar // *J Am Ceram Soc.* – 2012. – V. 95. – P. 2700–2708.
33. Li Z.Y. Chemical composition, crystal size and lattice structural changes after incorporation of strontium into biomimetic apatite / Z.Y. Li, W.M. Lam, C. Yang, B. Xu, G.X. Ni, S.A. Abbah, K.M.C. Cheung, K.D.K. Luk, W.W. Lu // *Biomaterials.* – 2007. – V. 28. – P. 1452–1460.
34. Curran D.J. / Mechanical parameters of strontium doped hydroxyapatite sintered using microwave and conventional methods / D.J. Curran, T.J. Fleming, M.R. Towler, S. Hampshire // *J Mech Behav Biomed Mater.* - 2011. – V. 4. – P. 2063–2073.
35. Kishi S. Inhibitory effect of zinc compounds on osteoclast-like cell formation in mouse marrow cultures / S. Kishi, M. Yamaguchi // *Biochem Pharmacol.* – 1994. – V. 48. – P. 1225–1230.
36. Ren F. Characterization and structural analysis of zinc-substituted hydroxyapatites / R. Xin, X. Ge, Y. Leng // *Acta Biomater.* – 2009. – V. 5. – P. 3141–3149.
37. Velard F. The effect of zinc on hydroxyapatite-mediated activation of human polymorphonuclear neutrophils and bone implant-associated acute inflammation / F. Velard, D. Laurent-Maquin, J. Braux, C. Guillaume, S. Bouthors,

E. Jallot, J.M. Nedelec, A. Belaaouaj, P. Laquerriere // *Biomaterials*. – 2010. – V. 31. – P. 2001–2009.

38. Stanic V. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of copper and zinc-doped hydroxyapatite nanopowders / V. Stanic, S. Dimitrijevic, J. Antic-Stankovic, M. Mitric, B. Jokic, I.B. Plec, S. Raicevic // *Appl Surf Sci*. – 2010. – V. 256. – P. 6083–6089.

39. Gupta A.K. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications / A.K. Gupta, M. Gupta // *Biomaterials*. – 2005. – V. 26. – P. 3995–4021.

40. Kramer E.R. Synthesis and characterization of iron-substituted hydroxyapatite via a simple ion-exchange procedure / E.R. Kramer, A.M. Morey, M. Staruch, S.L. Suib, M. Jain, J.I. Budnick, M. Wei // *J Mater Sci*. – 2013. – V. 48. – P. 665–673.

41. Pon-On W. Incorporation of iron into nano hydroxyapatite particles synthesized by the microwave process / W. Pon-On, S. Meejoo, I.M. Tang // *Int J Nanosci*. – 2007. – V. 6. – P. 9–16.

42. Kay M.I. Crystal Structure of Hydroxyapatite / M.I. Kay, R.A. Young, A.S. Posner // *Nature*. – 1964. – V. 204. – P. 1050–1052.

43. Matthew B. Comparison of Hydrothermal and Sol-Gel Synthesis of Nano-Particulate Hydroxyapatite by Characterisation at the Bulk and Particle Level / B. Matthew, J.M. Steven, P.B. Andrew // *Open J Inorg Non-Metal Mater*. - 2012.

44. Vijayalakshmi U. Preparation and characterization of microcrystalline hydroxyapatite using sol gel method / U. Vijayalakshmi, S. Rajeswari // *Trends Biomater Artif Organs*. – 2006. – V. 19. P. 57–62.

45. Meejoo S. Phase and thermal stability of nanocrystalline hydroxyapatite prepared via microwave heating / S. Meejoo, W. Maneepprakorn, P. Winotai // *Thermochim Acta*. – 2006. – V. 447. – P. 115–120.

46. Ramesh S. Sintering behaviour of hydroxyapatite bioceramics / S. Ramesh, C.Y. Tan, K.L. Aw, W.H. Yeo, M. Hamdi, I. Sopyan, W.D. Teng // *Med J Malays*. – 2008. – V. 63. – P. 89–90.

47. Sang Cho J. Enhanced osteoconductivity of sodium-substituted hydroxyapatite by system instability / J. Sang Cho, S.H. Um, D. Su Yoo, Y.C. Chung, S. Hye Chung, J.C. Lee, S.H. Rhee // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2014. – V. 102. – P. 1046–1062.
48. Kannan S. Synthesis and thermal stability of potassium substituted hydroxyapatites and hydroxyapatite/ b-tricalciumphosphate mixtures / S. Kannan, J.M.G. Ventura, J.M.F. Ferreira // *Ceram Int.* – 2007. – V. 33. – P. 1489–1494
49. Chen Y.K. Silver release from silver-containing hydroxyapatite coatings / Y.K. Chen, X.B. Zheng, Y.T. Xie, H. Ji, C.X. Ding, H.W. Li, K.R. Dai // *Surf Coat Technol.* – 2010. – V. 205. – P. 1892–1896.
50. El Feki H. Localization of potassium in substituted lead hydroxyapatite:  $\text{Pb}_{9.30}\text{K}_{0.60}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{1.20}$  by X-ray diffraction / H. El Feki, T. Naddari, J.M. Savariault, A. Ben Salah // *Solid State Sci.* – 2000. – V. 2. – P. 725–733.
51. Rameshbabu N. Antibacterial nanosized silver substituted hydroxyapatite: synthesis and characterization / N. Rameshbabu, T.S. Sampath Kumar, T.G. Prabhakar, V.S. Sastry, K.V. Murty, K. Prasad Rao // *J Biomed Mater Res A.* – 2007. – V. 80. – P. 581–591.
52. Cacciotti I. Mg-substituted hydroxyapatite nanopowders: Synthesis, thermal stability and sintering behavior / I. Cacciotti, A. Bianco, M. Lombardi, L. Montanaro // *J Eur Ceram Soc.* – 2009. – V. 29. – P. 2969–2978.
53. Riman R.E. For use as packing material/support for column chromatography, gas sensors and catalysts, as a host material for lasers, and as a plant growth substrate; biocompatible hard tissue implant / R.E. Riman, W. Suchanek, P. Shuk, K.S. Tenhuisen, C.W. Chen // *Google Patents.* - 2010.
54. Miyaji F. Formation and structure of zincsubstituted calciumhydroxyapatite / F. Miyaji, Y. Kono, Y. Suyama // *Mater Res Bull.* – 2005. – V. 40. – P. 209–220.
55. Ito A. Preparation, solubility, and cytocompatibility of zinc-releasing calcium phosphate ceramics / A. Ito, K. Ojima, H. Naito, N. Ichinose, T. Tateishi // *J Biomed Mater Res.* – 2000. – V. 50. – P. 178–183.

56. Bigi A. Chemical and structural characterization of the mineral phase from cortical and trabecular bone / A. Bigi, G. Cojazzi, S. Panzavolta, A. Ripamonti, N. Roveri, M. Romanello, K. Noris Suarez, L. Moro // *J Inorg Biochem.* – 1997. – V. 68. P. 45–51.
57. Montel G. New concepts in the composition, crystallization and growth of the mineral component of calcified tissues / G. Montel, G. Bonel, J.C. Heughebaert, J.C. Trombe, C. Rey // *J Cryst Growth.* – 1981. – V. 53. – P. 74–99.
58. Chiranjeevirao S.V. Method of Preparation and Characterization of Carbonato-Apatites / S.V. Chiranjeevirao, J.C. Voegel, R.M. Frank // *Inorg Chim Acta-Bioinorg Chem.* – 1983. – V. 78. – P. 43–46.
59. Barralet J. Carbonate substitution in precipitated hydroxyapatite: An investigation into the effects of reaction temperature and bicarbonate ion concentration / J. Barralet, S. Best, W. Bonfield // *J Biomed Mater Res.* - 1998. – V. 41. P. 79–86.
60. Landi E. Carbonated hydroxyapatite as bone substitute / E. Landi, G. Celotti, G. Logroscino, A. Tampieri // *J Eur Ceram Soc.* – 2003. – V. 23. – P. 2931–2937.
61. Carlisle E.M. Silicon: A possible factor in bone calcification. // *Science.* – 1970. – V. 167. – P. 279–280.
62. Reffitt D.M. Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro / D.M. Reffitt, N. Ogston, R. Jugdaohsingh, H.F. Cheung, B.A. Evans, R.P. Thompson, J.J. Powell, G.N. Hampson // *Bone.* – 2003. – V. 32. – P. 127–135.
63. Lilja M. The effect of Si-doping on the release of antibiotic from hydroxyapatite coatings / M. Lilja, C. Lindahl, W. Xia, H. Engqvist, M. Stromme // *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology.* – 2013. – V. 4. – P. 237–241.
64. Cheng K. Synthesis of hydroxyapatite/fluoroapatite solid solution by a sol–gel method / K. Cheng, G. Shen, W. Weng, G. Han, J.M.F. Ferreira, J. Yang // *Mater Lett.* – 2001. – V. 51. – P. 37–41.

65. Legeros R.Z. Fluoride-Cation Interactions in the Formation and Stability of Apatites / R.Z. Legeros, R. Kijkowska, W. Jia, J.P. Legeros // *J Fluor Chem.* – 1988. – V. 41. – P. 53–64.
66. Bianco A. F-substituted hydroxyapatite nanopowders: Thermal stability, sintering behaviour and mechanical properties / A. Bianco, I. Cacciotti, M. Lombardi, L. Montanaro, E. Bemporad, M. Sebastiani // *Ceram Int.* – 2010. – V. 36. – P. 313–322.
67. Qu H. The effect of fluoride contents in fluoridated hydroxyapatite on osteoblast behavior / H. Qu, M. Wei // *Acta Biomater.* – 2006. – V. 2(1). – P. 113–9.
68. Wang Y. Osteoblastic cell response on fluoridated hydroxyapatite coatings / Y. Wang, S. Zhang, X. Zeng, L.L. Ma, W. Weng, W. Yan, M. Qian // *Acta Biomater.* – 2007. – V. 3. P. 191–197.
69. Kannan S. Synthesis of hydroxychlorapatites solid solutions / S. Kannan, J.H.G. Rocha, J.M.F.Ferreira // *Mater Lett.* – 2006. – V. 60. – P. 864–868.
70. Schaller S. The role of chloride channels in osteoclasts: ClC-7 as a target for osteoporosis treatment / S. Schaller, K. Henriksen, M.G. Sorensen, M.A. Karsdal // *Drug News Perspect.* – 2005. – V. 18. – P. 489–495.
71. Ekström T.K. Synthetic and natural chlorine-bearing apatite // *Contrib Miner Petrol.* – 1973. – V. 38. – P. 329–338.
72. Kannan S. Synthesis and mechanical behaviour of chlorapatite and chlorapatite/b- TCP composites / S. Kannan, A. Rebelo, A.F. Lemos, A. Barba, J.M.F.Ferreira // *J Eur Ceram Soc.* – 2007. – V. 27. – P. 2287–2294.
73. Nordström E.G. Carbonate-doped hydroxyapatite / E.G. Nordström, K.H. Karlsson // *J Mater Sci: Mater Med.* - 1990. – V. 1. – P. 182–184.
74. Zapanta LeGeros R. Apatites in biological systems // *Prog Cryst Growth Characterization.* – 1981. – V. 4. – P. 1–45.
75. Kim S.R. Synthesis of Si, Mg substituted hydroxyapatites and their sintering behaviors / S.R. Kim, J.H. Lee, Y.T. Kim, D.H. Riu, S.J. Jung, Y.J. Lee, S.C. Chung, Y.H. Kim // *Biomaterials.* – 2003. – V. 24. – P. 1389–1398.

76. Vallet-Regi M. Calcium phosphates as substitution of bone tissues / M. Vallet-Regi, J.M. Gonzalez-Calbet // *Prog Solid State Chem.* – 2004. – V. 32. P. 1–31.
77. Bianco A. Si-substituted hydroxyapatite nanopowders: synthesis, thermal stability and sinterability / A. Bianco, I. Cacciotti, M. Lombardi, L. Montanaro // *Mater Res Bull.* – 2009- V. 44. – P. 345–354.
78. Chaikina M.V. Mechanochemical synthesis of hydroxyapatite with substitutions for depositing the coatings on medical implants by means of high frequency magnetron sputtering / M.V. Chaikina, V.F. Pichugin, M.A. Surmeneva, R.A. Surmenev // *Chem Sustain Dev.* – 2009. – V. 17. – P. 507–513.
79. Balamurugan A. Suitability evaluation of sol–gel derived Sisubstituted hydroxyapatite for dental and maxillofacial applications through in vitro osteoblasts response / A. Balamurugan, A.H.S. Rebelo, A.F. Lemos, J.H.G. Rocha, J.M.G. Ventura, J.M.F. Ferreira // *Dental Mater.* – 2008. – V. 24. – P. 1374–1380.
80. Cho J.S. Enhanced bioactivity and osteoconductivity of hydroxyapatite through chloride substitution / J.S. Cho, D.S. Yoo, Y.C. Chung, S.H. Rhee // *J Biomed Mater Res A.* – 2014. – V. 102. – P. 455–469.
81. Caneva M. Magnesium-enriched hydroxyapatite at immediate implants: A histomorphometric study in dogs / M. Caneva, D. Botticelli, E. Stellini, S.L.S. Souza, L.A. Salata, N.P. Lang // *Clin Oral Implants Res.* – 2011. – V. 22. – P. 512–517.
82. de Lima I.R. Understanding the impact of divalent cation substitution on hydroxyapatite: an in vitro multiparametric study on biocompatibility / I.R. de Lima, G.G. Alves, C.A. Soriano, A.P. Campaneli, T.H. Gasparoto, E.S. Ramos Jr., de Sena LA, A.M. Rossi, J.M. Granjeiro // *J Biomed Mater Res A.* – 2011. – V. 98. – P. 351–358.
83. Kishi S. Inhibitory effect of zinc compounds on osteoclast-like cell formation in mouse marrow cultures / S. Kishi, M. Yamaguchi // *Biochem Pharmacol.* – 1994. – V. 48. – P. 1225–1230.

84. Webster T.J. Hydroxylapatite with substituted magnesium, zinc, cadmium, and yttrium. II. Mechanisms of osteoblast adhesion / T.J. Webster, C. Ergun, R.H. Doremus, R. Bizios // *J Biomed Mater Res.* – 2002. – V. 59. – P. 312–317.
85. Jianqing F. Promotion of osteogenesis by a piezoelectric biological ceramic / F. Jianqing, Y. Huipin, Z. Xingdong // *Biomaterials.* – 1997. – V. 18. – P. 1531–1534.
86. Kikuchi M. Cytotoxicity of synthetic barium hydroxyapatite / M. Kikuchi, A. Yamazaki, M. Akao, H. Aoki // *Biomed Mater Eng.* – 1996. – V. 6. – P. 405–413.
87. Ignjatovic N. Nanoparticles of cobalt-substituted hydroxyapatite in regeneration of mandibular osteoporotic bones / N. Ignjatovic, Z. Ajdukovic, V. Savic, S. Najman, D. Mihailovic, P. Vasiljevic, Z. Stojanovic, V. Uskokovic, D. Uskokovic // *J Mater Sci Mater Med.* – 2013. – V. 24. – P. 343–354.
88. Nikitin A.A. Use of biocompatible calcium-phosphate glass ceramic BGC in surgical treatment of maxillary cysts / A.A. Nikitin, O.V. Zausova, N.V. Titova, A.B. Shapovalov, E.B. Vlasova, L.A. Popova // *Glass Ceram+.* – 2007. – V. 64. – P. 373.
89. Vlasov Y. B. Application of granular forms of BCS bioceramics in surgical stomatology and maxillofacial surgery / Y.B. Vlasova, A.A. Nikitin, V.A. Stuchilov, N.V. Malychenko, L.A. Topilina, N.A. Kalabukhova // *Voprosy oboronnoy tekhniki.* – 2012. – V. 17.
90. Beletskii B.I. Development of implant materials with a gradient porous structure for neurosurgery / B.I. Beletskii, D.Sh. Mastryukova, E.B. Vlasova // *Glass Ceram.* – 2003. – V. 60. – P. 270.
91. Vlasova Y.B. The use of implants from the NIS – NHR set and BCS bioceramics for traumatic injuries and diseases of the spine / Y.B. Vlasova, L.A. Topilina, A.V. Kedrov // *Voprosy oboronnoy tekhniki.* – 2012. – P. 9 - 24.
92. Baytus N. A. Synthetic osteoplastic preparations based on hydroxyapatite in dentistry // *Vestnik VGMU.* – 2014. – P. 13 - 29.

93. Kulal R. An In-vitro Comparison of Nano Hydroxyapatite, Novamin and Proagin Desensitizing Toothpastes – a Sem Study / R. Kulal, I. Jayanti, S. Sambashivaiah, S. Bilchodmath, J. Clin // Diagn. Res. – 2016. – P.10.
94. Liu H. Nanomedicine for implants: A review of studies and necessary experimental tools / H. Liu, T.J. Webster // Biomaterials. – 2007. – V. 28 No 2. – P. 354.
95. Igeta K. Morphological and functional changes in RAW264 macrophage – like cells in response to a hydrated layer of carbonate-substituted hydroxyapatite / K. Igeta, Y. Kuwamura, N. Horiuchi, K. Nozaki, D. Shiraishi, M. Aizawa, K. Hashimoto, K. Yamashita, A. Nagai // J. Biomed. Mater. Res. – 2017. – V. 105 No 4. – P. 1063.
96. Ryden L. Inflammatory cell response to Ultra-thin amorphous and crystalline hydroxyapatite surface / L. Ryden, O. Omar, A. Johansson, R. Jimbo, A. Palmquist, P. Thomsen // J. Mater. Sci-Mater. M. – 2017. – V. 28. – P.1 – 9.
97. Ao C. Fabrication and characterization of electrospun cellulose / C. Ao, Y. Niu, X. Zhang, X. He, W. Zhang, C. Lu // Int. J. Biol. Macromol. – 2017. – V. 97. – P. 568.
98. Jiang L. High-Crystallinity Covalent Organic Framework with Dual Fluorescence Emissions and Its Ratiometric Sensing Application / L. Jiang, Y. Li, C. Xiong, S. Su, H. Ding // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017. – V. 8. – P. 4890.
99. Dumont V.C. Glycol chitosan/nanohydroxyapatite biocomposites for potential bone tissue engineering and regenerative medicine / V.C. Dumont, H.S. Mansur, A.A Mansur, S.M. Carvalho, N.S. Capanema, B.R. Barrioni // Int. J. Biol. Macromol. – 2016. – V. 93. – P. 1465.
100. Chernousova S. Nanoparticles in medicine / S. Chernousova, M. Eppler // Nanosystems, Nanomaterials, Nanotechnologies. – 2012. – V. 10. – P. 667.
101. Jain S. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy / S. Jain, D.G. Hirst, J.M. O'Sullivan, Br. // J. Radiol. – 2012. – V. 85. - P. 101.

102. Egusquiaguirre S.P. Nanoparticle delivery system for cancer therapy: in clinical and preclinical research / S.P. Egusquiaguirre, M. Igartua, R.M. Hernandez, J.L. Pedraz // Clin. Transl. Oncol. – 2012. – V. 14. – P. 83.
103. Sailor M. J. Hybride Nanoparticles for Detection and Treatment of Cancer / M.J. Sailor, J.H. Park // Adv. Mater. – 2012. – V. 24. – P. 3779.
104. Kievit F.M. Improving Imaging and Therapy by Targeted Delivery Across Biological Barriers / F.M. Kievit, M.Q. Zhang // Adv. Mater. – 2011. – V. 23. – P. 217.
105. Rong Z.J. Porous nano-hydroxyapatite and collagen scaffold containing drug-loaded ADM-PLGA microspheres for bone cancer treatment / Z.J. Rong, L.J. Yang, B.T. Cai, L.X. Zhu, Y.L. Cao, G.F. Wu, Z.J. Zhang // J. Mater Sci-Mater M. – 2016. – V. 27. – P. 89.
106. Суходуб Л.Ф. наноструктурні матеріали на основі гідроксоапатиту та альгінату для медицини / Л.Ф. Суходуб, А.О. Рощупкін // Ж. нано-електрон. Фіз . – 2017. – P. 9.
107. Chernousova S. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal / S. Chernousova, M. Epple, Angew // Chem. Int. Edit. – 2013. V. 52. – P. 1636.
108. Sokolova V.V. Sythesis, Characterization and Application of Calcium Phosphate Nanoparticles for the Transfection of Cells / V.V. Sokolova, I. Radtke, R. Heumann, M. Epple // Biomaterials. – 2006. – V. 27. – P. 3147.
109. He Q. Calcium phosphate nanoparticles induce mucosal immunity and protection against herpes simplex virus / Q. He, A.R. Mitchell, S.L. Johnson, C. Wagner-Bartak, T. Morcol, S.J.D. Bell // Clin. Diagn. Lab. Immun. – 2000. – V. 7. – P. 899.