### ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ "ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ"

На правах рукописи

### АЛЬ-ЗУБАЙДИ АСААД АБДУЛХУССЕЙН МОЗАН

# Исследование физико-химических свойств металл-замещенного нанокристаллического кальций-дефицитного гидроксиапатита

Диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук

Специальность 01.04.07 – физика конденсированного состояния

Научный руководитель Заслуженный деятель науки РФ д.ф.-м.н., профессор Домашевская Эвелина Павловна

### оглавление

Введение
Глава 1. Литературный обзор.
1.1. Кристаллическая структура гидроксиапатита (ГАП), особенности изоморфных
замещений11
1.2. Нанокристаллический кальций-дефицитный гидроксиапатит (КДГАП), его
физико-химические свойства, направления использования15
1.3. Влияние катионных замещений на физико-химические свойства
гидроксиапатита16
1.4. Получение и физико-химические свойства металл-замещенного ГАП (Ме-
ГАП)
1.5. Изменение механических характеристик гидроксиапатита
1.6. Выводы по главе
Глава 2. Методика получения КДГАП и Ме-ГАП и методы исследования
полученных материалов.
2.1. Методика получения образцов нанокристаллического кальций-дефицитного и
металл-замещенного гидроксиапатита методом химического осаждения из
раствора
2.2. Методы исследования полученных материалов
2.2.1. Метод рентгеновской дифрактометрии (РД)
2.2.2. Инфракрасная Фурье спектроскопия (ИК)
2.2.3. Фотолюминесцентная спектроскопия (ФЛ)
2.2.4. Растровая электронная микроскопия (РЭМ) и рентгеноспектральный микроанализ (РСМА)
2.2.5. Определение микротвердости образцов
2.2.6. Выводы по главе 46
ГЛАВА 3. Идентификация кристаллической структуры, определение фазового
состава и морфологии полученных образцов КДГАП и Ме-ГАП

3.1. Фазовый состав КДГАП и Ме-ГАП по данным РД	47
3.1.1. Определение параметров элементарной ячейки и размеров нанокриста.	ллов
образцов КДГАП и Ме-ГАП	66
3.2. Результаты рентгеноспектрального микроанализа образцов КДГАГ	Ιи
Ме-ГАП	68
3.3. Результаты ИК-спектроскопии образцов КДГАП и Ме-ГАП	69
3.3 3.4 Морфология образцов по данным РЭМ	77
3.5 Обсуждение полученных результатов и выводы по главе	80
Глава 4 Оптические и механические свойства КДГАП и Ме-ГАП	
4.1 Результаты фотолюминесцентной спектроскопии	81
4.2 Результаты определения микротвердости образцов КДГАП и Ме-ГАП	. 89
4.4 Выводы по главе	93
Заключение и выводы по диссертации	93
Список использованных источников	97

#### Введение

### Актуальность работы:

На современном этапе развития медицины в области хирургии и стоматологии для восстановления костной ткани человека широко используются материалы на основе фосфатов кальция (ФК). В то же время по данным различных исследований отмечается, что применение композитов, содержащих ФК, выявляет новые дифференцированные требования к характеристикам таких биоматериалов. Существует необходимость в улучшении их физико-химических (механических, оптических, сорбционных) и биохимических свойств. Считается, что идеальные имплантаты, керамика и стоматологические цементы из ФК должны иметь структуру, состав и морфологию, идентичные костной ткани человека. Однако исследования минерального комплекса костной ткани и возможностей его частичной замены синтетической матрицей показали нетривиальность поставленной залачи.

Изучение структурных свойств и биологических характеристик разнообразных материалов позволило установить, что из большого класса ФК наилучшие применению гидроксиапатит  $(\Gamma A \Pi)$ результаты имеют кальция по  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  и β-трикальций фосфат (β-ТКФ). Интерес к гидроксиапатиту кальция Са<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> обусловлен тем фактом, что минеральная составляющая костной ткани включает нанокристаллы ГАП, которые содержат в структуре большое количество сторонних элементов (Na, Mg). K, Fe, Zn, Cu, Ba, F, Cl, C, S). Концентрация примесей не превышает 3-5%, но определяет биологические, механические, а в случае эмали и оптические свойства биогенного ГАП. В связи с этим создание материалов, моделирующих структуру и состав биоапатита, равно как и создание подобных синтетических материалов для восстановления кости и эмали зуба, представляют собой сложные задачи, включающие основные аспекты физики конденсированного состояния. С этой точки зрения биогенные и синтетические апатиты, содержащие примесные атомы и группы атомов в позициях структуры ГАП, рассматриваются как твердые растворы замещения, характеристики которых требуют всестороннего изучения. Комплексность рассматриваемых задач определяется что: во-первых, биоапатиты тем, присутствуют в костном матриксе в нанокристаллическом состоянии, во вторых образования примесными из-за элементами В гидроксиапатите ионных комплексов и групп, приводящих к искажению кристаллической решетки и как следствию изменению свойств ГАП, в третьих, из-за возможного образования в биогенном и синтетическом материале вторых фаз ФК с участием примеси. Необходимо отметить, что костный матрикс выполняет роль «буферной системы» для различных ионов в процессах остеогенеза, ускоряя или замедляя образование новой костной ткани. Поэтому для задач по замене костной ткани в случае дефектов, переломов или определенных патологий и восстановления зубной эмали необходимо знать структуру, механические и оптические свойства и характеристики нанокристаллического гидроксиапатита, имеющего различные замещения в структуре.

Основываясь на исследованиях, касающихся определения элементного и фазового состава костной ткани, дентина и эмали зубов, а также на данных по биологической активности замещенных форм гидроксиапатита, можно утверждать, что образцы металл-замещенного гидроксиапатита могут быть использованы для осуществления поставленных задач по моделированию и восстановлению твердых тканей скелета человека. Преимуществами подобных ГАП являются соответствие синтетического материала – биогенному и возможности изменения его физико-химических характеристик за счет изменения состава и концентрации ионов заместителей. Несмотря на наличие в литературе исследований, посвященных вопросам получения, определения структуры и состава гидроксиапатита и его замещенных форм, изучение влияния ионов металлов на свойства гидроксиапатита и сравнительный анализ физикохимических свойств материалов с включением таких элементов как Zn, Cu, Mg не В изменение биологической рассматривался. то же время активности гидроксиапатита, где атомы кальция замещены атомами данных элементов, известно и имеет положительные результаты.

**Актуальность** данной работы обусловлена целесообразностью и своевременностью получения замещенных форм ГАП с определенными характеристиками и исследования фазового состава, структуры, механических и оптических свойств металл-замещенного кальций-дефицитного гидроксиапатита, как объекта, перспективного для целей медицины, например, в качестве основ цементов для стоматологии.

<u>Цель работы:</u> Установление закономерностей изменения элементного и фазового состава, оптических и механических свойств гидроксиапатита, получаемого жидкофазным методом осаждения, при замещении в его кристаллической решетке атомов кальция атомами металлов Zn, Cu, Mg.

Основными задачами исследования, в рамках поставленной цели, являются:

1. Разработка методики получения нанокристаллического металл-замещенного гидроксиапатита, обладающего физико-химическими свойствами, близкими к неорганической составляющей твердой ткани человека и содержащего примеси на уровне костной ткани;

2. Проведение сравнительного анализа структурных и морфологических характеристик образцов, получаемых методом жидкофазного осаждения;

3. Установление зависимости фазообразования в полученных материалах от содержания металла, замещающего кальций в решетке гидроксиапатита, и от режимов термической обработки;

4. Определение механизмов изменения фотолюминесцентных и механических характеристик нанокристаллического металл-замещенного гидроксиапатита;

<u>Объекты и методы исследования</u>. В работе исследовались образцы кальцийдефицитного и металл-замещенного гидроксиапатита, полученные методом химического осаждения из раствора, при pH=9.4.

Для исследований структурных и физико-химических свойств использовались методы рентгеновской дифрактометрии (РД), инфракрасной (ИК) и фотолюминесцентной (ФЛ) спектроскопии, методы растровой электронной микроскопии (РЭМ), рентгеноспектрального микроанализа (РСМА) и методы определения микротвердости по Виккерсу.

Научная новизна работы: определяется тем, что:

1. Определены пределы термической стабильности образцов недопированного кальций-дефицитного гидроксиапатита Ca<sub>10-x</sub>(HPO<sub>4</sub>)<sub>y</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>1-y</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> и металл-замещенного гидроксиапатита Ca<sub>10-x-z</sub>Me<sub>z</sub>((HPO<sub>4</sub>)<sub>y</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>1-y</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> до 400<sup>0</sup>C, полученных методом жидкофазного осаждения.

2. Установлено, что при замещении атомов кальция атомами меди до 1% ат. твердый раствор на основе КДГАП остается однофазным Ca<sub>10-x-z</sub>Cu<sub>z</sub>((HPO<sub>4</sub>)<sub>y</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>1-y</sub>)<sub>6</sub> (OH)<sub>2</sub>. При большем содержании меди обнаружено формирование в образцах второй фазы Ca<sub>19</sub>Cu<sub>2</sub>H<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>14</sub>

3. Недопированный кальций-дефицитный гидроксиапатит с соотношением Ca/P=1.43 обладает широкой полосой фотолюминесценцией с максимумом интенсиности при ~490 нм (2.55 эВ).

4. Впервые обнаружены фотолюминесцентные свойства образцов допированного кальций дефицитного гидроксиапатита с замещениями в катионной подрешетке атомов Ca, атомами Zn, Cu, Mg.

Практическое значение результатов работы определяется тем, ЧТО полученные в работе данные могут быть использованы для создания технологии получения нанокристаллического металл-замещенного гидроксиапатита И моделировании происходящих в процессов, костной ткани. Результаты, полученные экспериментально, могут быть успешно реализованы при получении биоактивных материалов с регулируемым введением ионов металлов в качестве примесей, изменяющих структурные и механические свойства ГАП.

Результаты работы могут быть использованы в области стоматологии при создании материалов с заданными оптическими и механическими характеристиками. Методики исследования КДГАП и Ме-ГАП с помощью фотолюминесценции и инфракрасной спектроскопии дают возможность их использования для анализа состояния зубной ткани.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Нанокристаллический гидроксиапатит, полученный медом химического осаждения при замещении в катионной подрешетке ионов кальция ионами

металлов Zn и Mg до ~3% ат., является однофазным и морфологически однородным металл-замещенным твердым раствором кальций-дефицитного гидроксиапатита  $Ca_{10-x-z}Me_z((HPO_4)_v(PO_4)_{1-v})_6(OH)_2$  до  $400^0$ C.

2. Установлены границ стабильности фазового состава образцов Сu-ГАП в зависимости от содержания Cu и температуры отжига. При замещении атомов кальция атомами меди до 1% ат. твердый раствор на основе КДГАП остается однофазным и содержит единственную фазу твердого раствора  $Ca_{10-x-z}Cu_z((HPO_4)_y(PO_4)_{1-y})_6(OH)_2$ . При повышении концентрации меди в образцах формируется вторая фаза  $Ca_{19}Cu_2H_2(PO_4)_{14}$ , содержание которой возрастает с увеличением температуры отжига.

 Установлено влияние на интенсивность ФЛ и микротвердость образцов Ме-ГАП допирования металлами и термических режимов обработки.
С увеличением температуры отжига интенсивность фотолюминесценции снижается, тогда как микротвердость увеличивается.

<u>Личный вклад автора.</u> Постановка задач и определение тематики исследований осуществлялись д.ф.-м.н., профессором Домашевской Э.П. Автором лично проведены все работы по синтезу наноматериалов на основе гидроксиапатита по предложенной методике. Автором проведены расчеты и построены зависимости всех экспериментально полученных данных. Обсуждение результатов проведено совместно с профессором д.ф.-м.н. Домашевской Э.П., д.ф.-м.н. Серединым П.В. и к.ф.-м.н Голощаповым Д.Л.

Данные РФА анализа получены автором совместно с инженером кафедры физики твердого тела и наноструктур Румянцевой Н.А. и научным сотрудником "Центра коллективного пользования ФГБОУ ВПО ВГУ" (ЦКПНО ФГБОУ ВПО ВГУ) Заниным И. Е..

ИК – спектры пропускания получены автором совместно с доцентом кафедры физики твердого тела и наноструктур д.ф.-м.н. Серединым П.В., ЦКПНО ФГБОУ ВПО ВГУ.

Спектры фотолюминесценции получены автором совместно с научным сотрудником кафедры оптики и спектроскопии Минаковым Д.А. в лаборатории кафедры оптики и спектроскопии ФГБОУ ВПО ВГУ

Данные СЭМ и РСМА получены автором совместно с доцентом ВГТА к.ф.м.н Агаповым Б.Л. в лаборатории наносистем ЦКПНО ВГУ и инженером НИИЭТ Поповым А.В..

Данные по определению микротвердости образцов получены при личном участии автора совместно с ведущим инженером кафедры физики твердого тела и наноструктур Голощаповым Д.Л.

### Апробация работы

Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на V Всероссийской конференция по наноматериалам «НАНО 2013», 15 международная научно-техническая конференция «Кибернетика и высокие технологии XXI века» (С&T\*2014),Воронеж; XXI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» 2014,МГУ, Москва; Всероссийской научной конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «ВНКСФ-20», Ижевск.

### Публикации:

Материалы диссертации опубликованы в 3х печатных работах в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ. Кроме того, 4 работы опубликовано в трудах конференций.

<u>Объем и структура диссертации.</u> Диссертация состоит из введения, 4 глав и заключения с выводами, изложенных на 110 страницах машинописного текста, включая 43 рисунка, 20 таблиц и список литературы из 131 наименований.

В первой главе на основе анализа большого количества литературных источников обзор приводится методов получения гидроксиапатита кальция, как беспримесного, так и с различными замещениями в структуре, рассматриваются способы изменения свойств материалов на основе ГАП, производится сопоставление с известными данными для металл-замещенного гидроксиапатита, получаемого методом химического осаждения. Представлены литературные

структурных превращениях твердых растворах данные о В на основе гидроксиапатита, изменениях кристаллической структуры, физико-химических свойств и морфологии подобных материалов. На основе анализа литературных источников сделаны выводы, определена цель и поставлены задачи исследования. Bo второй главе описаны методы получения кальций-дефицитного гидроксиапатита (КДГАП) (Ca<sub>10-x</sub>((HPO<sub>4</sub>)<sub>v</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>1-v</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>) и металл-замещенного  $(Me-\Gamma A\Pi)$  $Ca_{10-x-z}Me_{z}(HPO_{4})_{v}(PO_{4})_{1-v})_{6}(OH)_{2}$ гидроксиапатита методом химического осаждения, приведено описание методики получения и режимы температурных обработок. Кратко описаны используемые методы исследования образцов.

В <u>третьей</u> главе приведены экспериментальные результаты по изучению атомного строения, фазового состава и морфологии методами РД, ИК, РЭМ, РСМА, образцов полученных КДГАП и Ме-ГАП. Проведено обсуждение результатов рентгенофазового анализа, приведены расчеты по определению величины размеров нанокристаллов, параметров и объема элементарной ячейки ГАП. Определены особенности ИК-спектров всех образцов, уточнены комплексные группы в составе КДГАП и Ме-ГАП. Определены особенности всех полученных в работе образцов.

В четвертой главе приводятся результаты экспериментальных исследований свойств Ме-ГАП, оптических И механических полученных методами фотолюминесцентной спектроскопии и методом определения микротвердости по Виккерсу. Установлено, что все образцы Ме-ГАП имеют широкую полосу фотолюминесценции с максимумом в области 2.6 эВ, тонкая структура которой изменяется в зависимости от сорта атомов металла (Zn, Cu, Mg), замещающих атомы кальция в структуре гидроксиапатита. Установлено, что интенсивность фотолюминесценции полученных образцов Ме-ГАП зависит от температуры отжига образцов. Приведены характеристики твердости полученных в работе материалов. Показано, что твердость зависит как от содержания металла в структуре Ме-ГАП, так и от температуры отжига образцов.

#### ГЛАВА 1 Литературный обзор.

## 1.1.Кристаллическая структура гидроксиапатита (ГАП), особенности изоморфных замещений.

Гидроксиапатит кальция  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  (ГАП) среди других фосфатов кальция обладает рядом таких характеристик как изоморфизм, стехиометрия состава, температурная и химическая стабильность, варьируя которые возможно получение материалов медицинского назначения, близких к неорганической составляющей скелета человека [1-9]. Необходимость в создании подобных материалов обосновывается потребностью в новых материалах для костного и зубного протезирования. Состав, структура, прочность и морфология твердых тканей организма различаются в зависимости от типа и функции костной ткани. Этот факт означает, что в случае замены и восстановления различных участков скелета в каждом конкретном случае необходимы уникальные по своим характеристикам материалы на основе ГАП с заданными свойствами.

Получение ГАП возможно с помощью широкого круга методов таких, как химическое осаждение из раствора, золь-гель методика, гидротермальный и твердотельный методы и др. В зависимости от способа получения возможно создание образцов, различающихся по стехиометрии, составу и кристалличности. Разнообразная организация гидроксиапатита возможна благодаря особенностям его кристаллической структуры.

Следует отметить, что именно гидроксиапатит, в отличии от фтор- и хлорапатита кальция, имеет две разные кристаллические структуры с разной сингонией: моноклинной и гексагональной. Известно, что в химически чистых условиях возможно получение ГАП с моноклинной сингонией (P2<sub>1</sub>). Однако чаще из-за несовершенства структуры, обусловленной наличием вакансий, примесей внедрения и замещения, и обусловленных ими искажений в кристаллической решетке становится энергетически выгодным образование ГАП в гексагональной сингонии P6<sub>3</sub>/m [2-4]. Поэтому присутствие микропримесей и других дефектов в структуре биологического апатита определяет его характеристики и оказывает влияние на физико-химические и химико-биологические свойства. Атомы примесных атомов могут по разному располагаться в структуре гидроксиапатита. Для описания структуры ГАП удобно идеальную стехиометрическую формулу  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  расписать, учитывая разные позиции, занимаемые атомами кальция в решетке ГАП как  $Ca_4Ca_6(PO_4)(OH)_2$  Данная особенность характерна для всего класса апатитов кальция и может быть рассмотрена на примере элементарной ячейки ГАП (Рисунок 1.1).

В элементарной ячейке десять атомов кальция занимают кристаллографически две неэквивалентные позиции: атомы Ca(1) - 40 % расположены на оси C<sub>3</sub> и объединяют фосфорно-кислородные тетраэдры, которые в свою очередь формирую «колонки» вдоль оси *c*, на стенках которых размещаются ионы кальция Ca(2) — 60 %. По оси сформированного канала из атомов Ca(2) на оси 6<sub>3</sub> расположены OH группы (Рисунок 1.2). Каждый атом Ca(1) образует комплексы CaO<sub>9</sub> через атомы кислорода тетраэдров  $PO_4^{3-}$ . Атомы Ca(2) включают формирование комплексов CaO<sub>6</sub>OH совместно с OH группой [2, 4].



Рис. 1.1: а) Расположение атомов Ca(1) и Ca (2) в элементарной ячейке ГАП (две ячейки). б) Структура ГАП в направлении оси *с*, с возможными ионами заместителями.

Из литературы известно, что позиции кальция, как в синтетических, так и в биогенных материалах могут занимать одно-, двух- и трехвалентные катионы (K, Na, Mg, Sr, Ba, Zn, Cu, Pb, Ni), а позиции анионных групп  $PO_4$  – одно-, двух- и трехвалентные анионы (SiO<sub>4</sub>, CO<sub>3</sub>, SO<sub>4</sub>). В то же время ОН группы гидроксиапатита могут замещать одно - и двухвалентные анионы (F, Cl, O, CO<sub>3</sub>) [2, 4, 10-13].

Благодаря большому количеству изоморфных замещений, становится возможным направленное изменение свойств гидроксиапатита и получение синтетических материалов с элементным составом, близким к естественной костной ткани человека. Поскольку костный матрикс человека выполняет роль буферной системы для атомов различных металлов, то искусственные биоматериалы на основе ГАП должны иметь различную концентрацию примесей для наилучшего соответствия заменяемому участку костной ткани [14-19].

Структура гидроксиапатита в большинстве случаев при небольших изменениях, включающих внедрение атомов примесей, наличия вакансий или замещений остаётся постоянной [2,10,12].

При наличии изоморфных замещений в случае одно- или трехвалентных катионов и двухвалентных анионов нейтральность в структуре гидроксиапатита сохраняется с образованием вакансий в катионной или анионной подрешетке или внедрением в структуру ГАП одно- или двухвалентных анионов/катионов [2, 10].

Следует отметить, что в костной ткани человека гидроксиапатит присутствует в гексагональной сингонии. Данный факт связан с тем, что в биологических апатитах присутствует большое количество дефектов, вакансий и замещений, которые позволяют ОН-группе с большим ионным радиусом, чем например атомы фтора, встраиваться в треугольники из катионов кальция (Рисунок 1.1) [2,10,14,19].

Кроме искажений, вызываемых дефектами по ОН группе, известно, что катионы (Na, Mg, Zn, Cu, Fe, Sr) в составе ГАП костной ткани, играют важную роль в процессах остеогенеза и влияют на свойства биогенного ГАП [20-26]. Поэтому ряд исследователей предполагает, что намеренное введение ионов металлов в решетку синтетических образцов гидроксиапатита может приводить

не только к улучшению биосовместимости, но и к изменению структурно обусловленных свойств данных материалов [26-28].

Имеются сведения по применению и улучшению клеточной активности на поверхности гидроксиапатита, где группы PO<sub>4</sub> замещены группами CO<sub>3</sub> и SiO<sub>4</sub>, а группы ОН группами CO<sub>3</sub>, F, Cl [25-28]. В то же время отмечается, что благодаря введению атомов катионов в определенном соотношении в структуру ГАП возможно контролировать (замедлять или ускорять) активность клеток на поверхности материалов на основе ГАП. Данная идея привлекательна еще и тем что в биоапатитах существует дефицит по кальцию. Апатиты, фактом. присутствующие дентине костной В эмали, И ткани характеризуются нестехиометрическим составом (стехиометрическое отношение Са/Р равно 1,67) и замещением как анионных, так и катионных комплексов.

Следует отметить, что элементный состав и морфология как биологических, так и синтетических гидроксиапатитов кальция различается в зависимости от формирования и условий получения: рН среды, наличия сторонних атомов и групп в матричном растворе. В зависимости от способа получения ГАП, а для биогенного ГАП – от возраста и участка костной ткани, наблюдали дефекты в виде двумерных и трехмерных образований со стержневидной, шарообразной, фрактальной, пластинчатой структурой [29-34]. Понятно, что при включении в состав гидроксиапатита атомов примесей и большого процента изоморфных замещений кристаллическая решетка будет претерпевать искажения с возможным изменением размера элементарной ячейки и ее объема, что регистрируется методами РД и электронной микроскопии. При рассмотрении параметров элементарной ячейки ГАП, становится очевидным (Рисунок 1.1), что в зависимости от радиуса иона заместителя, а также от его процентного содержания в ГАП возможны как одновременные изменения параметров а и с, так и одного изменение ИЗ двух В зависимости ОТ позиции замещения. Экспериментально известно, что наиболее вероятным является изменение параметра *a*, тогда как параметр *c* изменяется слабо.

ГАП Таким образом. введение решетку становится металлов В целесообразным, обоснованным и возможным для достижения целей медицины материалов ПО получению новых на основе гидроксиапатита с модифицированным составом

## 1.2. Нанокристаллический кальций-дефицитный гидроксиапатит (КДГАП), его физико-химические свойства, направления использования.

Кальций-дефицитный гидроксиапатит (КДГАП) может образовываться как в естественных структурах, так и в специально созданных условиях при наличии кислой среды характеризуется соотношением Ca/P. И меньшим 1,67. Интерес модификации стехиометрического значения данной К гидроксиапатита основывается на химико-биологических свойствах, таких, как повышенная растворимость и биоактивность по сравнению с беспримесным гидроксиапатитом, что может быть использовано в процессах по регенерации костной ткани. С другой стороны, КДГАП является маркером определенных патологий и может служить модельной системой для обнаружения процессов реминерализации кости [16,19]. В то же время КДГАП выгоден при создании композитов или бифазных материалов с включением различных фосфатов кальция, так как обладает низкой температурной и химической стабильностью. В данной работе интерес к КДГАП вызван возможностью получения на его основе металл-замещённого гидроксиапатита кальция и композитных материалов на его основе с целью выявления возможностей улучшения характеристик ГАП.

Следует отметить, что в медицине синтетический ГАП и материалы на его основе используются как в виде керамик и композитов, замещающих часть утраченной кости, так и в качестве покрытий имплантатов, способствующих связи с гидроксиапатитом костной ткани [24,34]. Исходя из типа кости и индивидуальных особенностей человека, в ортопедии требуются материалы, включающие ГАП с различными свойствами. Изменение характеристик гидроксиапатита можно получить при внесении в структуру ГАП различных заместителей, как в катионной, так и в анионной подрешетках. Этим целям наиболее соответствует кальций-дефицитный гидроксиапатит КДГАП, ввиду его большей химической активности. Именно этот материал чаще всего используется при восстановлении и регенерации естественной костной ткани человека.

## 1.3. Влияние катионных замещений на физико-химические свойства гидроксиапатита.

Биоматериалы на основе гидроксиапатита кальция, применяющиеся в медицине для решения различных задач по замене части кости, заполнения полости костной ткани, имплантации керамики или имплантатов с покрытиями Са-ГАП, должны удовлетворять разнообразным требованиям по физикохимическому поведению в естественной среде организма [1]. Для решения целого класса задач на современном этапе развития медицинского материаловедения предполагается создание как композиционных материалов на основе Са-ГАП и других ортофосфатов кальция, так катион и анион модифицированных образцов гидроксиапатита кальция [21,27,28]. Ограниченное использование чистого гидроксиапатита вызвано тем, что такие материалы обладают низкой скоростью растворения (т.е. биорезорбции). Кроме того, к биоматериалам нового поколения предъявляются требования опорных функций [1]. Микроэлементы кости, дентина, цемента и эмали зубов встречающиеся в концентрациях 0,01-7,0 вес. %, При этом все они при встраивании в кристаллическую решетку гидроксиапатита способны изменять его физико-химические параметры и биологические свойства [22-28]. По этим причинам создание композиционных материалов является востребованным для решения определенных задач в медицине, связанных с повышением интеграции искусственного материала с костной тканью, а также повышения механических характеристик в случае цементов.

В числе других микроэлементов, цинк и медь активно участвуют в процессах остеогенеза. Цинк присутствует как в эмали зубов, так и в костной ткани человека и увеличивает активность остеобластов в ходе резорбции кости, играет важную

роль в иммунной системе человека [27,28]. Ионы меди (Cu<sup>+2</sup>), как и ионы серебра (Ag<sup>+</sup>), оказывают антибактериальные воздействие, и в небольших концентрациях способствуют антисептическому воздействию на пораженный участок костной ткани [43,45]. Данные металлы наилучшим образом подходят для улучшения биоактивных свойств ГАП. В работах [44-48] образцы металл-замещенных ГАП были получены с помощью метода химического осаждения из раствора, приведены характеристики медь- и цинк-замещенных ГАП и проведено их сравнение с другими фосфатами кальция. Однако, структура, фазовый состав и температурная стабильность подобных модифицированных образцов ГАП, определяющая их физико-химических свойства в зависимости от концентрации допантов, изучены в этих работах недостаточно полно.

Беспримесный гидроксиапатит является стабильным химически стойким соединением со стехиометрическим соотношением Ca/P=1,67. Однако керамика на основе чистого ГАП имеет низкие механические характеристики по модулю упругости, растяжению и прочности. Тем не менее существуют возможности, регламентированные методами синтеза, по улучшению данных характеристик. Исследования, проводимые по синтезу ГАП, включающего структурные примеси, показали, что улучшения механических и химических характеристик можно добиться введением примесей в структуру ГАП. В приведенной ниже таблице 1 показаны основные элементы, способные включаться в структуру ГАП и встречающиеся в биогенных образцах.

Все микроэлементы и примеси на уровне следов элементов (следовые примеси) можно разделить на две группы. Первая обладает способностью стабилизировать кристаллическую структуру гидроксиапатита (B, Ba, Cu, F, Li, Mg, Mo, Sr, V), а вторая - ее дестабилизировать (CO<sup>3-</sup>, Fe, Pb, Mn, K, Sn, Si). Другие вещества или не оказывают никакого эффекта (Al, Ti, Ni), или обладают разнонаправленным действием (Be, Co, I, Sn) [28].

При внедрении ионов легирующих примесей в гидроксиапатит, по результатам различных исследовательских групп, возможны следующие изменения в степени кристалличности материала, показанные в таблице 1

Таблица 1. Влияние некоторых "заместителей" на параметры кристаллической решетки и степень кристалличности апатитов

Заместитель	Радиус ионов	Параметры решетки (+0,003 А)		Степень кристалличности
		а-ось	с-ось	
Кальций, Ca <sup>2+</sup>	0,99	9,443	6,882	100%
Стронций, Sr <sup>2+</sup>	1,12	+	+	+-
Барий, Ba <sup>2+</sup>	1,34	+	+	-
Свинец, Рb <sup>2+</sup>	1,20	+	+	-
Калий, К <sup>+</sup>	1,33	+	+-	+-
Натрий, Na <sup>+</sup>	0,97	+-	+-	+-
Магний, Mg <sup>2+</sup>	0,66	- a	- a	-
Кадмий, Cd <sup>2+</sup>	0,97	- a	- a	-
Марганец, Mn <sup>2+</sup>	0,80	-	-	-
Meдь, Cu <sup>+</sup>	0,98	+	+	
Meдь, Cu <sup>2+</sup>	0,80	- a	- a	
Цинк, Zn <sup>2+</sup>	0,83	- a	- a	
Олово, Sn2+	0,93	аморф.	аморф.	аморф.



модифицированных материалов на основе ГАП [6].

Рис.1.2:

Сводная диаграмма из работы [6] для механических характеристик синтетических материалов на основе ГАП, модифицированных различными способами, показывает их различия с естественной костной тканью.

Но если по механическим свойствам удается получить образцы, близкие с костными тканями, то в отношении взаимодействия искусственных материалов с естественной средой организма человека получено множество данных, свидетельствующих о влияние многочисленных факторов на процессы резорбции синтетического ГАП.

В отношении некоторых катионов можно отметить следующее влияние на различные процессы организма. Например, в эмали концентрация ионов магния доходит до 0,5 масс.%, а в дентине составляет до 1,23 масс.%. Магний, оказывает замедляющее действие на рост костной ткани [42,43,48]. В то же время концентрация ионов натрия может достигать 0,9 масс.%. Важным фактором для изоморфных замещений в гидроксиапатите является размерное соответствие ионов. Так эффективный ионный радиус кальцию близок к радиусу натрия, и поэтому последний легко встраивается в структуру ГАП при различных процессах получения, этим же и объясняется высокое содержание натрия в костной ткани. Ионы магний, по сравнению с ионами кальция имеют меньший радиус, и поэтому оказывают дестабилизирующее воздействие на структуру ГАП. Следует отметить, что на сопутствующие ГАП - а и β-ТКФ ионы магния могут оказывать различное действие в зависимости от концентрации. При небольшом процентном содержании ионы Mg<sup>2+</sup> стабилизируют структуру α-ТКФ где замещение осуществляется по катионными вакансиями. При высокой концентрации ионов магния он стабилизирует структуру В-ТКФ [43,45]. В данном случае ионы магния замещают ионы кальция в элементарной ячейки β-ТКФ. При получении ГАП методом осаждения из раствора такие ионы металлов как Ag, Cu и Zn включаются в структуру гидроксиапатита на малом процентном уровне (~1-2%) в позиции кальция, но оказывают заметное влияние на свойства ГАП в отношении физико-химический свойств (окраски, биоактивности, растворимости) [26]. В апатитах типа В – т.е. имеющих в своем составе карбонат- ион, например,

включение Sr происходит сильнее в щелочных (pH=9) средах, чем в кислых (pH=5). Sr-замещение в апатите не показало значительных различий в степени кристалличности, но у данной формы апатита растворимость выше, чем у чистого ГАП. Другие многовалентные ионы, например алюминий Al<sup>3+</sup>, марганец Mn<sup>2+</sup>, цинк Zn<sup>2+</sup>, вызывают уменьшение степени кристалличности апатитов [46,47]. Таким образом, введение примесей И создание замещенных форм гидроксиапатита кальция является эффективным методом контроля свойств ГАП и является актуальным и возможным методом для создания новых материалов. Модификация свойств ГАП для различных нужд медицины также является актуальной задачей, возможное решение которой состоит в добавлении примесей к исходной основе вещества, с целью улучшения характеристик синтезируемого материала.

Методы получения гидроксиапатитов.

Возможность изменения элементного состава для варьирования различных свойств у гидроксиапатита с сохранением его структуры вызывает интерес различных исследовательских групп, в том числе и из-за высокой потребности материалах, имеющих разнообразные остеокондуктивные медицины В И индуктивные свойства. Для решения задач по улучшению физико-химических характеристик синтезированных материалов проводятся различные исследования 44]. формы гидроксиапатита [25-28]поскольку замещенные кальция И композитные структуры на его основе обладают наилучшим сродством с естественной костной тканью организма человека.

Известно, что применимость биоматериалов, полученных в лабораторных условиях, определяется такими характеристиками образцов, как структура, состав и кристалличность; в свою очередь, эти параметры зависят от особенностей синтеза материалов [31-33]. С помощью введения примесей различных элементов возможно задание необходимой кристалличности и пористости материала, контроль его растворимости, а также клеточной активности и биосовместимости [26]. Анализ научной литературы показывает, что методами осаждения из раствора могут быть получены образцы гидроксиапатита и материалов на его основе с различными характеристиками в наноформе. В связи с этим основными направлениями современных исследований являются:

1) Разработка методики синтеза нанокристаллического гидроксиаптита с морфологически развитой поверхностью

2) Модификация физико-химических характеристик ГАП путем введения примесей.

3) Обработка синтезируемых образцов различными способами для улучшения морфологических и сорбционных свойств поверхности.

Ввиду сложности естественных объектов и наличия в их структуре элементов различных групп, предполагается, что введение примесей в необходимой концентрации в синтетические материалы на основе гидроксиапатита не приводят к нежелательным последствиям, а наоборот способствуют биосовместимости и ускорению процессов регенерации естественных тканей в случае имплантации синтезированных биоматериалов в живые системы. Таким образом, введение примесей и создание замещенных форм гидроксиапатита кальция является эффективным методом модификации свойств ГАП и является актуальным и возможным методом для создания новых материалов.

Большое значение при синтезе биоматералов на основе ГАП имеет скорость образования, влияющая на морфологические характеристики (размер кристаллов) биоактивность, кинетику в жидких средах.

Получение ортофосфатов кальция определённой модификации вызвано близостью структуры искусственных материалов и естественных твердых тканей человека. Одной из главных задач в исследовании таких вопросов является изучение активности получаемых материалов, в частности, ионного обмена синтезированных образцов в живых тканях. В современном биоматериаловедении гидроксиапатит кальция Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> – является материалом, проявляющим наилучшие остеокондуктивные свойства за счет особенностей строения и морфологии. При синтезе данного соединения осуществляются фазовые

превращения. охватывающие большое количество соединений фосфора (дикальций фосфат (минерал брушит), β,α-трикальций фосфат, монокальций фосфат и др.), которые, с последующей обработкой, превращаются в ГАП, как конечную и наиболее стабильную фазу[2]. Широкий класс исследований методик производства гидроксиапатита и их влияния на полученные материалы. направлен на получение материалов, аналогичных биогенным структурам по составу, физико-химическим и механическим свойствам [24]. Методы мокрой химии, включающие методы преципитации, гидротермальный и гидролиза, в большинстве случае позволяют производить дополнительные преобразования с конечным продуктом или влиять на состав соединения в ходе процесса синтеза, за счет чего возможно образование новых свойств у материалов. Образцы, полученные с помощью данных химических процессов, могут существенно отличаться по морфологии, стехиометрии и уровню кристалличности. Другие методики: золь-гель технологии, спреевого пиролиза, метод сольватов и ряд способов также совершенствуются, особенности, других но имеют ограничивающие возможности влияния на свойства материалов.

### 1.4. Получение и физико-химические свойства металлзамещенного ГАП (Ме-ГАП)

В основе данного химического процесса используется знание о кинетике ГАП в жидких средах с различными параметрами кислотности (pH). Методика заключается в приготовлении растворов различных исходных веществ и последующем их смешивании с образованием слабокислого жидкого остатка и нерастворимого осадка получаемого вещества. Данное свойство гидроксиапатита - малая растворимость в растворах кислот, играет положительную роль, как при синтезе новых материалов, так и в биологических процессах при формировании естественных структур в активной среде организма. Методика позволяет получать вещества различным составом. стехиометрией кристалличностью. c И Прекурсорами могут являться соли ортофосфорной кислоты и разнообразные

источники кальция, которые при определенном соотношении в растворах могут образовывать гидроксиапатит с различными свойствами. В работе [49] с использованием  $Ca(NO_3)_24H_2O_1$ ,  $(NH_4)_2HPO_4$  и  $NH_4OH$  в качестве исходных методом осаждения синтезированы образцы материалов. при холодном высушивании в течение 72 ч. и последующем отжиге при 800° - 1 ч. В результате образцы ГАП оказываются стехиометрическими (после отжига Ca/P=1.66), а по морфологическим исследованиям имеют микронную величину кристаллитов (0.55-1.2 µм в диаметре и 2.3-2.9 µм в длине). Практическое применение данные образцы находят в медицине при заполнении костных дефектов (в случае утраты процессов регенерации части кости. ускорения тканей) или ДЛЯ В стоматологических пастах. Процессы, затрагивающие низкотемпературную обработку преципитата в полунепрерывном синтезе, с использованием растворов (3.06 M) хлорида кальция (CaCl<sub>2</sub>) и (0.38 M) (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) предоставляют материалы, исследуемые на РФА (Rigaku Rotaflex RU-200В), РЭМ (JEOL 1210 при 120 kV) и ИК (Nicolet 710), имеющие по данным анализа РФА и РЭМ 60-90нм и от 60-200нм соответственно. Данные ИК-спектроскопии обнаруживают все моды колебаний, характеризующие гидроксиапатит. Производимые измерения показали, что при преобладании в исходных растворах ионов НРО<sub>4</sub> над ионами Ca. образуется ГАП со стехиометрическим соотношением Ca/P=1,67, в противоположном случае проявляется нарушение стехиометрии Са/Р=1,53.

Методом преципитации могут быть получены однородные по морфологическому составу образцы при наличии в смешиваемом растворе тетрагидрата нитрата кальция и фосфата диамония [50]. Вещества растворяются в деионизованной воде, постепенно добавляются в общую суспензию при контролировании pH раствора. Полученную смесь подвергают выдержке для окончательного взаимодействия реагентов, сушке и отжигу при 900°C 1 ч. Итоговое соединение представляет собой ГАП с морфологически однородной структурой в виде игольчатых пиков длинной 100 нм.

Синтез нанокристаллических образцов может быть получен с участием простых веществ: основания кальция (Ca(OH)<sub>2</sub>) и ортофосфорной кислоты (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) в

специально подобранных режимах и концентрации реагирующих соединений [50-54]. Кроме этого, процессы взаимодействия различных смесей фосфат- и кальцийсодержащих реагентов при выбранных скоростях смешивания и титрования, а также температурных режимах и концентрациях, дают возможность получать материалы с морфологическими особенностями, аналогичными биогенным [51]. В результате гидроксиапатит в зависимости от природы исходного соединения и метода обработки преципитата (а также влияния побочных продуктов реакции, не входящих в его состав), имеет разнообразные по форме нанокристаллы. В работе [7] при описываемых процессах преципитации показано, что образцы ГАП имеют пластинчатую форму, в отличие от золь-гель технологии, где наблюдаются глобулы гидроксиапатита различного диаметра [55]. Получение и использование материалов с различной морфологией [56] и различными методами [57-63] объясняется различными требованиями, предъявляемыми к биоструктурам такими, как скорость образования связей с костной тканью или величина резорбции, а также разложения ГАП в среде организма в необходимых случаях.

В методе преципитации, использующего длительные времена синтеза, существует способами различными процесс образования возможность влиять на гидроксиапатита с помощью изменения температуры [49], или воздействием высокочастотного излучения [50]. При этом готовые материалы имеют субмикрокристаллическую структуру с размерами ~53-87 нм или ~100 нм соответственно. Особенностью образцов, полученных при проведении процессов длительной фазой смешивания, термической обработки, измельчения, С титрования, выдержки полученной смеси является морфологически хорошо окристаллизованная температурная стабильность, структура, высокая улучшенные механические свойства.

Следует отметить, что гидроксиапатит полученный в длительных процессах преципитации, имеет большую величину кристаллитов (50-100 нм) по сравнению с обычным или модифицированным методом преципитации (10-30 нм) [49].

С использованием термического воздействия на реакционную смесь компонентов кальция и фосфора удаётся получить образцы полностью окристаллизованные, с

высокой температурной стабильностью в сопоставлении с методом сольватов [51]. В качестве исходных реагентов выступают тетрагидрат нитрата кальция и гидрированный фосфат диаммония. Образцы получают добавлением раствора одного вещества к раствору другого при 200°С с осуществлением контроля постоянного значения pН. Анализ материалов показывает. что размер нанокристаллов ~45-65 нм. Термическая обработке преципитатов полученных при соединении водных растворов (Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O и (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) в продолжении 24-72 часов при 200°С, приводит к образованию кристаллических образцов ГАП (длинной 100-500нм и 10-60нм в диаметре). Существенными параметрами являются время теплового воздействия и его температура, поскольку процессы кристаллизации ГАП являются длительными, а величина кристаллитов зависит от температурных условий метода [52]. Подобный способ позволяет создавать образцы для стоматологических применений.

В качестве источников кальция и фосфора для получения беспримесных материалов могут выступать ацетат кальция и триэтилфосфат, которые при поддерживаемой температуре, в атмосфере азота и будучи растворенными в воде, смешиваются с образованием гелеевой жидкости. Процесс занимает 24 часа, после чего при 120°C в течении 16 ч. производится сушка для образования конечного продукта [53]. В данном технологическом процессе также возможно поступление этанола в раствор получаемой смеси, для варьирования рН параметра. Данные РФА(Seifert JSODEBYEREX-2002), ИК (Hitachi 270-50), РЭМ(Philips 501) анализа подтверждают образование микрокристаллического ГАП (размер 0,5-1 мк), при этом указывается заметное влияние этанола на процессы формирования гидроксиапатита. Использование данной методики позволяет создавать композиционные материалы. При тех же условия к изначальным веществам допустимо внедрение волостанита (CaSiO<sub>3</sub>), который может служить своеобразным источником йонов для моделирования биогенных структур и улучшения обменных реакций [54]

Золь-гель технология получения ГАП при низких температурах [55, 64-68] использует в качестве прекурсоров равные по соотношению количества нитрата

кальция  $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$  и фосфата аммония  $(NH_4)_2HPO_4$ , которые смешиваются в спиртовом растворе при температуре 85°С. В результате синтезированные термически стабильными, материалы являются имеют пористую И субмикрокристаллическую структуру . Конгломераты гранул гидроксиапатита по размеру распределяются от 100 до 1000 нм, каждая из которых состоит из Данный способ синтеза предоставляет кристаллитов величиной 1,3 нм. возможность получать образцы с кальций избыточным соотношением Ca/P=1.75 и вариативной степенью кристалличности. В работе [56] исследовались материалы с различной морфологией (20-60 нм) - приготовленные при 65° в растворах аналогичных веществ и отожженных в интервалах 200-800°С. Как видно, даже в рамках одного метода, отличия одного из параметров синтеза приводит к морфологическим и стехиометрическим изменениям материалов. Спекание керамик на основе ГАП также осуществляется в рамках золь-гель технологии. Биологические структуры являются пористыми, что создает преимущества при механических нагрузках и способствует обменным процессам в живых тканях. Поэтому имплантаты для замещения костных дефектов тоже обязаны обладать заданной морфологией и пористостью.

Возможность внедрять разнообразные добавки в структуру ГАП относительно простыми способами, воздействовать на преципитат разнообразными методами (высокочастотным излучением, тепловой обработкой [69], давлением [70,71] и т.д.) обусловлена простотой технологии синтеза ГАП

Метод преципитации изначально не требует специальных условий таких, как [72-79]. высокое давление или температура Поэтому для улучшения характеристик ГАП, а именно, пористости, биоактивности, механической прочности используют внедрение каких-либо примесей [27,41]. Сопоставление свойств материалов на основе ГАП [80] позволило установить различия в морфологии, размере и кристалличности зерен гидроксиапатита. Поэтому с помощью доступных технологий ГАП возможно получение различных остеокондуктивных материалов, являющихся базовыми материалами для ортопедии и стоматологии.

Опираясь на рассматриваемые технологии можно сказать, что предложенные методы преципитации ГАП из растворов наиболее всего подходят для экспериментальной апробации возможностей улучшения свойств получаемого гидроксиапатита.

### 1.5. Изменение механических характеристик гидроксиапатита.

Физико-химические свойства ГАП, как и морфология, играет ключевую роль при выборе материалов для имплантологии и стоматологии. Гидроксиапатит, с точки зрения химических процессов, считается наиболее стабильным соединением из всех ортофосфатов кальция и наивероятнейшим продуктом длительных реакций [2]. Растворимость ГАП в кислотах зависит от их природы (органические и неорганические), концентрации (pH), активности ионов диссоциации [57], в то время как в воде наблюдается крайне слабая динамика взаимодействии, скорее позволяющая говорить о нерастворимости данного соединения [56]. Изучение подобных характеристик позволяет моделировать поведение биогенного внутриклеточной системе гидроксиапатита BO организма, предопределять возможности возникновения патогенных образований и кариесных повреждений зубной эмали на 98% состоящей из ГАП [58, 59].

При изготовлении различных имплантатов и покрытий для ортопедии применяются методы ионно-плазменного, магнетронного, гидротермального и электрохимического нанесения ГАП на материал основы Ті, ТіО<sub>2</sub> и др. [81]. В связи с этим важным свойством является температурное поведение ГАП в различных процессах относительно известного описанного материала [82]. Беспримесный гидроксиапатит является стабильным до 1200°C [56], после чего, по результатам РФА, наблюдается образование  $\alpha$ -ТКФ. Однако влияние примесей и неоднородностей состава, зависящих от метода синтеза, снижают эту температуру, и разложение ГАП становится заметным уже при 900°C. Понимание возможных процессов образования фосфатов позволяет предсказать пути улучшения свойств, хотя температурный интервал рабочих методов нанесения

покрытий (300-400°С) позволяет использовать и последние из указанных материалов. В современном материаловедении актуальной проблемой является не только поведение ГАП в среде организма [83] улучшения механических характеристик ГАП (таблица 2), поскольку керамика, спеченная из гидроксиапатита, имеет низкие показатели по модулю упругости, растяжению и прочности В таблице 2 на основании работ [83-101] приведены данные по механическим характеристикам композитов на основе гидроксиапатита.

Таблица 2 Сравнение механических характеристики материалов ГАП.

Материал	Напряжение сжатия	Модуль упругости
	(МПа)	(ГПа)
ГАП (термически спрессованный)	90–123	4–9.7
ГАП: покрытие на полиуретановом	0.24–0.45	1–1.43
образце		
ГАП/альгинат	100–160	
ГАП/желатин		0.0023-0.004
ГАП		0.0214-0.0279
СаР/желатиновый цемент	10.7–14	
НАР/коллаген	25	
Нано-ГАП/коллаген	1.3–1.8	0.020-0.0473

Обычно Са-ГАП используют в качестве покрытий для улучшения остеоинтеграции металлических имплантатов [81]. Но существуют возможности, регламентированные методами синтеза, по улучшению данных характеристик.

В первую очередь, повышение пластичности и др. параметров добиваются изменением состава и включением примесей [27].

Следующей возможностью является повышение пористости материала и внесение полимерной матрицы [84, 86, 88, 92, 96]. Ещё одним способом является

создание композиционных материалов из гидроксиапатита и других фосфатов кальция, имеющих отличительные механические свойства [89,91,93,97,99,100]. Поскольку многочисленные соединения фосфора имеют разные параметры и симметрию, то возникают вариативные возможности при создании упрочненных материалов.

### 1.6. Выводы по главе

Анализ указанных в литературном обзоре источников обнаруживает достаточно широкий круг как фундаментальных, так и прикладных работ по исследованию нанокристаллического ГАП, как чистого, так и с замещениями и вакансиями в структуре, полученного различными методами с использованием химических реактивов. Однако вопросы, связанные с природой оптических характеристик, механических свойств и субструктуры, возникающие при замещении кальция ГАП определенным видом металлов (Zn, Cu, Mg), в процессе химического осаждения из раствора, остаются открытыми.

В рассматриваемых работах отсутствуют детальные исследования кальций-дефицитных структуры И металл-замещенных образцов гидроксиапатита. Существуют разноплановые работы по исследованию методами РСА, ИК-спектроскопии, РЭМ и РСМА. Однако не выполнены точные измерения параметров решетки, не полностью исследованы оптические свойства, отсутствуют систематизированные данные об изменении физико-химических свойств гидроксиапатита кальция при включении в структуру ионов металлов.

◆На основании изложенного, целью настоящей работы является:

Установление закономерностей изменения структуры, элементного состава, оптических и механических свойств гидроксиапатита при замещении в его кристаллической решетке атомов кальция атомами металлов Zn, Cu, Mg в процессе его осаждения из жидкой фазы.

### • Основные задачи исследования:

1. Разработать методики получения нанокристаллического металл-замещенного гидроксиапатита, обладающего физико-химическими свойствами, близкими к

неорганической составляющей твердой ткани человека и содержащего примеси на уровне примесей в костной ткани;

2. Провести сравнительного анализа структурных и морфологических характеристик образцов, получаемых методом жидкофазного осаждения методами рентгеновской дифракции, растровой электронной микроскопии, фотолюминесценции и микротвердометрии;

3. Установить зависимость фазообразования в полученных материалах от содержания в жидкой фазе металла, замещающего кальций в решетке гидроксиапатита, и от режимов термической обработки;

4. Определить механизмы изменения фотолюминесцентных и механических характеристик нанокристаллического металл-замещенного гидроксиапатита;.

## ГЛАВА 2. Методика получения КДГАП и Ме-ГАП и методы исследования полученных материалов.

#### 2.1. Методика получения образцов нанокристаллического

## кальций-дефицитного и металл-замещенного гидроксиапатита кальция методом химического осаждения из раствора.

Для получения образцов кальций-дефицитного и металл-замещенного гидроксиапатита кальция и установления зависимости физико-химических свойств данных материалов от степени замещения атомов кальция атомами различных металлов, прежде всего, были рассмотрены работы [41-46], в которых проводились исследования по получению Ме-ГАП методом жидкофазного осаждения. На основании данных литературных источников была выбрана методика получения, а также этапы термообработки образцов в данном исследовании.

Жидкофазные методы получения гидроксиапатита кальция зарекомендовали себя как наиболее изученные, сравнительно простые, не требующие больших затрат и имеющие широкий спектр возможностей к изменению условий получения. Среди жидкофазных методов - химическое осаждение из раствора является одним из самых широко распространенных. Его преимуществом является возможность контролируемого изменения концентрации исходных реагентов. Этот факт способствовал решению поставленных в нашей работе задач по получению образцов гидроксиапатита с различной концентрацией атомов примесей в структуре. Среди работ, ставящих целью получение металлзамещенного гидроксиапатита с замещением атомов кальция определенными атомами металлов, метод химического осаждения использовался нами как для получения беспримесных, так и металл-замещенных образцов ГАП. Замещение Са атомами Zn, Cu и Mg предполагалось в концентрации (1, 3, 5%), исходя из известных данных по наличию этих элементов в организме человека [26], а также установления зависимости физико-химических свойств Ме-ГАП от концентрации металлов в подрешетке ГАП. Выбор металлов (Zn, Cu, Mg) был осуществлен на

основании литературного обзора (Глава 1) и обоснован имеющимися положительными результатами по применению металл-замещенного гидроксиапатита [27,28], и имеющимися в литературе сведениями об изменении структурных и механических свойств ГАП при включении в его структуру различных катионов.

Беспримесный кальций-дефицитный гидроксиапатит (КДГАП) получали методом химического осаждения из раствора по методике, описанной в работах [9,11,12] и представленной схематически на рисунке 2.1.



Рис. 2.1: Схемы получения нанокристаллических образцов КДГАП.

Заданное количество раствора 0,3 M  $(NH_4)_2HPO_4$  постепенно вводили в раствор 0,5 M Ca $(NO_3)_2.4H_2O$ . Затем в образовавшуюся суспензию добавляли 25% раствор аммиака NH<sub>4</sub>(OH) для получения значения pH=9.4 в соответствии с реакцией (1):

Процесс получения образцов контролировался измерением значений рН в течение реакции при помощи рН-метра/ионометра ИПЛ-111-1 фирмы «Мультитест», а также по скорости добавления кислоты в раствор и скорости

перемешивания. По истечении 24 часов образцы отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, и отжигали при температурах 100, 200 400<sup>0</sup>C в течение 2 часа. Температура отжига соответствует максимальному наличию вакансий в катионной подрешетке с образованием КДГАП [41].

Для получения образцов магний- медь- и цинк-замещенного ГАП (МеГАП) к растворам, участвующим в реакции (1), добавлялись 3mol% растворы солей металлов Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O, Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O. В всех случаях значение pH=11 достигалось добавлением рассчитанного количества 25 % раствора NH<sub>4</sub>(OH) (Рисунок 2.2).



Рис. 2.2: Схема получения нанокристаллических образцов Ме-ГАП.

Так как из литературных источников известно, что нанокристаллический кальций-дефицитный гидроксиапатит, получаемый «мокрым» химическим методом, стабилен до температуры ~ 400°C, после которой наблюдается образование P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, из комплекса HPO<sub>4</sub> то данная температура была взята за максимальную для всех образцов. Время отжига КДГАП и Ме-ГАП составляло 2 ч и было определено экспериментально. Исследования по получению материалов КДГАП и Ме-ГАП в зависимости от концентрации Zn, Cu, Mg и этапы по термообработки материалов проводились многократно для определения воспроизводимости методики получения, равно как И исследования

температурной стабильности образцов. В проводимых экспериментах окончательный продукт в виде порошка был готов по истечении 24 ч (Рисунок 2.3) [102]



Рис. 2.3: Фотографии КДГАП, полученные на оптическом микроскопе твердомере ПМТ-3 при увеличении в x260 (слева) и x478 (справа).

Для проведения исследования оптических, механических, а также морфологических свойств полученных материалов образцы КДГАП и Ме-ГАП подвергались одноосному прессованию (Гидравлический пресс Dako Line 5510) при давлении 10 МПа в течение 10 мин. Оптические и морфологические исследования проводились как на порошках, так и на спрессованных таблетках. В Таблице 2.1 представлен перечень исследованных образцов.

N⁰	Наименование образца	Форма образцов	$T^0C$
	_		отжига
1	КДГАП	Порошок, таблетки	100
2	КДГАП	Порошок	200
3	КДГАП	Порошок, таблетки	400
4	ZnΓAΠ (1%)	Порошок, таблетки	100
5	ZnΓAΠ (3%)	Порошок	200
6	ZnΓAΠ (5%)	Порошок, таблетки	400
7	СиГАП (1%)	Порошок, таблетки	100
8	СиГАП (3%)	Порошок	200
9	СиГАП (5%)	Порошок, таблетки	400
10	МдГАП (1%)	Порошок, таблетки	100
11	МgГАП (3%)	Порошок	200
12	МдГАП (5%)	Порошок, таблетки	400

Таблица 2.1 Перечень образцов

## 2.2 Методы исследования полученных материалов КДГАП и Ме-ГАП 2.2.1 Метод рентгеновской дифрактометрии (РД)

Определение фазового состава и идентификация кристаллической структуры вещества, размеров кристаллов И параметров элементарной ячейки осуществляется методами рентгеновской дифрактометрии. При работе со столь сложными объектами, как гидроксиапатит и другими фосфатами кальция, которые образуются в качестве дополнительных фаз при получении ГАП, а также композитов, применяющихся в стоматологии и медицине, методы РД позволяют определить качественное и количественное соотношение различных фаз, рассчитать объем элементарной ячейки и определить существующие искажения в структуре ГАП. Так как известно, что изменение фазового состава и структуры влияет на оптические и механические свойства апатитов, то для идентификации структуры и возможных примесей для образцов данный метод подходит наилучшим образом [103,104].

Основу рентгеноструктурного анализа составляют принципы дифракции волн при их прохождении через кристаллическое вещество. Кристаллы различных соединений являются для рентгеновского излучения дифракционной решеткой с параметрами ~ Å [105]. Поэтому любые искажения кристаллической структуры объекта вследствие наличия дефектов или изменения фазового состава можно обнаружить и зарегистрировать методами РД. Основным уравнением, описывающим дифракцию рентгеновских лучей и связывающим основные величины в рентгеноструктурном анализе, является формула Вульфа – Брэггов:

$$2d_{hkl}\sin\Theta = n\lambda \tag{2.1}$$

где  $d_{hkl}$  – межплоскостное расстояние в кристалле с индексами Миллера (hkl),  $\theta$  – угол между падающим и отклоненным лучом и плоскостью (hkl),  $\lambda$  – длина волны рентгеновского излучения, n – порядок отражения.

Идентификация любых объектов методом РД осуществляется сравнением экспериментальной дифракционной картины, соответствующей набору межплоскостных расстояний в веществе d<sub>hkl</sub> (hkl - индексы плоскости) с

рефлексами различной интенсивности I<sub>hkl</sub>, с соответствующими данными эталонов известных международных баз данных. Набор линий дифрактограммы вещества соответствует набору отражений каждого ОТ всех кристаллографических плоскостей определенными С величинами межплоскостных расстояний, которые определяются индивидуальными параметрами (α, β, γ, a, b, c) и координатами атомов (x, y, z) решетки каждой конкретной фазы [106, 107].

Преимуществами РД являются небольшое количество вещества, необходимого для анализа, и относительная простота расчетных операций при его идентификации. Результатами анализа является определение фазового состава и наличия дефектов, параметров элементарной ячейки, индексов плоскостей, среднего размера нанокристаллов, наличия текстуры и механических напряжений.

Определение размеров кристаллитов исследуемых образцов проводят, анализируя профиль линий рентгеновской дифракции [121]. Поскольку в соответствии с теорией дифракции рентгеновских лучей на кристаллах малых размеров (<150-200нм) ширина дифракционного максимума обратно пропорциональна размеру кристаллита в направлении нормали к отражающим плоскостям, то является обоснованным использование формулы Дебая-Шеррера, связывающей данные параметры [120, 121].

где D - размер кристаллитов, K –коэффициент Шеррера равный 0,9,  $\lambda$  - длина волны рентгеновского излучения,  $\theta$ - угол дифракции,  $\beta_{1/2}$  - уширение рентгеновской линии исследуемого образца на половине ее высоты по сравнению с соответствующей величиной стандартного микрокристаллического образца.

В случае определения параметров кристаллической решетки для гидроксиапатита кальция, который кристаллизуется в гексагональной сингонии, мы использовали соотношение (2.3), которое связывает экспериментально определенные межплоскостные расстояния *d* с параметрами *a* и *c*:
$$\frac{1}{d^2} = \frac{4}{3} \frac{(h^2 + hk + k^2)}{a^2} + \frac{l^2}{c^2},$$
(2.3)

В данной работе все полученные образцы являлись порошкообразными материалами, что облегчало подготовку образцов к исследованию.

Образцы исследовались на дифрактометре ДРОН-4 с фокусировкой по Бреггу-Брентано (рис. 2.4). Рентгеновские лучи, выходящие из фокуса 1 рентгеновской трубки (расположенного на окружности фокусировки) И сформированные в первичный пучок системой ограничивающих щелей 2, 4 и щелями Соллера 3, попадают на исследуемый образец 5, плоскость которого фокусировки. касательной окружности Дифрагированные является К рентгеновские лучи от исследуемого образца через вторые щели Соллера 6, приемную щель 7, находящуюся на окружности фокусировки, и ограничивающую щель 8 попадают в счетчик квантов. Обработанные сигналы представляют собой развертку зависимостей интенсивности брэгговских отражений от угла 20, т.е. дифрактограамму I(20), использующуюся для анализа материалов.



Рис. 2.4: Геометрия съемки при фокусировке по Бреггу-Брентано.

В качестве источника рентгеновских лучей использовались рентгеновские трубки с кобальтовым и медным анодом (К $\alpha$   $\lambda$ = 1,7902 A и  $\lambda$ = 1,5402 соответственно) при напряжениях U=26 кВ и токе I=15 мА. Сканирование осуществлялось в непрерывном режиме с шагом съёмки 0,02°. Измеренные интенсивности на соответствующих углах 20° дифрактограмм обрабатывались в программных комплексах Microcal Origin 6.0 и Match 2.0. Рентгенофазовый анализ проводился с использованием базы данных JCPDS –ICDD на 2014 г.

#### 2.2.2. Инфракрасная Фурье спектроскопия (ИК).

Метод ИК-спектроскопии активно используется при анализе материалов на гидроксиапатита. Благодаря данной методике основе возможно слелать заключение о составе молекулярных групп в образце, обнаружить искажения в кристаллической структуре ГАП И определить дефектов влияние на молекулярный состав гидроксиапатита [108].

Все модификации и искажения кристаллической структуры вносят вклад в изменение интенсивностей и положения колебательных мод в ИК-спектрах ГАП. Так, в работе [109] указывается на взаимосвязанные изменения мод колебаний, отвечающих связям РО<sub>4</sub> при образовании гидроксиапатита и указывается на согласованность между результатами методов РД и данных ИК-спектроскопии по определению величины кристаллитов исследуемых материалов. Перераспределение интенсивностей мод колебаний основной группы РО4. соответствует уширению рентгенодифракционных линий, что подтверждает факт рассчитанные 0 влиянии размеров кристаллитов на ИК-спектры теоретически [109-111].

При поглощении инфракрасного излучения исследуемым образцом происходит возбуждение колебаний и вращений молекул, которые являются квантованными. В результате получаемый ИК-спектр молекулы представляет собой совокупность полос поглощения, отвечающих разным колебательным энергетическим переходам. Поглощение ИК-излучения молекулой происходит, когда дипольный момент соответствующей группы атомов изменяется во время колебания, при этом, чем значительнее изменение дипольного момента, тем интенсивнее соответствующая ему полоса поглощения [112-113].

Регистрация инфракрасных спектров осуществляется с использованием интерферометров (в основе которых используется интерферометр Майкельсона), главными частями которого являются подвижное и неподвижное зеркала и светоделитель, расщепляющий инфракрасный луч спектрометра на два световых пучка, один из которых отражается от плоского неподвижного зеркала, а второй -

от плоского зеркала, смещающегося на некоторое расстояние от светоделителя. Сигнал на выходе интерферометра является результатом интерференции этих двух лучей (Рис. 2.5).

Получаемая интерферограмма (как функция I(x) положения x подвижного зеркала M<sub>2</sub>) после обработки несет информацию обо всех инфракрасных частотах, исходящих из источника. После использования Фурье преобразования для интерферограммы получается требуемый однолучевой спектр частот, представляющий собой зависимость интенсивности I( $\bar{v}$ ) от волнового числа  $\bar{v}$ . Отношение двух одноканальных спектров, спектра образца и спектра сравнения (спектра фона), представляет собой спектр поглощения. Главными критериями, по которым судят, может ли данная полоса поглощения быть отнесена к определенной структурной группе, являются ее положение в спектре и относительная интенсивность [114].



Рис. 2.5: Принципиальная схема ИК Фурье спектрометра интерферометра Майкельсона: S- источник излучения, B- светоделитель, M<sub>1</sub> -жестко закрепленное зеркало, M<sub>2</sub> -подвижное зеркало, P- образец, D -детектор.

39

В данной работе для регистрации ИК-спектров использовался метод нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Исследования осуществлялись при помощи ИК-Фурье-спектрометра VERTEX 70 на приставке фирмы BRUKER в Центре Коллективного Пользования научным оборудованием ВГУ. Регистрация спектров пропускания производилась с разрешением 0,01 см<sup>-1</sup> по волновому числу и временем регистрации фона/спектра 32 сек в диапазоне 400-4000 см<sup>-1</sup>.

В отличие от ряда других методов, при использовании ИК-спектроскопии исследуемая система подвергается слабым внешним воздействиям, поэтому информация, полученная с помощью данного метода, относится к невозмущенной системе. Преимуществом метода является относительная простота эксперимента и высокая избирательность.

### 2.2.3. Фотолюминесцентная спектроскопия (ФЛ).

Применение методов фотолюминесцентной спектроскопии (ФЛ) позволяет также исследовать электронную структуру образцов, не нарушая их целостность[115]. Данный метод может быть использован при анализе синтетических и биогенных материалов в стоматологии для контроля эстетических свойств зубной эмали. Методика измерения спектров ФЛ заключается в том, что луч света определенной длины волны направляется на образец, где происходят процессы поглощения и фотовозбуждения. Таким образом, при поглощении возбужденные электроны переходят на более высокие состояния, а при возвращении на нижний энергетический уровень происходит освобождение энергии с испусканием фотонов. Регистрируемое излучение света в виде спектральной характеристики является фотолюминесценцией. Спектры ФЛ позволяют определять ширину запрещенной зоны материала в случае фундаментальных переходов и исследовать влияние дефектов и примесей на электронную структуру материалов через локализованные состояния в запрещенной зоне. Таким образом, этот метод хорошо подходит для изучения кальций-дефицитных и металл-замещенных образцов гидроксиапатита.



Рис. 2.6: Принципиальная схема оптического модуля USB4000.

Спектры фотолюминесценции регистрировали с помощью запатентованного устройства, созданного на базе волоконно-оптического спектрометра USB4000-VIS-NIR (350–1000nm) (Ocean Optics). Схема оптического модуля ,сопряженного с компьютером, приведена на рисунке 2.6, [116-119]. В данной схеме свет из волоконно-оптического кабеля попадает в спектрометр через специальный разъём 1 на фиксированную входную щель, после чего поступает на коллимирующее зеркало 2, которое направляет уже параллельный пучок на дифракционную решетку 3. На заданном угле поворота дифракционной решетки свет попадает на фокусирующее зеркало 4, которое фокусирует спектры первого порядка отражения в плоскости детектора 5.

Спектры фотолюминесценции различных объектов (твердых образцов, порошков, растворов) можно регистрировать с помощью запатентованного устройства, созданного на базе волоконно-оптического спектрометра USB4000-VIS-NIR фирмы OceanOptics [117]. Схема экспериментальной установки приведена на рис. 2.7.

Возбуждающее люминесценцию излучение через систему линз вводится в волокно 2 при помощи зеркальной поверхности 3, нанесенной на светоотражательную плоскость делительной призмы 4.



Рис. 2.7: Экспериментальная установка для регистрации спектров фотолюминесценции.

В качестве источника возбуждения люминесценции служил лазерный диод 8, излучающий на длине волны 405 нм. Плотность мощности излучения на выходе из волокна 2 не превышает 20 мВт/см<sup>2</sup>, чтобы исключить повреждение образцов. На передней части коллиматора 7 установлены светофильтры Bandpass6, вырезающие длинноволновую область излучения лазерных диодов. Излучение, введенное в волновод, распространяется по нему и на выходе поглощается исследуемой областью образца *1*, контактирующей с торцом волновода. Излучение люминесценции образца вводится в тот же волновод *2*.

Область зондирования образцов определялась площадью волновода и составляла величину, равную 0,28 мм<sup>2</sup>. В качестве источника возбуждения люминесценции использовался лазерный диод фирмы HP Lightning, максимум длины волны излучения которого составлял 405 нм. Плотность мощности излучения не превышала 40 мВт/см<sup>2</sup>. Измерения проводились в затемненном помещении в отсутствие источников рассеянного света. Измерение спектров возбуждения фотолюминесценции были проведены на кафедре оптики и спектроскопии ВГУ.

# 2.2.4 Растровая электронная спектроскопия (РЭМ) и рентгеноспектральный микроанализ (РСМА)

Для анализа морфологии образцов был использовался метод растровой электронной микроскопии. Данный оказывается удобным метод при морфологических изменений, происходящих в сопоставлении образцах модифицированных ГАП [120-123]. Для нанокристаллических образцов имеет большое значение вид морфологии, который может предсказать поведение материала в естественных биоструктурах. Особенно важными исследования РЭМ становятся при определении развитости поверхности синтетического материала, определения агломератов наличия пор, размеров И нанокристаллов, составляющих образец. Потому метод растровой электронной микроскопии широко используется для анализа биоматериалов на основе гидроксиапатита кальция, характеризуя различные микроучастки поверхности кристаллических и аморфных образцов биоматериалов [122,123].

Сравнительный анализ образцов методом РЭМ дает наглядную информацию о характере и размере частиц, составляющих образец и позволяет проверить усредненные данные дифрактометрических расчетов о величине и размерах нанокристалов.

Исследование особенностей морфологии образцов КДГАП и Ме-ГАП проводилось на растровом электронном микроскопе JEOL JSM-6380LV, принципиальная схема которого приведена на рисунке. 2.8. Из электронной пушки 1 пучок электронов, сфокусированный специальной конденсорной линзой или системой линз 2 попадает на объективную линзу 3 с диафрагмой 4 через управляющие и отклоняющие катушки 5, которые перемещают пучок по поверхности образца по траектории, образующей растр.

При взаимодействии первичного электронного пучка с поверхностью образца возникает вторичный пучок электронов, который улавливается детектором. После этого сигнал усиливается и с помощью обработки в программной среде компьютера формируется изображение образца.



Рис. 2.8: Принципиальная схема растрового электронного микроскопа.

В дополнение к методу РЭМ для анализа состава образцов применяется метод рентгеноспектрального микроанализа (РСМА). Регистрация характеристического рентгеновского излучения возможна благодаря сопряженной с РЭМ приставке энергодисперсионного анализа. [120, 121]. Метод РСМА часто используется для проверки стехиометрии и состава образцов гидроксиапатита. Определение элементного анализа образцов производилось методом PCMA на приставке Inca – 250. Ускоряющее напряжение на аноде электронной пушки составляло 20 КэВ. Максимальная разрешающая способность прибора составляет 3 нм, вакуум в рабочей камере порядка 10<sup>-4</sup> ÷ 10<sup>-5</sup> мм ртутного столба. Максимально возможное увеличение изображения объекта составляет x200000.

В связи с диэлектрической природой образцов гидроксиапатита перед получением РЭМ изображений на все образцы наносился тонкий слой золота для предотвращения их зарядки в камере микроскопа.

### 2.2.5. Определение микротвердости образцов КДГАП и Ме-ГАП.

Получение сведений о микротвердости образцов гидроксиапатита важно тогда, когда речь идет о применении данных материалов в стоматологии в

качестве цементов и керамике на его основе в остеопластике. В настоящее время механические свойства ГАП являются объектом, привлекающим наибольшее внимание при работе с синтетическими фосфатами кальция. На современном этапе известны различные способы по упроченению ГАП, одним из которых является введение в структуру ГАП различных примесей. Поэтому в данной работе проводилось измерение микротвердости полученных образцов КДГАП и Ме-ГАП по методу Виккерса. Образцы для данного измерения были спрессованы по методике, охарактеризованной в разделе 2. 2. Микротвердость материалов, согласно методу Виккерса, можно определить, измеряя отпечатки алмазной пирамиды, вдавленной при определенной нагрузке в поверхность образца (рисунок 2.9).



Рис. 2.9: К определению микротвердости по отпечатку алмазной пирамиды в образце Zn-ГАП (1%).

Число микротвердости (Н) в данном методе определяется по формуле:

$$H = \frac{2P\sin(\frac{\theta}{2})}{d^2}$$
(2.4)

где P — нагрузка, d — средняя диагональ отпечатка, м; θ = 136° — угол у вершины алмазного четырехгранного наконечника Виккерса.

В проводимых экспериментах величина нагрузки была постоянна и составляла 50 г. Измерения проводились на лабораторном твердомере ПМТ-3.

### 2.2.6. Выводы по главе.

Объектами исследования в данной работе являются образцы кальцийдефицитного гидроксиапатита  $Ca_{10-x}((HPO_4)_y(PO_4)_{1-y})_6(OH)_2$  и металлзамещенного гидроксиапатита  $Ca_{10-x-z}Me_{x-z}((HPO_4)_y(PO_4)_{1-y})_6(OH)_2$ , полученные методом химического осаждения из раствора. Для получение металл-замещенных образцов гидроксиапатита использовались концентрации растворов, соответствующие замещению атомов кальция атомами Zn, Cu, Mg в количестве 1,3,5 ат%.

Для определения фазового состава, параметров кристаллической решетки, величины размеров нанокристаллов КГАП и Ме-КГАП в зависимости от условий получения использовались рентгендифракционные методы анализа РД.

Наличие структурных дефектов и особенностей, связанных с образованием/нарушением в КДГАП молекулярных связей и изменений при получении образцов Ме-ГАП устанавливалось с помощью методов инфракрасной ИК-спектроскопии.

Для определения возможной оптической активности полученных образцов КДГАП и Ме-ГАП в зависимости от элементного состава материалов используется метод фотолюминесценции ФЛ.

Оценка размеров нанокристаллов КГАП и особенностей морфологии локальных участков образцов проводилась методами РЭМ.

Наличие вакансий и примесей микроэлементов в полученных образцах КДГАП и Ме-ГАП определялось по величине соотношения Ca/P на основе данных метода РСМА.

Определение микротвердости полученных образцов КДГАП и Ме-ГАП производилось по методике Виккерса с помощью лабораторного твердомера ПМТ-3.

## ГЛАВА 3. Идентификация кристаллической структуры, определение фазового состава и морфологии полученных образцов КДГАП и Ме-ГАП.

3.1. Фазовый состав КДГАП и Ме-ГАП по данным РД.

Одной из целей данной работы являлось установление закономерностей изменения структуры гидроксиапатита, получаемого жидкофазным методом осаждения, при замещении в его кристаллической решетке атомов кальция атомами металлов Zn, Cu, Mg. Для выполнения этой задачи в начале работы над технологией были получены образцы ГАП из химически чистых реактивов.

На рисунке 3.1 представлена дифрактограмма беспримесного образца, полученного из раствора с pH=9.5 методом химического осаждения по описанной методике в разделе 2.1.



Рис. 3.1: Дифрактограмма беспримесного образца ГАП, полученного при pH=9.5 и отожженного при 400<sup>0</sup>C.

По результатам рентгенофазового анализа в сравнении с карточкой 9-432 базы данных JCPDS ICDD было установлено, что образец содержит единственную фазу гидроксиапатита кальция (таблица 3.1).

Таблица 3.1: Межплоскостные расстояния и относительные интенсивности дифракционных линий КДГАП и Zn-ГAП, отожженных при 100<sup>0</sup>С и стандарта ГАП по данным JCPDS –ICDD.

	Гидроксиапатит		КЛГАП		1% Zn-		3% Zn-		5% Zn-		
	N <u>9</u> 9	-432	ICDD	КДІ	AII	ГА	Π	ΓΑ	Π	ΓA	Л
N⁰	d	Ι	Индекс	d	Ι	d	Ι	d	Ι	d	Ι
1	3.440	40	002	3.440	53	3.439	37	3.437	38	3.434	39
2	3.170	12	102	3.171	17	3.151	10	3.144	10	3.152	15
3	3.080	18	210	3.086	18	3.087	20	3.086	20	3.075	19
4	2.814	100	211	2.813	100	2.810	100	2.803	100	2.802	100
5	2.778	60	112	2.779	70	2.778	80	2.780	75	2.770	65
6	2.720	60	300	2.725	43	2.721	54	2.720	48	2.713	40
7	2.631	25	202	2.630	24.5	2.632	18	2.630	19	2.625	20
8	2.528	6	301	2.526	16	2.524	5	2.530		2.515	5
9	2.296	8	212	2.310	9					2.315	6
10	2.262	20	310	2.266	21.9	2.265	19	2.263	24	2.259	17
11	2.228	2	221					2.223	5	2.220	4
12	2.148	10	311	2.152	14.5	2.156	7	2.150	8.5		
13	2.134	4	302			2.130	3.5			2.129	5
14	2.065	8	113	2.062	3.8	2.060	10	2.060	7		
15	2.040	2	400								
16	2.000	6	203	1.999	12						
17	1.943	30	222	1.943	20.5	1.944	19	1.942	20	1.939	15
18	1.890	16	312	1.890	17.5	1.889	15	1.887	10	1.886	14
19	1.871	6	320								
20	1.841	40	213	1.840	24.5	1.841	23	1.841	20	1.834	20
21	1.806	20	321							1.803	13
22	1.780	12	410			1.788	10	1.783	10	1.778	10
23	1.754	16	402	1.753	3.5			1.754	6		
24	1.722	20	004	1.723	18	1.721	15	1.719	16	1.715	20

### Цинк-замещенный КДГАП (Zn-ГАП).

После этого по аналогичной методике были получены образцы цинкзамещенного ГАП (Zn-ГАП) с различными рассчитанными и закладываемыми в раствор концентрациями цинка 1,3,5%, и отожженные при 100<sup>0</sup>С. На рисунке 3.2 представлены дифрактограммы этих образцов (кривые 2, 3, 4). Сопоставление с беспримесным образцом КДГАП (кривая 1 на Рис. 3.2 и Таблица 3.1) показало, что все образцы цинк-замещенного ГАП являются однофазными твердыми растворами замещения на основе гидроксиапатита КДГАП.



Рис. 3.2: Дифрактограмма полученных материалов КДГАП и Zn-ГАП с рассчитанной концентрацией Zn 1,3,5%, отожженных при 100<sup>0</sup>C.

Из сопоставления дифрактограмм (Рисунок 3.2) следует, что с увеличением концентрации цинка в КДГАП происходит уширение дифракционных линий, приводящее к изменению формы наиболее интенсивных отражений (211), (112) и (300). Это может быть связано как с наличием искажений в кристаллической решетке цинк-замещенных образцов ГАП, так и с уменьшением размеров нанокристаллов.

Дальнейшие увеличение температуры отжига образцов Zn-ГAП с различной концентрацией цинка 1,3,5% до 200<sup>0</sup>С установило отсутствие вторых фаз. В таблице 3.2 представлены все наблюдаемые дифракционные линии полученных материалов.

Таблица 3.2: Межплоскостные расстояния и относительные интенсивности дифракционных линий синтезированных образцов КДГАП, Zn-ГАП, отожженных при 200<sup>0</sup>С и стандарта ГАП по данным JCPDS –ICDD.

	Гидроксиапатит		КЛГАП		1% Zn-		3% Zn-		5% Zn-		
	<u>№</u> 9	-432	ICDD	КДІ	AII	ГА	Π	ΓΑ	Π	ΓΑ	П
N⁰	d	Ι	Индекс	d	Ι	d	Ι	d	Ι	d	Ι
1	3.440	40	002	3.440	53	3.439	45	3.434	50	3.430	50
2	3.170	12	102	3.171	17	3.168	15			3.162	17
3	3.080	18	210	3.086	18	3.086	12	3.084	15	3.080	19
4	2.814	100	211	2.813	100	2.810	100	2.800	100	2.800	100
5	2.778	60	112	2.779	70	2.779	45	2.780	46	2.778	43
6	2.720	60	300	2.725	43	2.720	45	2.713	50	2.710	55
7	2.631	25	202	2.630	24.5	2.630	28	2.625	30	2.630	35
8	2.528	6	301	2.526	16	2.523	7	2.520	5	2.516	10
9	2.296	8	212	2.310	9						
10	2.262	20	310	2.266	21.9	2.264	19	2.262	15	2.261	20
11	2.228	2	221								
12	2.148	10	311	2.152	14.5	2.151	11	2.149	13	2.145	13
13	2.134	4	302								
14	2.065	8	113	2.062	3.8	2.060	10	2.059	8	2.058	10
15	2.040	2	400								
16	2.000	6	203	1.999	12	2000	5	1.999	7	1.998	7
17	1.943	30	222	1.943	20	1.944	27	1.940	28	1.942	25
18	1.890	16	312	1.890	17	1.889	13	1.885	14	1.890	14
19	1.871	6	320								
20	1.841	40	213	1.840	24	1.840	24	1.836	35	1.834	40
21	1.806	20	321								
22	1.780	12	410								
23	1.754	16	402	1.753	3			1.757	20	1.752	20
24	1.722	20	004	1.723	18	1.720	25	1.715	23	1.715	22

Следует отметить, что в рассматриваемых таблицах 3.1 и 3.2 межплоскостные расстояния для отражений (300) и (004) имеют тенденцию к уменьшению и свидетельствуют о замещении атомов кальция в образцах Zn-ГAП атомами цинка меньшего размера. Сопоставление дифрактограмм образцов Zn-ГAП на кривых 2, 3, 4 Рис. 3.3 и КДГАП (кривая 1 того же рисунка) показывает, как и в случае отжига образцов при  $100^{0}$ С, происходит уширение дифракционных

линий (211) и (112) с увеличением закладываемой концентрации цинка в гидроксиапатите. Зависимость ширины рентгенодифракционной линии гидроксиапатита от величины закладываемой концентрации металла будет более полно проанализирована ниже и приведена в таблицах 3.10 и 3.11 для всех материалов.



Рис. 3.3: Дифрактограмма полученных материалов КДГАП и Zn-ГАП с концентрацией Zn 1,3,5% отожженных при 200<sup>0</sup>С

Анализ фазового состава образцов Zn-ГAП, полученных с закладываемыми концентрациями (1,3,5 %) и отожженных при 400<sup>°</sup>C, показал, что весь набор межплоскостных расстояний относится к гидроксиапатиту кальция (Таблица 3.3). Из литературных данных известно, что для жидкофазного способа получения гидроксиапатита данная температура отжига КДГАП является верхним пределом его температурной стабильности. Увеличение температуры отжига приводит к образованию второй фазы  $\beta$ -ТКФ [41]. Однако следует принимать во внимание, что допирование металлами КДГАП может приводить к дестабилизации состава при меньших температурах отжига.

Таблица 3.3: Межплоскостные расстояния и относительные интенсивности дифракционных линий синтезированных КДГАП, Zn-ГAП, отожженных при 400<sup>0</sup>С и стандарта ГАП по данным JCPDS –ICDD.

	Гидр	окси	апатит	КДГ	АП	1%	Zn-	3%	Zn-	5%	Zn-
	<u>№</u> 9	-432	ICDD			ГА	Π	ГА	Π	ΓA	П
N⁰	d	Ι	Индекс	d	Ι	d	Ι	d	Ι	d	Ι
1	3.440	40	002	3.440	53	3.439	36	3.438	40	3.437	36.4
2	3.170	12	102	3.171	17	3.170	10.6	3.110	9	3.165	11.5
3	3.080	18	210	3.086	18	3.084	15	3.075	21.5	3.088	11.8
4	2.814	100	211	2.813	100	2.802	100	2.801	100	2.803	100
5	2.778	60	112	2.779	70			2.770	53		
6	2.720	60	300	2.725	43	2.722	63			2.724	83
7	2.631	25	202	2.630	24.5	2.623	24	2.625	20	2.626	20
8	2.528	6	301	2.526	16			2.520	5.1		
9	2.296	8	212	2.310	18						
10	2.262	20	310	2.266	21.9	2.265	16	2.263	16.2	2.262	23
11	2.228	2	221								
12	2.148	10	311	2.152	14.5	2.151	7	2.150	3.4		
13	2.134	4	302								
14	2.065	8	113	2.062	3.8	2.060	6.2	2.060	6.6	2.058	8.7
15	2.040	2	400								
16	2.000	6	203	1.999	12	1.999	6	1.999	3.2		
17	1.943	30	222	1.943	20.5	1.943	33	1.946	56	1.943	46.8
18	1.890	16	312	1.890	17.5	1.888	19	1.899	15	1.889	17.7
19	1.871	6	320								
20	1.841	40	213	1.840	24.5	1.838	39	1.840	60	1.839	48.5
21	1.806	20	321								
22	1.780	12	410								
23	1.754	16	402	1.753	3.5	1.753	14.8			1.754	16.7
24	1.722	20	004	1.723	18	1.723	17	1.722	20.5	1.721	17.7
25	1.684	4	104								
26	1.644	10	322	1.646	13	1.644	7.2			1.649	7
27	1.611	8	313	1.619	2.1						
28	1.587	4	501	1.586	1.8						
29	1.542	6	420			1.539	6.5				
30	1.530	6	331	1.532	1.9					1.533	6.5
31	1.503	10	214	1.500	2.3	1.502	7			1.498	13.6
32	1.474	12	502								
33	1.465	4	510								
34	1.452	13	304	1.450	18.5	1.449	15	1.448	13.5	1.453	14.8

Тем не менее, для образцов Zn-ГAП, полученных с закладываемой концентрацией цинка 1,3,5% (кривые 2, 3, 4 Рисунок 3.4) было установлено, что допирование цинком не приводит к понижению температурной стабильности гидроксиапатита: в Таблице 3.3 приведены межплоскостные расстояния и интенсивности образцов Zn-ГAП, отожженных при 400<sup>0</sup>C, которые соответствуют только одной фазе – твердому раствору гидроксиапатита кальция.



Рис. 3.4:. Дифрактограммы полученных материалов КДГАП и Zn-ГАП с концентрацией Zn 1,3,5% отожженных при 400<sup>0</sup>C

Уменьшение полуширины дифракционных линий всех образцов для данной концентрации цинка с повышением температуры отжига от 100<sup>0</sup>C до 400<sup>0</sup>C (дифрактограммы Рисунков 3.2-3.4) связано с увеличением размеров нанокристаллов как КДГАП, так и Zn-ГАП.

Медь-замещенные КДГАП (Си-ГАП).

На рисунке 3.5 приведены дифрактограммы образцов медь-замещенных КДГАП (Си-ГАП) с концентрациями меди Си 1,2,3% (кривые 2, 3, 4), полученных в тех же условиях, что и материалы КДГАП, Zn-ГAП и отожженных при 100<sup>0</sup>С вместе с дифрактограммой беспримесного гидроксиапатита (кривая 1).



Рис. 3.5: Дифрактограмма полученных материалов КДГАП и Си-ГАП с концентрацией Си 1,3,5% отожженных при 100<sup>0</sup>С

Результаты рентгеновской дифрактометрии показывают (Рисунок 3.5 и Таблица 3.4), что образцы Си-ГАП 1% (кривая 2) и Си-ГАП 3% (кривая 3) содержат единственную фазу гидроксиапатита кальция. В то время как в образце, полученном с большим содержанием меди Си-ГАП 5% (кривая 4) обнаруживаются наряду с линиями основной фазы ГАП две малоинтенсивные линии второй фазы  $Ca_{19}Cu_2H_2(PO_4)_{14}$  (карточка 46-0412), выделенные в таблице 3.4 курсивом и на дифрактограмме 4 Рисунка 3.5 двумя жирными точками.

Таким образом, результаты рентгенофазового анализа показывают, что жидкофазным методом не удается получить образцы с содержанием меди, превосходящим расчетную концентрацию 3% в решетке ГАП даже при минимальной температуре отжига 100<sup>0</sup>С без привлечения дополнительных способов воздействий на систему.

54

Таблица 3.4: Межплоскостные расстояния и относительные интенсивности дифракционных линий синтезированного КДГАП, Си-ГАП, отожженных при 100<sup>0</sup>С и стандарта ГАП по данным JCPDS –ICDD.

	Гидроксиапатит			КДГАП		1%Cu-		3%Cu-		5%Cu-	
	ICDI	) <u>№</u> 9-	-432			ГА	П	ГА	Π	ΓΑΠ	
N⁰	d	Ι	Индекс	d	Ι	d	Ι	d	Ι	d	Ι
1	3.440	40	002	3.440	53	3.439	57	3.438	41	3.434	40
										3.347	5
2	3.170	12	102	3.171	8.5	3.168	10.5	3.164	8	3.163	11
3	3.080	18	210	3.083	18	3.079	15	3.078	20	3.077	15
										2.910	10
4	2.814	100	211	2.813	100	2.806	100	2.800	100	2.806	100
5	2.778	60	112	2.779	70			2.776		2.775	50
6	2.720	60	300	2.725	43	2.714	47.5	2.715	50	2.710	50
7	2.631	25	202	2.630	24.5	2.630	25	2.629	22		
8	2.528	6	301	2.528	8	2.526	8.5	2.526	6.5	2.520	
9	2.296	8	212	2.310	18						
10	2.262	20	310	2.266	21.9	2.265	25	2.264	24	2.263	23
11	2.228	2	221								
12	2.148	10	311	2.145	14.5			2.144	18		
13	2.134	4	302								
14	2.065	8	113	2.062	3.8	2.069	7.5	2.067	8.5		
15	2.040	2	400			2.039	4				
16	2.000	6	203	1.999	12	1.994	10	2.000	8		
17	1.943	30	222	1.943	20.5	1.941	32.5	1.940	30	1.939	28
18	1.890	16	312	1.890	17.5	1.893	19.5	1.890	6	1.894	11
19	1.871	6	320								
20	1.841	40	213	1.840	24.5	1.839	30	1.836	30	1.834	30
21	1.806	20	321			1.804	16	1.807	15	1.806	17
22	1.780	12	410								
23	1.754	16	402	1.753	10			1.753	13	1.751	17
24	1.722	20	004	1.722	18	1.721	15	1.717	16	1.716	20

Для образцов гидроксиапатита, содержащих медь на уровне закладываемых 1, 3, 5 % и отожженных при  $200^{\circ}$ C, малоинтенсивных линий второй фазы не наблюдается. Однако существенно то, что для данных материалов полуширина рентгеновских линий оказывается даже больше чем для образцов Cu-ГАП (1,3,5 %), отожженных при  $100^{\circ}$ C. При сопоставлении дифрактограмм,

полученных от материалов Сu-ГАП и КДГАП (Рисунок 3.6) видно, что в образце Сu-ГАП 5% (кривая 4) дифракционные линии (002), (112) и (211), в сравнении с материалами КДГАП, Cu-ГАП (1%) и Cu-ГАП (3%) (кривые 1,2,3) имеют большую ширину. Поскольку линии второй фазы Ca<sub>19</sub>Cu<sub>2</sub>H<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>14</sub> являются малоинтенсивными, то за счет уширения дифракционных линий они не наблюдаются на данной дифрактограмме (кривая 4 Рисунок 3.6). Поэтому в Таблице 3.5 приведены межплоскостные расстояния и интенсивности только для гидроксиаптита кальция.



Рис. 3.6: Дифрактограммы материалов КДГАП и Си-ГАП с закладываемой концентрацией Си 1,3,5% и отожженных при 200<sup>0</sup>С.

При сравнении межплоскостных расстояний и интенсивностей таблиц 3.5 и 3.6, где приведены данные для образцов КДГАП и Си-ГАП, отожженных при разных температурах  $200^{\circ}$ C и  $400^{\circ}$ C соответственно, видно, что межплоскостные расстояния имеют тенденцию к уменьшению, как и в случае образцов Zn-ГAП (1,3,5 %), что свидетельствует об образовании твердых растворов при частичном замещении атомов кальция атомами меди меньшего размера в составе Cu-ГAП.

Таблица 3.5: Межплоскостные расстояния и относительные интенсивности дифракционных линий образцов синтезированного КДГАП, Си-ГАП, отожженных при 200<sup>0</sup>С и стандарта ГАП по данным JCPDS –ICDD.

	Гидроксиапатит			КДГАП		1%Cu-		3%Cu-		5%Cu-	
	ICDI	) <u>№</u> 9-	-432			ГА	Π	ГА	Π	ГА	Π
N⁰	d	Ι	Индекс	d	Ι	d	Ι	d	Ι	d	Ι
1	3.440	40	002	3.440	53	3.437	50	3.433	45	3.431	40
2	3.170	12	102	3.171	8	3.170	10	3.165	15	3.160	12
3	3.080	18	210	3.083	18	3.083	16	3.080	14	3.083	17
4	2.814	100	211	2.813	100	2.801	100	2.802	100	2.810	100
5	2.778	60	112	2.779	70	2.780	75	2.783	65	2.780	55
6	2.720	60	300	2.725	43	2.720	45	2.715	40	2.712	43
7	2.631	25	202	2.630	24	2.628	30	2.625	33	2.623	30
8	2.528	6	301	2.528	8	2.524	10	2.520	7	2.520	5
9	2.296	8	212	2.310	18						
10	2.262	20	310	2.266	21	2.265	20	2.262	30	2.262	25
11	2.228	2	221					2.220	5	2.220	3
12	2.148	10	311	2.145	14	2.146	15				
13	2.134	4	302								
14	2.065	8	113	2.062	4	2.064	6	2.061	11		
15	2.040	2	400								
16	2.000	6	203	1.999	12	2000	13			1.999	8
17	1.943	30	222	1.943	20	1.943	25	1.945	20	1.944	25
18	1.890	16	312	1.890	17	1.890	15	1.892	15	1.900	
19	1.871	6	320								
20	1.841	40	213	1.840	24	1.839	30	1.834	34	1.832	30
21	1.806	20	321			1.806	20	1.804	18		
22	1.780	12	410								
23	1.754	16	402	1.753	15	1.753	17	1.752	15	1.748	14
24	1.722	20	004	1.722	18	1.720	17	1.719	15	1.719	17

На рисунке 3.7 представлены дифрактограммы от образцов КДГАП и Си-ГАП, отожженных при максимальной температуре  $400^{\circ}$ С. Результаты рентгеновской дифрактометрии, представленные в Таблице 3.6 устанавливают образование второй фазы Ca<sub>19</sub>Cu<sub>2</sub>H<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>14</sub> (карточка JCPDS ICDD 46-0412) в образцах с закладываемой концентрацией меди 3 и 5%. Линии второй фазы отмечены в Таблице 3.6 жирным курсивом. Интенсивность дифракционных линий второй фазы для образцов Сu-ГАП становится сопоставима с линиями КДГАП, что свидетельствует об увеличении доли второй фазы в образце Cu-ГАП 5% с увеличением температуры отжига. Более того, при этой температуре отжига вторая фаза появляется и в образце Cu-ГАП 3%, чего не наблюдалось при минимальной температуре отжига 100<sup>0</sup>C.



Рис. 3.7: Дифрактограммы материалов КДГАП и Си-ГАП с закладываемой концентрацией Си 1,3,5% и отожженных при 400<sup>0</sup>С.

Следует отметить, что для образцов Zn-ГAП не наблюдалось присутствия вторых фаз даже при максимальных закладываемых концентрациях (5%). Такое различие в поведении Me-ГAП при замещении атомов кальция в решетке ГAП разными металлами Zn и Cu может объясняться существенным различием их электронного строения. Электронное строение последних оболочек атомов меди Cu  $3d^{10}4s^1$  позволяет проявлять им как двухвалентное состояние в гексагональной фазе твердого раствора Ca<sub>10-x-z</sub>Cu<sub>z</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>, так и одновалентное состояние в другой фазе Ca<sub>19</sub>Cu<sub>2</sub>H<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>14</sub>. В то время как атомы цинка не склонны проявлять переменную валентность и при замещении двухвалентного атома магния остаются двухвалентными. Поэтому образцы гидроксиапатита с содержанием цинк при закладываемых концентрациях 1, 3, 5 % остаются однофазными твердыми растворами и не претерпевают фазовых превращений при увеличении температуры отжига.

Таблица 3.6: Межплоскостные расстояния и относительные интенсивности дифракционных линий синтезированного КДГАП, Си-ГАП, отожженных при 400<sup>0</sup>С и стандарта ГАП по данным JCPDS –ICDD.

Гид	Гидроксиапатит ICDD		КГАП				3%Си/ГАП		<b>5%Си/ГАП</b>		
	N₀	9-432				1%Cu	/ГАП				
N⁰	d	Ι	Индекс	d	Ι	d	Ι	d	Ι	d	Ι
1	3.440	40	002	3.440	50	3.439	57	3.438	40	3.436	45
								<i>3.3497</i>	6	3.3494	12
2	3.170	12	102	3.171	17	3.168	10	3.165	11	3.164	10
3	3.080	18	210	3.083	18	3.079	15			3.078	14
								2.911	11	2.909	39
4	2.814	100	211	2.813	100	2.806	100	2.807	100	2.806	100
5	2.778	60	112	2.779	70			2.780	55	2.780	55
6	2.720	60	300	2.725	43	2.724	47	2.723		2.718	45
7	2.631	25	202	2.630	24.5	2.630	35	2.627	20	2.625	15
8	2.528	6	301	2.528	16	2.526	8			2.522	5
9	2.296	8	212	2.310	18			2.313	7	2.312	9
10	2.262	20	310	2.266	21	2.266	25	2.263	18	2.262	16
11	2.228	2	221							2.220	4
12	2.148	10	311	2.145	14						
13	2.134	4	302					2.133	5		
14	2.065	8	113	2.062	4	2.069	7			2.067	6
15	2.040	2	400			2.039	4				
16	2.000	6	203	1.999	12	1.994	10	1.993	4	1.999	4
17	1.943	30	222	1.943	20	1.942	32	1.941	26	1.943	27
18	1.890	16	312	1.890	17	1.893	19	1.895	14	1.894	18
19	1.871	6	320								
20	1.841	40	213	1.840	34	1.839	30	1.838	46	1.837	35
21	1.806	20	321			1.804	16				
22	1.780	12	410								
23	1.754	16	402	1.753	13			1.751	15	1.752	12
24	1.722	20	004	1.722	18	1.721	15	1.719	18	1.717	15

Магний-замещенные ГАП (Mg-ГАП).

Магний-замещенные образцы ГАП (Mg -ГАП) с различными рассчитанными и закладываемыми в раствор концентрациями цинка 1,3,5% были получены по той же жидкофазной методике, что и предыдущие образцы Zn-ГАП и Cu-ГАП.

На рисунках 3.8-3.10 приведены дифрактограммы образцов магнийзамещенных ГАП (Mg-ГАП) с концентрациями магния 1,3,5% (кривые 2, 3, 4) и беспримесного КДГАП (кривая 1), полученных в тех же условиях, что и материалы Zn-ГАП и Cu-ГАП и отожженных при 100°C, 200°C и 400°C.

Следует отметить, что на всех полученных дифрактограммах (рисунки 3.8-3.10) присутствуют только дифракционные линии, относимые к гидроксиапатиту. Кроме того, на всех дифрактограммах образцов Mg-ГАП видно, что при увеличении закладываемой концентрации от 1 до 5 % возрастает ширина дифракционных линий, свидетельствующая, как и в случае Zn и Cu ГАП, с одной стороны, об уменьшении размеров нанокристаллов, а с другой, о наличии искажений в решетке ГАП в результате замещения атомов кальция атомами магния меньшего размера.



Рис. 3.8: Дифрактограмма полученных материалов КДГАП и Мg-ГАП с концентрацией Mg 1,3,5% отожженных при 100<sup>0</sup>C.

В таблице 3.7 приведены значения межплоскостных расстояний и интенсивностей для образцов Mg-ГАП (1,3,5 %), отожженных при 100<sup>0</sup>C. При анализе значений d было установлено, что при возрастании закладываемой концентрации Mg в ГАП, как и для образцов Zn-ГAП, межплоскостные расстояния уменьшаются.

Таблица 3.7: Межплоскостные расстояния и относительные интенсивности дифракционных линий синтезированных образцов КДГАП, Mg-ГАП, отожженных при 100<sup>0</sup>C, и стандарта ГАП по данным JCPDS –ICDD.

	Гидроксиапатит		КДГАП		1% Mg-		3%Mg-		5% Mg-		
	<u>№</u> 9	-432	ICDD			ГА	Π	ΓΑ	Π	ΓΑ	Л
N⁰	d	Ι	Индекс	d	Ι	d	Ι	d	Ι	d	Ι
1	3.440	40	002	3.440	53	3.437	55	3.435	58	3.425	47
2	3.170	12	102	3.171	17	3.166	10	3.164	10	3.160	10
3	3.080	18	210	3.082	18	3.075	12	3.074	15	3.073	12
4	2.814	100	211	2.813	100	2.802	100	2.812	100	2.809	100
5	2.778	60	112	2.779	65	2.778	53	2.780	55	2.779	60
6	2.720	60	300	2.725	43	2.721	40	2.721	35	2.715	40
7	2.631	25	202	2.630	24	2.627	20	2.624	20	2.621	20
8	2.528	6	301	2.526	16	2.520	8	2.510	8	2.515	11
9	2.296	8	212	2.310	9			2.310		2.314	7
10	2.262	20	310	2.266	21.9	2.265	20	2.265	19	2.264	18
11	2.228	2	221			2.220	5	2.229	3	2.220	4
12	2.148	10	311	2.152	14	2.148	10			2.155	13
13	2.134	4	302								
14	2.065	8	113	2.062	3.8	2.058	7	2.057	8	2.060	12
15	2.040	2	400								
16	2.000	6	203	1.999	12	1.994	6	2000	3	1.995	5
17	1.943	30	222	1.943	20	1.940	30	1.943	23	1.940	25
18	1.890	16	312	1.890	17	1.889	14	1.898	20	1.886	15
19	1.871	6	320								
20	1.841	40	213	1.840	50	1.836	43	1.840	30	1.833	50
21	1.806	20	321			1.807	17			1.807	15
22	1.780	12	410			1.782	10	1.780	4	1.773	
23	1.754	16	402	1.753	4	1.750	8	1.747	2	1.741	13
24	1.722	20	004	1.723	18	1.719	18	1.717	13	1.714	27

61

На рисунке 3.9 представлены дифрактограммы Mg-ГАП, отожженных при 200<sup>0</sup>С. При сопоставлении с образцом КДГАП на данных дифрактограммах (кривые 2,3,4) не обнаруживается никаких линий сторонних фаз (Таблица 3.8), дальнейшее повышение температуры отжига до 400<sup>0</sup>С включительно также не приводит к изменению фазового состава полученных материалов Mg-ГАП (Рисунок 3.10).



Рис. 3.9: Дифрактограмма полученных материалов КДГАП и Мg-ГАП с концентрацией Mg 1,3,5% отожженных при 200<sup>0</sup>С.

В таблицах 3.8 и 3.9 указаны значения межплоскостных расстояний и интенсивностей для образцов Mg-ГАП (1,3,5 %), отожженных при 200<sup>о</sup>С и 400<sup>о</sup>С. При сравнительном анализе данных таблиц и дифрактограмм (Рисунки 3.9 и 3.10) было установлено, что при увеличении закладываемой концентрации Mg происходит уменьшение межплоскостных расстояний, а при увеличении температуры отжига образцов возрастает интенсивность рентгеновских линий и уменьшается их полуширина (Рисунок 3.10). Наблюдаемая зависимость

уменьшения межплоскостных расстояний, характерная и для образцов Zn-ГAП и Cu-ГAП, указывает на образование твердых растворов замещения и для Mg-ГAП, где атомы кальция замещены атомами магния меньших размеров.

Таблица 3.8: Межплоскостные расстояния и относительные интенсивности дифракционных линий синтезированных образцов КДГАП, Mg-ГАП, отожженных при 200<sup>0</sup>C, и стандарта ГАП по данным JCPDS –ICDD.

	Гидроксиапатит		КДГАП		1% Mg-		3%Mg-		5% Mg-		
	N <u>∘</u> 9	-432 ]	ICDD			ГА	Π	ΓΑ	Π	ΓΑ	Л
N⁰	d	Ι	Индекс	d	Ι	d	Ι	d	Ι	d	Ι
1	3.440	40	002	3.440	53	3.437	48	3.434	50	3.428	55
2	3.170	12	102	3.171	17	3.166	16	3.163	16	3.159	12
3	3.080	18	210	3.082	18	3.080	17	3.078	15	3.075	13
4	2.814	100	211	2.813	100	2.806	100	2.800	100	2.803	100
5	2.778	60	112	2.779	65	2.780	60	2.777	55	2.778	45
6	2.720	60	300	2.725	43	2.720	50	2.717	50		
7	2.631	25	202	2.630	24	2.630	30	2.625	35	2.623	30
8	2.528	6	301	2.526	16	2.523	20	2.515	25	2.520	23
9	2.296	8	212	2.310	9						
10	2.262	20	310	2.266	22	2.265	25	2.262	27	2.260	25
11	2.228	2	221								
12	2.148	10	311	2.152	14	2.152	10	2.149	9	2.147	8
13	2.134	4	302								
14	2.065	8	113	2.062	4	2.059	7	2.060	8	2.061	7
15	2.040	2	400								
16	2.000	6	203	1.999	12	2000	14			1.999	16
17	1.943	30	222	1.943	20	1.943	25	1.942	27	1.940	25
18	1.890	16	312	1.890	17	1.889	15	1.884	18	1.883	20
19	1.871	6	320								
20	1.841	40	213	1.840	45	1.839	30	1.837	34	1.834	50
21	1.806	20	321							1.800	15
22	1.780	12	410								
23	1.754	16	402	1.753	20	1.754	17	1.753	16	1.754	16
24	1.722	20	004	1.723	18	1.720	16	1.717	18	1.715	20

Особенностью магний-замещенных ГАП дифрактограмм полученных С закладываемыми концентрациями 1, 3, 5 % и отожженных при 400°С (Рисунок 3.10) наличие большего числа рентгенодифракционных линий, является относимых к гидроксиапатиту, а также разделение перекрывающихся линий (112), (211) и (300), что свидетельствует о значительном увеличении размеров нанокристаллов в процессе отжига. Как было показано в работах [124, 125] увеличение температуры отжига до 400°C приводит к возрастанию размеров нанокристаллов в среднем в 1,5 раза. Наши результаты подтверждают данную закономерность.



Рис. 3.10: Дифрактограмма полученных материалов КДГАП и Mg-ГАП с концентрацией Mg 1,3,5% отожженных при 400<sup>0</sup>C.

Приведенные дифрактограммы Рисунка 3.10 и сопоставление с образцами базы данных представленные в Таблице 3.9, позволяют сделать заключение, что включение атомов Mg с различной концентрацией в кристаллическую решетку гидроксиапатита на позиции Ca с образованием твердого раствора замещения не

приводит к значительному уменьшению температурной стабильности по сравнению с образцами КДГАП.

Таблица 3.9: Межплоскостные расстояния и относительные интенсивности дифракционных линий синтезированных образцов КДГАП, Mg-ГАП, отожженных при 200<sup>0</sup>C, и стандарта ГАП по данным JCPDS –ICDD.

Ги	Гидроксиапатит ICDD		КДГАП		1%Mg-		3%Mg-		5%Mg-		
	N <u>∘</u>	9-432				ГАП		ГАП	_	ГАП	
N⁰	d	Ι	Инлекс	d	Ι	d	Ι	d	Ι	d	Ι
7	3.440	40	002	3.440	53	3.438	36	3.436	35	3.434	40
8	3.170	12	102	3.171	17	3.170	17	3.168	11	3.170	11
9	3.080	18	210	3.082	18	3.081	19	3.079	22	3.078	25
10	2.814	100	211	2.813	100	2.805	100	2.812	100	2.811	100
11	2.778	60	112	2.779	70	2.779	53	2.780	55	2.782	65
12	2.720	60	300	2.725	43	2.720	64	2.722	64	2.721	40
13	2.631	25	202	2.630	24.5	2.629	19	2.630	20.5	2.630	23
14	2.528	6	301	2.526	16	2.530	14	2.530	10		
15	2.296	8	212	2.310	18			2.300	7		
16	2.262	20	310	2.266	21.9	2.265	15	2.264	15	2.263	17
17	2.228	2	221								
18	2.148	10	311	2.150	14.5	2.150	16	2.146	15	2.145	11
19	2.134	4	302								
20	2.065	8	113	2.062	7.5	2.060	7.5	2.062	9	2.063	9
21	2.040	2	400								
22	2.000	6	203	2.000	6	2.000	7	1.997	5	1.998	5.5
23	1.943	30	222	1.943	20.5	1.943	29	1.942	25	1.941	33
24	1.890	16	312	1.890	17.5	1.889	20	1.890	18	1.888	21
25	1.871	6	320								
26	1.841	40	213	1.840	24.5	1.839	33	1.838	30	1.837	33
27	1.806	20	321					1.803	18		
28	1.780	12	410								
29	1.754	16	402	1.753	3.5	1.753	16	1.752	15	1.752	18
30	1.722	20	004	1.722	18	1.720	19	1.718	17	1.717	20
31	1.684	4	104					1.686	3.5	1.686	3
32	1.644	10	322	1.646	13	1.642	9	1.646	7.5	1.643	9
33	1.611	8	313	1.619	8.5	1.612	8	1.612	7.5	1.611	10
34	1.587	4	501	1.586	1.8						
35	1.542	6	420					1.540	8	1.538	10
36	1.530	6	331	1.532	1.9	1.533	8				
37	1.503	10	214	1.500	9.5	1.501	9			1.500	
38	1.474	12	502			1.476	10	1.475	16	1.472	11.5
39	1.465	4	510								
40	1.452	13	304	1.452	18.5	1.451	14	1.450	11.5	1.450	14

### 3.1.1 Определение параметров элементарной ячейки и размеров нанокристаллов образцов КДГАП и Ме-ГАП

При получении образцов гидроксиапатита немаловажным является как размер глобул порошка, так и размер нанокристаллов, составляющих частицы глобул. Из литературы известно, что апатиты костной ткани человека состоят из нанокристаллов размерами 5-20 нм. Поэтому при получении любых образцов гидроксиапатита для медицинских целей необходимо изучение структурных единиц, составляющих материал.

Параметры кристаллической решетки для всех полученных образцов гидроксиапатита были определены в соответствии с квадратичной формулой для гексагональной сингонии (2.3 Глава 2) по межплоскостным расстояниям d с индексами (310) для параметра *a* и индексами (002) для параметра *c* и приведены в Таблице 3.10.

Образец	а (нм)	с (нм)	V(нм) <sup>3</sup>
КДГАП	0.9434	0.6880	0.5313
1% Zn-ГАП	0.9429	0.6878	0.5295
3% Zn-ГАП	0.9416	0.6874	0.5278
5% Zn-ГАП	0.9404	0.6868	0.5260
1% Си-ГАП	0.9434	0.6878	0.5301
3% Си-ГАП	0.9425	0.6876	0.5289
5% Си-ГАП	0.9421	0.6868	0.5279
1% Mg-ГАП	0.9429	0.6874	0.5292
3% Mg-ГАП	0.9429	0.6870	0.5289
5% Mg-ГАП	0.9425	0.6850	0.5269

Таблица 3.10 Параметры и объем элементарной ячейки образцов КДГАП и Ме-ГАП

Расчеты показали, что параметры a = 0.9434(нм) и c = 0.6880(нм) беспримесной фазы гидроксиапатита достаточно хорошо совпадают с параметрами образца международной базы данных (ICDD №09-0432: a = 0.9418 нм, c = 0.6884 нм). В то время как частичное замещение атомов кальция

меньшими по размерам атомами металлов приводит к некоторому уменьшению параметров решетки и объема элементарной ячейки в допированных образцах КДГАП (Таблица 2). Подобный эффект был отмечен и в работах [44-48].

Оценку размеров кристаллитов полученных образцов производили в соответствии с формулой (2.2 Глава 2), сравнивая полуширину дифракционной линии (002) образца с полушириной линии (111) поликристаллического кремния в качестве стандарта. В таблице 3 приведены измеренные значения полуширин дифракционной линии (002) и рассчитанные размеры нанокристаллов всех полученных образцов.

Образец	(002) FWHM	(002) FWHM	Размер кристаллов
КДГАП	0.388	0.00676	54
1% Zn-ГАП	0.410	0.00715	49
3% Zn-ГАП	0.550	0.00959	30
5% Zn-ГАП	0.640	0.01116	24
1% Си-ГАП	0.400	0.00697	52
<b>3%</b> Си-ГАП	0.410	0.00715	51
5% Cu-ГАП	0.404	0.00704	50
1% Mg-ГАП	0.400	0.00697	51
3% Mg-ГАП	0.430	0.00715	49
5% Mg-ГАП	0.460	0.00802	40

Таблица 3.11: Полуширина линии (002) и размеры кристаллитов КДГАП и Ме-ГАП.

Полученные оценки размеров кристаллитов показывают, что методом осаждения из раствора мы получили беспримесный нанокристаллический гидроксиапатит с размерами нанокристаллов ~50 нм, сравнимыми с размерами нанокристаллов, полученными аналогичными методами в других работах [72-79]. Сравнение размеров кристаллитов беспримесного гидроксиапатита с допированными образцами показывает (Таблица 3.11), что введение металлов в кристаллическую решетку приводит к некоторому уменьшению размеров нанокристаллов в допированных металлами образцах, особенно заметному в случае допирования цинком.

### 3.2 Рентгеноспектральный микроанализ образцов КДГАП и Ме-ГАП.

В ходе выполнения поставленных перед нами задач в гидроксиапатит кальция были введены атомы металлов цинка, меди и магния на процентном уровне, приблизительно равном содержанию данных элементов в костной ткани. Для беспримесного гидроксиапатита  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  стехиометрическое соотношение элементов Ca/P = 1.67, хотя в естественных структурах костной ткани это соотношение может изменяться в пределах Ca/P от 1.3 до 2.1 [1]. По отношению кальция к фосфору можно косвенно судить о таких свойствах ГАП как температурная и химическая стабильность и растворимость.

Контроль за концентрацией элементов осуществлялся нами методом РСМА Результаты РСМА образцов КДГАП и Ме-ГАП с максимальным содержанием металлов 3 и 5 % представлены в Таблице 3.12. В последней строке Таблицы 3.12 Приведены значения соотношения элементов кальция и фосфора в образцах, характеризующие отклонение от стехиометрического значения Са/Р, равного 1,67.

Таблица 3.12. Концентрации элементов в ат. % в образцах КДГАП и Ме-ГАП, полученных с закладываемыми концентрациями металлов 3 и 5 %, и значения соотношения элементов кальция и фосфора Са/Р.

El	КДГАП	Zn-ГАП	Cu-	Mg-	Zn-	Cu-	Mg-
Ca	24.2	24.1	22.6	23.8	22.0	21.3	21.5
Р	16.9	16.5	18.1	17.4	16.6	17.9	15.7
0	58.9	58.3	59.1	56.2	58.1	60.1	60.7
Zn		1.1			2.3		
Cu			0.2			0.7	
Mg				1.6			3.1
Ca/P	1.43	1,46	1.25	1.37	1,33	1.19	1.37

Из результатов РСМА следует, что в беспримесном образце гидроксиапатита отношение Са/Р, равное 1,43 существенно ниже стехиометрического (1,67), что подтверждает получение нами кальций-дефицитного гидроксиапатита КДГАП.

Кроме того, эти данные свидетельствуют о том, что содержание металлов Zn, Cu и Mg в образцах Ме-ГАП меньше закладываемых расчетных данных при их синтезе и обозначение образцов 1,2,3% Zn-ГAП, Cu-ГAП и Mg-ГAП является несколько условным.

### 3.3. Результаты ИК-спектроскопии образцов КДГАП и Ме-ГАП.

Для установления возможных изменений в связях между элементами катионной и анионной подрешеток КДГАП и Ме-ГАП были получены ИК-спектры всех полученных в работе образцов (Рисунки 3.13-3.19).

Таблица 3.13 Инфракрасные моды колебаний КДГАП, отожженных при 100<sup>0</sup>С, 400<sup>0</sup>С и литературные данные [41, 110].

	Моды колебаний v см <sup>-1</sup>										
	$PO_4^{3-}$ (n <sup>4</sup> )	$PO_4^{3-}$ (n <sup>4</sup> )	OH	P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> 4-	$\frac{\text{CO}_3^{2-}}{\text{HPO}_4^{2-}}$	$PO_4^{3-}$ (n <sup>1</sup> )	$PO_4^{3-}$ (n <sup>3</sup> )	$PO_4^{3-}$ (n <sup>3</sup> )	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	$CO_{3}^{2}$	OH
КДГАП 100 <sup>0</sup> С	568	599	627	-	880	960	1019	1087	1426	1451	3570
КДГАП 400 <sup>0</sup> С	564	605	626	726	877	965	1024	1095			3573
КДГАП [1]	565	602	-	725	875	962	1032	1093			3570
ГАП [2]	565	602	630	-	-	964	1041	1095			3570
КГАП [71]	574	601	631	-	875	962	1040	1090	1410	1450	3572

Идентификация мод колебаний ИК-спектров исследуемых образцов производилась с использованием литературных данных [12,21], в соответствии с которыми было установлено, что в спектрах исследуемых материалов присутствуют моды колебаний, характерные для ГАП. Значения мод колебаний, присутствующих в исследуемых образцах, вместе с литературными данными представлены в таблицах 3.13 - 3.15. Полученные результаты показывают, что две высокоинтенсивные группы мод в области 1090-960 см<sup>-1</sup> и 600-560 относятся к

комплексу  $PO_4^{3-}$ . Моды колебаний, наблюдаемые при 3572 и 630 см<sup>-1</sup>, соответствуют группе OH<sup>-</sup>. Кроме того, в спектрах всех образцов обнаруживаются малоинтенсивные моды в области 880 и 725 см<sup>-1</sup>, относящиеся к группам HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> и  $P_2O_7^{4-}$ . Последний факт подтверждает природу кальций-дефицитного гидроксиапатита во всех полученных образцах беспримесного КДГАП. Следует отметить, что происхождение моды HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> связано с методом получения образцов, в то время как группа  $P_2O_7^{4-}$  образуется в результате отжига КДГАП в соответствии с реакцией [41]:

$$HPO_4^{2-} \rightarrow P_2O_7^{4-} + H_2O \tag{4}$$

На рисунке 3.13 представлены ИК-спектры кальций-дефицитного гидроксиапатита, отожженного при 100°С и 400°С.



Рис. 3.13: ИК-спектры полученных материалов КДГАП, отожженных при  $100^{0}$ С и  $400^{0}$ С

При анализе ИК-спектров (Рисунок 3.13) видно, что материал КДГАП, отожженный при  $100^{0}$ С, наряду с самыми интенсивными модами PO<sub>4</sub><sup>2-</sup> содержит моды колебаний структурно не связанной воды в области 3400 и 1640 см<sup>-1.</sup>

Помимо этого, особенностью спектра является наличие мод при 1450 и 1425 см<sup>-1</sup>, а также моды 870 см<sup>-1</sup>. При анализе литературы в Главе 1 отмечалось, что при получении гидроксиапатита на воздухе в структуру ГАП включаются карбонат ионы  $CO_3^{2-}$ , моды колебаний которого, в зависимости от расположения в структуре ГАП, занимают область 1420-1540 см<sup>-1</sup>[126, 127]. Установленные нами малоинтенсивные моды колебаний при 1450 и 1425 см<sup>-1</sup> относятся к В-типу замещения в структуре ГАП, когда группа  $CO_3^{2-}$  замещает группу  $PO_4^{2-}$ . Следует отметить, что в ИК-спектре образца, отожженного при 400<sup>0</sup>С интенсивность мод  $CO_3^{2-}$  снижается, свидетельствуя выходе  $CO_3$  из состава ГАП при отжиге в виде  $CO_2$ . В то же время известно, что в гидроксиапатите, получаемом заявленным методом, мода при 870 см<sup>-1</sup> относится к группе  $HPO_4^{2-}$ .



Рис. 3.14: ИК-спектры полученных материалов КДГАП и Zn-ГАП с концентрацией Zn 1,3,5% отожженных при 100<sup>0</sup>C

В спектрах полученных материалов с закладываемой концентрацией цинка Zn 1,3,5 % присутствуют все моды колебаний, которые характерны для КДГАП. Особенностями ИК-спектров образцов Zn-ГАП являются малоинтенсивные моды в области 880 и 725 см<sup>-1</sup>, относящиеся к группам  $HPO_4^{2-}$  и  $P_2O_7^{4-}$ . Следует отметить, что по мере возрастания закладываемой концентрации Zn от 1 до 5 % интенсивность данной моды колебаний снижается. Кроме того в спектрах образцов отожженных при  $100^{\circ}$ C наличествуют моды колебаний от неструктурной связанной воды и также присутствуют малоинтенсивные моды от карбонат иона  $CO_3^{2-}$  в области 1450 и 1425 см<sup>-1</sup>.



Рис. 3.15: ИК-спектры полученных материалов КДГАП и Zn-ГАП с концентрацией Zn 1,3,5% отожженных при 400<sup>0</sup>C

На рисунке 3.15 представлены спектры Zn-ГAП образцов с теми же концентрациями 1,3,5 %, отожженных при  $400^{\circ}$ C. Следует отметить, что в этих спектрах отсутствуют моды колебаний не только испарившейся структурно не связанной воды H<sub>2</sub>O, но и моды карбонат иона лишь угадываются на своем месте.


Рис. 3.16: ИК-спектры полученных материалов КДГАП и КДГАП Си-ГАП с концентрацией Си 1,3,5% отожженных при 100<sup>0</sup>С

На рисунках 3,16 и 3.17 приведены спектры от образцов гидроксиапатита полученных с закладываемой концентрацией меди 1,3,5 % и отожженных при 100<sup>0</sup>C и 400<sup>0</sup>C соответственно. При анализе данных спектров было установлено, что в спектрах материалов полученных с закладываемым содержанием меди 1 и 3 % и отожженных при 100<sup>0</sup>C присутствуют те же моды что и в КДГАП.

В спектрах образцов Сu-ГAП, отожженных при 400<sup>0</sup>С (Рисунок 3.17) моды второй фазы намечаются во всех образцах, что указывает на то, что включение меди в структуру гидроксиапатита снижает температурную стабильность гидроксиапатита.

73



Рис. 3.17: ИК-спектры полученных материалов КДГАП и Си-ГАП с концентрацией Си 1,3,5% отожженных при 400<sup>0</sup>С

На рисунке 3.18 показаны ИК-спектры от образцов гидроксиапатита с замещением атомов кальция атомами магния на уровне закладываемых 1,3,5 % и отожженных при  $100^{\circ}$ C. На этих ИК-спектрах, также как и в спектрах образцов Zn-ГAП и Cu-ГAП, обнаруживаются моды карбонат аниона, включенного в структуру ГAП на место группы PO<sub>4</sub><sup>2</sup>. В то же время в данных материалах присутствует мода HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> при 880 см<sup>-1</sup>, также наблюдавшаяся в спектрах остальных материалов.

Отжиг образцов (Рисунок 3.19) с закладываемыми концентрациями магния 1, 3, 5 % показал присутствие в спектрах Mg-ГАП мод, соответствующих кальцийдефицитному гидроксиаптиту. В спектрах данных материалов присутствует мода  $HPO_4^{2-}$  наряду с модой  $P_2O_7^{4-}$ .

Идентификация мод колебаний ИК-спектров исследуемых образцов производилась с использованием литературных данных [41, 110, 127], в соответствии с которыми было установлено, что в спектрах исследуемых



Рис. 3.18: ИК-спектры полученных материалов КДГАП и Мg-ГАП с концентрацией Mg 1,3,5% отожженных при 100<sup>0</sup>C



Рис. 3.19: ИК-спектры полученных материалов КДГАП и Мg-ГАП с концентрацией Mg 1,3,5% отожженных при 400<sup>0</sup>С

материалов присутствуют моды колебаний, характерные для ГАП. Значения колебаний. присутствующих В исследуемых мод образцах, вместе с литературными данными представлены в таблицах 3.14 и 3.15. Полученные результаты показывают, что две высокоинтенсивные группы мод в области 1090-960 см<sup>-1</sup> и 600-560 относятся к комплексу PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>. Моды колебаний, наблюдаемые при 3572 и 630 см<sup>-1</sup>, соответствуют группе ОН<sup>-</sup>. Кроме того, в спектрах всех образцов обнаруживаются малоинтенсивные моды в области 880 и 725 см<sup>-1</sup>, относящиеся к группам HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> и P<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>4-</sup>. Последний факт подтверждает природу кальций-дефицитного гидроксиапатита во всех полученных образцах как беспримесного КДГАП, так и Ме-ГАП. Также обращает на себя внимание факт, что вне зависимости от допирования КДГАП металлами относительная интенсивность мод CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> оставалась практически постоянной.

Таблица 3.14. Инфракрасные моды колебаний КДГАП и Ме-ГАП, отожженных при 100<sup>0</sup>С литературные данные [41, 110].

	Колебательные частоты v см											
Моды колебаний	КД- ГАП	1% Zn- ГАП	3% Zn- ГАП	5% Zn- ГАП	1% Си- ГАП	3% Си- ГАП	5% Си- ГАП	1% Мg- ГАП	3% Mg- ГАП	5% Mg- ГАП	КДГ АП [1]	ГАП [2]
$PO_4^{3-}(n^4)$	568	562	560	559	560	561	562	560	561	560	565	565
$PO_4^{3-}(n^4)$	599	600	601	600	599	600	599	600	599	602	602	602
OH	627	629	626	629	625	629	625	632	631	630	-	630
P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> <sup>4-</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	725	-
CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	880	871	872	872	869	872	871	873	871	872	875	-
$PO_4^{3-}(n^1)$	960	963	960	960	960	958	962	960	963	960	962	964
$PO_4^{3-}(n^3)$	1019	1020	1020	1022	1016	1020	1021	1025	1020	1023	1032	1041
$PO_4^{3-}(n^3)$	1087	1095	1092	1093	1090	1093	1097	1094	1096	1092	1093	1095
CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	1426	1427	1425	1429	1424	1426	1427	1425	1428	1430		
CO3 <sup>2-</sup>	1451	1449	1448	1454	1451	1455	1452	1451	1452	1454		
OH	3570	3575	3570	3570	3574	3566	3571	3525	3569	3573	3570	3570

Таблица 3.15. Инфракрасные моды колебаний КДГАП и Ме-ГАП, отожженных при 400<sup>0</sup>С литературные данные [41, 110].

	Колебательные частоты v см											
Моды колебаний	КД- ГАП	1% Zn- ГАП	3% Zn- ГАП	5% Zn- ГАП	1% Си- ГАП	3% Си- ГАП	5% Си- ГАП	1% Мg- ГАП	3% Mg- ГАП	5% Mg- ГАП	КДГ АП [1]	ГАП [2]
$PO_4^{3-}(n^4)$	564	565	564	564	563	564	565	564	564	563	565	565
$PO_4^{3-}(n^4)$	605	601	600	600	601	600	603	600	600	601	602	602
OH	626	628	632	632	628	631	632	632	632	628	-	630
P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> <sup>4-</sup>	726	728	726	729	724	726	728	730	727	724	725	-
CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	877	875	879	-880	879	878	875	879	-880	879	875	-
$PO_4^{3-}(n^1)$	965	965	969	965	965	969	965	965	969	965	962	964
$PO_4^{3-}(n^3)$	1024	1024	1024	1020	1024	1024	1020	1024	1024	1020	1032	1041
$PO_4^{3-}(n^3)$	1095	1095	1090	1092	1095	1090	1092	1095	1090	1092	1093	1095
OH	3573	3575	3578	3567	3575	3578	3567	3575	3578	3567	3570	3570

Это обстоятельство может быть связано с недостаточно высокой температурной стабильностью полученных образцов КДГАП и Ме-ГАП и необходимостью привлечения дополнительных методик обработки для ее повышения.

## 3.4. Морфология образцов по данным РЭМ.

Особенности морфологии беспримесных и металл-замещенных кальций-дефицитных образцов гидроксиапатита исследовались методом РЭМ. Результаты представлены на рисунке 3.20-3.22. Выбранные микрофотографии для образцов КДГАП, Zn, Cu-ГАП являются типичными изображениями данных материалов. Далее из-за полного совпадения изображений для двух систем Zn-ГАП и Mg-ГАП на рисунках приведены только микрофотографии для Zn-ГАП. Проведенный анализ РЭМ изображений приводит к заключению, что образцы

обнаруживают схожую морфологическую организацию. При увеличении в 900 раз во всех образцах наблюдается наличие крупных глобул различных размеров. В беспримесном образце КДГАП размер агломератов варьируется в наиболее широких пределах от 1 до 40 мкм (рисунок 3.20, а). При увеличении до х11000 (рисунок 3.20, г), обнаруживается сложное строение агломератов, которые в соответствии с данными рентгенофазового анализа, состоят из множества нанокристаллов со средними размерами ~50нм.



Рис. 3.20: Микрофотографии РЭМ образца КДГАП при увеличении а) х900 г) х11000

Морфология, подобная КДГАП, наблюдается и в образцах Zn-ГAП и Mg-ГAП. Это означает, что для выбранных материалов внесение атомов металлов цинка и магния в кристаллическую решетку ГАП не изменяет морфологию материалов Zn и Mg-ГAП по сравнению с КДГАП.



Рис.3.21: Микрофотографии РЭМ образца Zn-ГАП (3%) при увеличении б) х900 д) х11000

Сопоставление РЭМ изображений для КДГАП, Zn-ГAП и Cu-ГAП установило, что для образцов Cu-ГAП размер агломератов (при увеличении в х900 раз) уменьшается в среднем до 20 мкм (рисунок 6, в, е), в то время как увеличение до x11 000 обнаруживает морфологию, схожую с образцами предыдущих систем.



Рис.3.21: Микрофотографии РЭМ образца Си-ГАП (3%) при увеличении в) х900 е) х11000

79

### 3.5 Обсуждение и выводы по главе

Результаты анализа методом рентгеновской дифрактометрии полученных в данной работе образцов КДГАП и Ме-ГАП показывают возможность получения по жидкофазной методике образцов нанокристаллических образцов кальций дефицитного и металлзамещенного гидроксиапатита.

По данным РД, нанокристаллы образцов КДГАП имеют средние размеры ~ 50 нм. С увеличением концентрации металлов Zn,Cu,Mg в структуре гидроксиапатита размер нанокристаллов твердых растворов Ме-КДГАП, как и объем и параметры элементарной ячейки уменьшается.

Методом ИК-спектроскопии установлено, что полученные образцы КДГАП и Ме-ГАП содержат группы  $\text{CO}_3^{2^-}$  и  $\text{HPO}_4^{2^-}$  которые замещают группу  $\text{PO}_4^{2^-}$ .

Исследования термической стабильности полученных образцов методами РСМА и ИК-спектроскопии показывают, что образцы Zn-ГAП и Mg-ГAП являются стабильными до 400°С для всех полученных контраций Zn и Mg.

В образцах системы Cu -ГАП при замещении атомов кальция атомами меди на уровне закладываемых 5% характерно образование второй фазы, интенсивность дифракционных линий которой возрастает с увеличением температуры отжига.

Исследования методом РСМА позволяют установить, что все полученные материалы являются кальций-дефицитными гидроксиапатитами.

При включении атомов Ме в структуру КДГАП материалы Ме-ГАП остаются кальций-дефицитными и соотношение Са/Р несколько уменьшается.

Исследования методом РЭМ позволили установить подобие морфологии порошкообразных образцов всех систем КДГАП и Ме-ГАП с размерами агломератов, варьирующихся в широких пределах от 1 до 40 мкм. Частицы этих агломератов состоят из нанокристаллов с размерами около 50 нм в КДГАП, несколько уменьшающимися в системах Ме-ГАП.

# ГЛАВА 3. Оптические и механические свойства КДГАП и Ме-ГАП. 4.1. Результаты фотолюминесцентной спектроскопии.

Исследования спектров фотолюминесценции образцов КДГАП И Ме-ГАП показали, что интенсивность и форма полос ФЛ зависит от концентрации металлов (Zn, Cu, Mg) в структуре гидроксиапатита и температуры отжига. На Рисунке 4.1 приведены спектры ФЛ недопированных образцов КДГАП, отожженных при разных температурах 100°С и 400°С.



Рис. 4.1: Спектры ФЛ образцов КДГАП, отожженных при 100<sup>0</sup> и 400<sup>0</sup>С в сопоставлении с образцом биогенного КГАП из работы [128], отожженного при 400<sup>0</sup>С.

Из спектров ФЛ КДГАП (Рисунок 4.1) следует, что максимум широкой и многокомпонентной полосы ФЛ приходится на 490 нм, соответствующей энергии

перехода 2.55 эВ. Слева и справа от основного максима полосы ФЛ КДГАП наблюдаются хорошо различимые особенности при 465 и 515 нм (2,65 и 2,4 эВ).

При рассмотрении спектров цинк-замещенного гидроксиапатита (Рисунок 4.2), Zn – КДГАП 1, 3, 5% и отожженных при 100<sup>0</sup>С видно, что внедрение цинка в структуру гидроксиапатита не приводит к изменению положения максимумов люминесценции, но частично уменьшает интенсивность полосы ФЛ.



Рис. 4.2: Спектры ФЛ образцов КДГАП и Zn-ГАП с концентрацией Zn 1,3,5% отожженных при 100<sup>0</sup>C.

На Рисунке 4.3 приведены спектры ФЛ от тех же образцов Zn-ГAП (1,3,5 %), но отожженных при максимальной температуре 400<sup>0</sup>C. Максимум полосы ФЛ остался в той же области ~490 нм (2.55 эВ), однако интенсивность упала почти вдвое по сравнению с образцами низкотемпературного отжига.

Аналогичный результат был получен в [128], который получал биогенный карбонат-замещенный гидроксиапатит из скорлупы яиц в качестве источника

кальция, обладающий широкой полосой ФЛ с максимумом при 2,4 эВ (515 нм), интенсивность которой зависела от условий получения КДГАП и его последующей термической обработки.



Рис. 4.3: Спектры ФЛ образцов КДГАП и Zn-ГАП с концентрацией Zn 1,3,5% отожженных при 400<sup>0</sup>C.

Представленные на рисунках 4.4 и 4.5 спектры ФЛ от образцов Сu-ГAП 1,3,5%, отожженных при  $100^{0}$ С и  $400^{0}$ С обнаруживают, в целом, такую же зависимость интенсивности максимума ФЛ от закладываемой концентрации ионов меди, как и в образцах Zn-ГAП. Однако следует отметить, что интенсивность ФЛ в образцах Cu-ГAП (1,3,5%) выше для каждой закладываемой концентрации, чем для образцов Zn-ГAП (1,3,5%), а интенсивность образца Cu-ГAП (1%) даже выше, чем у недопированного образца КДГAП. Такое поведение максимума ФЛ для данного материала можно объяснить, если сравнить данные PCMA для всех образцов (Таблица 3.12), которые указывают на то, что в

образцах Си-ГАП соотношение Са/Р ниже, чем у КДГАП, что может свидетельствовать о наличии большего числа вакансий в структуре образцов Си-ГАП, а следовательно о наличии большего числа вакансионных люминесцирующих центров



Рис. 4.4: Спектры ФЛ образцов КДГАП и Си-ГАП с концентрацией Си 1,3,5%, отожженных при 100<sup>0</sup>С.

Спектры материалов медь-замещенного гидроксиапатита кальция, отожженных при 400<sup>о</sup>С подтверждают общую закономерность для всех образцов - интенсивность ФЛ снижается при достижении 400<sup>о</sup>С. Следует отметить, что для образца Си-ГАП, полученного с максимальной закладываемой концентрацией меди 5% и отожженного при 400<sup>о</sup>С, интенсивность ФЛ практически отсутствует. Это, по-видимому, связано с формированием в данном образце второй фазы, обнаруженной методом РД.



Рис. 4.5: Спектры ФЛ образцов КДГАП и Си-ГАП с концентрацией Си 1,3,5%, отожженных при 400<sup>0</sup>С.

На рисунках 4.6 и 4.7 показаны спектры ФЛ от образцов Мg-ГАП, полученных с закладываемыми концентрациями 1, 3, 5 %. Результаты показывают, что материалы Mg-ГАП (1,3,5%) имеют самую интенсивную ФЛ среди всех полученных материалов (Рисунок 4.6), в три раза превосходящую интенсивность ФЛ у образцов КДГАП. Тем не менее, при отжиге материалов Mg-ГАП при 400<sup>0</sup>С интенсивность ФЛ снижается и становится сопоставима с образцами гидроксиапатита, содержащих медь и цинк. Такое поведение интенсивности ФЛ образцов Mg-ГАП можно объяснить, рассмотрев положение максимумов в спектрах ФЛ всех полученных в работе материалов. В таблице 4.1 представлены положения максимумов для всех образцов КДГАП и Me-ГАП, из которой следует, что в образцах Mg-ГАП максимум ФЛ смещен в область высоких энергий по сравнению с образцами КДГАП, Zn-ГАП и Cu-ГАП. Это

свидетельствует о смещении примесных энергетических уровней при внедрении Мд в решетку гидроксиапатита на несколько сотых электрон-вольта.



Рис. 4.6: ФЛ-спектры полученных материалов КДГАП и Мg-ГАП с концентрацией Mg 1,3,5% отожженных при 100<sup>0</sup>С.

Таблица 4.1 Положения максимумо	з для всех образцо	ов КДГАП и Ме-ГАП
---------------------------------	--------------------	-------------------

N⁰	Образец	Положение Максимума ФЛ 100 <sup>0</sup> С   400 <sup>0</sup> С эВ				
1	Zn-ΓAΠ (1%)	2,55	2,53			
2	Zn-ГАП (3%)	2,53	2,53			
3	Zn-ΓAΠ (5%)	2,54	2,52			
4	Си-ГАП (1%)	2,55	2,53			
5	Си-ГАП (3%)	2,55	2,58			
6	Си-ГАП (5%)	2,57				
7	М <b>g-</b> ГАП (1%)	2,55	2,57			
8	М <b>g-</b> ГАП (3%)	2,57	2,58			
9	М <b>g-</b> ГАП (5%)	2,58	2,58			
10	КДГАП	2,55	2,53			



Рис. 4.7: ФЛ-спектры полученных материалов КДГАП и Мg-ГАП с концентрацией Mg 1,3,5% отожженных при 100<sup>0</sup>С.

Анализ литературы показывает, что ФЛ в беспримесном гидроксиапатите может быть вызвана собственными структурными дефектами, возникающими в процессе его получения с преднамеренным непреднамеренным И модифицированием состава [129,130]. В работе [131] методом вакуумного была ультрафиолета VUV зарегистрирована собственная полоса ΦЛ беспримесного ГАП, в соответствии с которой его ширина запрещенной зоны определена как ~7,7 эВ, и зарегистрирован максимум ФЛ при ~3,8 эВ, обусловленный собственными дефектами.

Следует принять во внимание, что по ИК-спектрам мы установили присутствие иона  $CO_3^{2-}$  в структуре гидроксиапатита, получаемого нами жидкофазным методом на воздухе, и отожженного при  $100^{0}$ С. Кроме того, ранее в работе [128] также получал карбонат-замещенный гидроксиапатит со значениями

С/Р, превышающими стехиометрическое 1.67, т.е. в отсутствии вакансий по кальцию и максимумом полосы ФЛ при 2.4 эВ. Поэтому в предлагаемой модели на Рисунке 4.8 одним из центров люминесценции с энергией перехода ~2,4 эВ, по нашим представлениям, является группа  $\text{CO}_3^2$ , замещающая группу  $\text{PO}_4^2$  в структуре КДГАП и Ме-ГАП.



Рис. 4.8: Электронно-энергетическая диаграмма спектров ФЛ в образцах Ме-ГАП.

Мы рассматриваем возможный вариант модели ФЛ КДГАП и Ме-ГАП, представленный на рисунке 4.8, в которой максимум ФЛ с энергией перехода 2,55 эВ обусловлен вакансиями по кальцию, а элементы тонкой структуры полосы ФЛ при 2,4 и 2,65 эВ относятся к карбонат включенному иону CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> и группе HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>

Диаграммы представленные на рисунках 4.9 и 4.10 позволяют наглядно проследить тенденции по изменению величины интенсивности ФЛ от процентного содержания металлов в системах Ме-ГАП и температуры отжига образцов. Из сравнения диаграмм видно, что включение атомов цинка и меди в кристаллическую решетку гидроксиапатита снижает интенсивность ФЛ, в то время как увеличение содержания магния, напротив, увеличивает интенсивность ФЛ получаемых твердых растворов. Тем не менее, с увеличением температуры отжига (Рисунок 4.10) интенсивность ФЛ всех материалов снижается почти в 2 раза.



Рис. 4.9: Диаграмма зависимости интенсивности ФЛ от концентрации ионов Ме в структуре образцов Ме-ГАП при отжиге образцов 100<sup>0</sup>С.



Рис. 4.10: Диаграмма зависимости интенсивности ФЛ от концентрации ионов Ме в структуре образцов Ме-ГАП при отжиге образцов 400<sup>0</sup>С.

### 4.1 Результаты определения микротвердости образцов КДГАП и Ме-ГАП

Результаты статистической обработки измерений числа твердости (H), измеренных методом Виккерса, с нагрузкой 50 г для образцов Ме-ГАП и КДГАП, отожженных при различных температурах 100<sup>0</sup>С и 400<sup>0</sup> С представлены в таблицах 4.2 и 4.3

Таблица 4.2 Значения чисел твердости, измеренных методом Виккерса, с нагрузкой 50 г для образцов Ме-ГАП и КДГАП, отожженных при 100<sup>0</sup>С

N⁰	Образец	<b>Н</b> , число тве кГс/мм <sup>2</sup>	d <sub>ср</sub> , мкм	σ, ± мкм	Коэффициент вариации, %	
1	Zn-ГАП (1%)	30,2	296,2	55,5	1,1	1,9
2	Zn-ГАП (3%)	44,4	435,4	45,8	1,7	3,8
3	Zn-ΓAΠ (5%)	34,5	338,3	52,0	2,5	4,6
4	Си-ГАП (1%)	37,8	370,7	49,7	2,1	4,2
5	Си-ГАП (3%)	65,5	642,3	37,9	2,5	4,5
6	Си-ГАП (5%)	34,6	339,3	51,9	2,1	4,0
7	М <b>g-</b> ГАП (1%)	28,3	277,5	57,3	1,8	3,1
8	М <b>g-</b> ГАП (3%)	27,8	272,6	57,8	1,3	2,2
9	Мд-ГАП (5%)	21,5	210,8	65,8	2,4	4,2
10	КДГАП	35,1	344,2	49,9	2,2	4,1

Для образцов, отожженных при 100<sup>о</sup>С, при одной и той же нагрузке наблюдается разные тенденции. Так для образцов Сu-ГAП по сравнению с КДГAП наблюдается увеличение числа твердости с 1 до 3 % замещения, в то время как образование второй фазы при 5 % замещении атомов кальция атомами Cu приводит к снижению значений микротвердости. Для образцов Mg-ГAП наблюдается обратная зависимость, введение Mg в решетку гидроксиапатита снижает величину H в 1,5–2 раза по сравнению с КДГAП. Относительно микротвердости образцов, допированных атомами цинка, можно отметить незначительные изменения величин H по сравнению с КДГАП. Для наглядности результаты по определения числа твердости представлены на диаграмме 4.3



Рис.4.11: Диаграмма зависимости числа твердости Н от концентрации ионов Ме в структуре образцов Ме-ГАП при отжиге образцов 100<sup>0</sup>С.

В таблице 4.3 приведены значения чисел твердости всех образцов, полученных в данной работе, и отожженных при 400<sup>0</sup>C. Для всех образцов наблюдается увеличение числа твердости, обусловленное, как показывают данные РД и РЭМ, значительной агломерацией глобул и повышением кристаллизации образцов при 400<sup>0</sup>C, сопровождающейся увеличением размеров нанокристаллов.

Таблица 4.3 Значения чисел твердости, измеренных методом Виккерса, с нагрузкой 50 г для образцов Ме-ГАП и КДГАП, отожженных при 400<sup>0</sup>С

№	Образец	Н, число тв	d <sub>cp</sub> ,	σ, ±	Коэффициент	
		кГс/мм <sup>2</sup>   МПа		МКМ	МКМ	вариации, %
1	Zn-ΓAΠ (1%)	44,2	433,5	46,0	2,9	4,5
2	Zn-ΓAΠ (3%)	31,5	308,9	54,3	1,6	3,0
3	Zn-ΓAΠ (5%)	52,8	517,8	41,9	1,0	2,4
4	Си-ГАП (1%)	59,3	581,5	39,7	1,9	4,8
5	Си-ГАП (3%)	45,5	446,2	45,3	2,1	4,7
6	Си-ГАП (5%)	28,5	279,5	57,2	2,1	3,7
7	М <b>g-</b> ГАП (1%)	40,4	396,2	48,0	1,7	3,5
8	М <b>g-</b> ГАП (3%)	32,5	318,7	53,6	2,4	4,5
9	Мg-ГАП (5%)	51,1	501,1	42,7	1,6	3,6
10	КДГАП	55,8	547,2	40,8	1,2	2,9

Графические данные по измерению числа твердости образцов, отожженных при 400С, представлены на диаграмме 4.4.



Рис.4.12: Диаграмма зависимости числа твердости Н от концентрации ионов Ме в структуре образцов Ме-ГАП при отжиге образцов 400<sup>0</sup>С.

Из диаграммы Рис.4.12 и таблицы 4.8 видно, что образование второй фазы при отжиге на 400<sup>°</sup>C в образцах гидроксиапатита, содержащих медь, приводит к уменьшению числа твердости. Тем не менее, повышение температуры отжига до 400<sup>°</sup>С приводит к значительному увеличению числа твердости до 60 % во всех образцах КДГАП и Ме-ГАП, кроме уже упомянутых двухфазных образцов Си-ГАП (3-5%). Данные полученные по измерению твердости образцов КДГАП и Ме-ГАП согласуются с известными исследованиями твердости в образцах гидроксиапатита, используемых для создания керамики на основе ГАП [132]. Однако керамика, спрессованная при тех же условиях, но отожженная при большей температуре 700°C, имеет значения твердости 14.99 кГс/мм<sup>2</sup>, что меньше полученных нами значений Н. Следует отметить, что используемые процессы спекания керамики на основе гидроксиапатита часто приводит к образованию вторых фаз [132]. Возникающая при неоднородность ЭТОМ состава сопровождается снижением твердости, И, следовательно, ухудшением механических свойств. Таким образом, нами показано, что введение атомов примесей на уровне 1.3.5 % закладываемых процентов может существенно повлиять прочностные характеристики на материалов основе на гидроксиапатитов.

92

#### Заключение и выводы по диссертации.

На основании широкого спектра данных, полученных различными физическими методами диагностики наноматериалов, в процессе выполнения диссертационного исследования были получены достоверные результаты, которые позволяют в полной мере охарактеризовать материалы, полученные нами на основе кальций-дефицитного гидроксиапатита жидкофазным методом.

С рентгенофазового помощью анализа на основе рентгеновской дифрактометрии РД и рентгеновского микроанализа РСМА было показано, что недопированные образцы фосфатов кальция, полученные все методом химического осаждения, являются однофазными и представляют собой кальцийдефицитный гидроксиапатит  $Ca_{10-x}(HPO_4)_{v}(PO_4)_{1-v})_{6}(OH)_{2}$ И. Величина нанокристаллов, рассчитанная по формуле Дебая-Шерерра, составляет ~ 50 нм.

Методом РД было установлено, что преднамеренно допированные материалы, получаемые с целью частичного замещения атомов кальция атомами цинка, меди и магния для образцов Zn-ГАП (1, 3, 5%), Cu (1 %), Mg(1,3,5%) являются однофазными металл-замещенными твердыми растворами Ca<sub>10-x-z</sub>Me<sub>z</sub>  $(HPO_4)_v(PO_4)_{1-v}_6(OH)_2$ основе кальций-дефицитного на гидроксиапатита кальция. При содержании меди в жидкой фазе более 3% получен двухфазный материал, содержащий в качестве второй фазы соединение Са<sub>19</sub>Си<sub>2</sub>Н<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>14</sub>, в котором атомы меди проявляют одновалентное состояние

Методом РД определено влияние термических отжигов на образцы КДГАП и Ме-ГАП, полученных с различной концентрацией металлов (Zn, Cu, Mg) в структуре (1,3,5 %), что позволило установить пределы их термической стабильности.

Применение в исследованиях оптических методов ИК-спектроскопии и фотолюминесценции ФЛ позволило подтвердить влияние включения ионов металлов в структуре гидроксиапатита ГАП на их оптические свойства. Данные фотолюминесценции подтвердили предположение, что ФЛ вызвана наличием вакансий в позиции кальция, и поэтому ее интенсивность снижается при увеличении концентрации металла, замещающего атомы кальция в структуре гидроксиапатита.

Результаты растровой электронной микроскопии при сопоставлении морфологии образцов КДГАП и МЕ-ГАП образцов показали, что в беспримесном образце КДГАП размер агломератов варьируется в наиболее широких пределах от 1 до 40 мкм, тогда как в Сu-ГАП размер агломератов уменьшается в среднем до 20 мкм. Агломераты, в соответствии с данными РД, состоят из множества нанокристаллов со средними размерами ~50нм.

Результаты элементного состава методом РСМА позволили обнаружить, что в беспримесном образце гидроксиапатита отношение Са/Р, равное 1,43, существенно ниже стехиометрического (1,67), что подтверждает получение нами кальций-дефицитного гидроксиапатита КДГАП. Кроме того, данные РСМА показывают, что содержание металлов Zn, Cu и Mg в образцах Ме-ГАП оказывается меньшим, чем закладываемые расчетные данные. Это может свидетельствовать о некоторой ограниченности метода химического осаждения при получении образцов Ме-ГАП с различным содержанием металлов.

Совокупность полученных данных показывает, что введение ионов металлов в количестве нескольких атомных процентов в кристаллическую решетку гидроксиапатита не способствует повышению их температурной стабильности и значительному улучшению механических свойств

Таким образом, результаты комплексных исследований фазового И элементного состава образцов гидроксиапатита показали, что в определенных условиях метода химического осаждения из раствора получаются образцы кальций-дефицитного гидроксиапатита КДГАП с соотношением кальция к фосфору Са/Р=1.43, состоящие из нанокристаллов со средним размером ~50нм. Эти факты указывают на то, что с использованием описанной методики химического осаждения ИЗ раствора возможно получение образцов гидроксиапатита, удовлетворяющих по процентному соотношению элементов и размерам нанокристаллов медицинским целям по созданию материалов, наиболее соответствующих неорганической составляющей костной ткани.

Полученные нами результаты показывают, что дефицит кальция в кристаллической решетке сохраняется и в твердых растворах Ме-ГАП при частичном замещении атомов кальция атомами металлов Zn и Cu.

Однако, замещение атомов кальция атомами металлов меньших размеров до предполагаемого 3% замещения приводит уменьшению К параметров Ме-ГАП элементарной ячейки уменьшению И к средних размеров нанокристаллов. Этот результат является положительным отношении В биологического применения Ме-ГАП в качестве биодеградируемого материала для восстановления нанокристаллиского биогенного ГАП.

При повышении концентрации меди в растворе до предполагаемого 3% замещения в образцах медь-замещенного ГАП обнаруживается вторая фаза Ca<sub>19</sub>Cu<sub>2</sub>H<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>14</sub>, в которой атомы меди проявляют одновалентное состояние. Это обстоятельство позволяет сделать заключение, что для получения образцов Cu-ГАП с содержанием меди более 3 % необходимы дополнительные исследования предельной растворимости меди в гидроксиапатите наряду с привлечение альтернативных методик получения образцов.

ИК-спектроскопия позволяет подтвердить кальций-дефицитную форму ГАП во всех представленных в работе материалах.

Методом ИК-спектроскопии, было показано, что образцы КДГАП и Ме-ГАП имеют недостаточно высокую температурную стабильность, что не препятствует их использованию в качестве наполнителей цементов и зубных паст, но следует учитывать при разработке технологий покрытий имплантатов на основе Ме-ГАП.

Таким образом, на основании экспериментальных и расчетных данных, полученных в ходе работы, можно сделать следующие выводы:

1.Полученный жидкофазным способом гидроксиапатит с соотношением Ca/P=1.43 является кальций-дефицитным нанокристаллическим гидроксиапатитом со средними размерами нанокристаллов ~ 50 нм, которые обладают широкой полосой фотолюминесценции с максимумом 2.55 эВ.

2. Впервые обнаруженная фотолюминесценция образцов кальций-дефицитного гидроксиапатита с замещениями атомов кальция атомами Zn, Cu, Mg обусловлена комплексом дефектов такими, как вакансии и примеси, в кристаллической решетке Ме-ГАП.

3. Определены пределы термической стабильности образцов кальцийдефицитного гидроксиапатита  $Ca_{10-x}(HPO_4)_v(PO_4)_{1-v})_6(OH)_2$  и металл-замещенных твердых растворов гидроксиапатита с цинком И магнием  $Ca_{10-x-z}Me_z(HPO_4)_v(PO_4)_{1-v})_6(OH)_2$  до 400<sup>0</sup>C.

4. Установлено концентрационное влияние замещающих атомов меди на фазовый состав образцов Сu-ГAП: при замещении атомов кальция атомами меди до 1% ат. твердый раствор на основе КДГАП остается однофазным Ca<sub>10-x-z</sub>Cu<sub>z</sub>((HPO<sub>4</sub>)<sub>y</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>1-y</sub>)<sub>6</sub> (OH)<sub>2</sub>; при большем содержании меди обнаружено формирование в образцах второй фазы Ca<sub>19</sub>Cu<sub>2</sub>H<sub>2</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>14</sub>.

5. Зависимость интенсивности ФЛ и микротвердости образцов Ме-ГАП от содержания металлов и термических режимов обработки показывает, что с увеличением температуры отжига интенсивность фотолюминесценции снижается, тогда как микротвердость увеличивается.

 Волова, Т. Г. В68 Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии [Электронный ресурс] : электрон. учеб. пособие / Т. Г. Волова, Е. И. Шишацкая, П. В. Миронов. – Электрон. дан. (6 Мб). – Красноярск : ИПК СФУ, 2009

2. Апатиты /А. П. Шпак, В.Л. Карбовский, Трачевский В.В.// – Академпериодика. Киев. -2002, с. – 414.

3. Данильченко С.Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения Вісник СумДУ. Серія Фізика, математика, механіка. – 2007. - № 2. С. 33-59.

4. Каназава Т. Неорганические фосфатные материалы [Текст] / Пер с англ. Под ред. А.П, Шпака и В.Л. Карбовского – Киев. Наукова думка 1998 - 297с.

5. Bioceramics: From Bone Regeneration to Cancer Nanomedicine [Текст] / M. Vallet-Regí,
E. Ruiz-Hernández // Journal of Advanced Materials. – 2011. – V.23. – Р. 5177–5218.

Баринов С.М., Комлев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция [Текст] / С.М. Баринов, В.С. Комлев // Москва.: Наука, 2005. – 204с.

7. Crystal Structure Studies of Human Dental Apatite as a Function of Age/ Th. Leventouri [и др.]// Cancer Institute at the FAU Research Park, Boca Raton FL.-2008. - 17c.

8. Путляев В. И. /Современные биокерамические материалы/ Путляев В. И. /Соросовский образовательный журнал, том 8, №1, 2004

 S. V. Dorozhkin Nanodimensional and Nanocrystalline Apatites and Other Calcium Orthophosphates in Biomedical Engineering, Biology and Medicine J. Materials 2009,
 1975-2045 ISSN 1996-1944 www.mdpi.com/journal/materials

10. Apatite structures / J.C. Elliott, R.M. Wilson, S.E.P. Dowker // Advances in X-ray Analysis. – 2002 V. 45. – P. 172-181.

11. Synthetic and biological hydroxyapatites: Crystal structure questions / Th. Leventouri // Journal of Biomaterials. – 2006. – I.27. – P. 3339–3342.

12. Structures of Biological Minerals in Dental Research / J. Res. // The National Institute of Standards and Technology – 2001. –I.106. – P. 1035–1044.

13. Electronic structure and bonding in calcium apatite crystals: Hydroxyapatite, fluorapatite, chlorapatite, and bromapatite [Текст] / P. Rulis, L. Ouyang, W. Y. Ching // Physical Review B. – 2004. – V.70. – I.15. – P. 1-8.

14. Bone Remodeling, Biomaterials and Technological [Τεκcτ] / C. P. Salgado, P.C. Sathler, H.C. Castro, G.G. Alves, A.M. Oliveira, R.C. Oliveira, M.D.C. Maia, C.R. Rodrigues, P.G. Coelh, A.Fuly, L.M. Cabral, J.M. Granjeiro // Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology. – 2011. – V1. – I.1. – P. 318-328

15. Physico-chemical properties of nanocrystalline apatites: Implications for biominerals and biomaterials [Teκcτ] / C. Rey, C. Combes, C. Drouet, H. Sfihi, A. Barroug // Material science and engineering –2007. – V 27. – I.2. – P. 198-205.

16. Synthesis of hydroxyapatite and application in bone and dental regeneration in human body [Teκct] / N. D. Luong, J.-D. Nam // Sungkyunkwan University. -2001. – 4c.

106. Changes of Surface Composition and Morphology after Incorporation of Ions into Biomimetic Apatite Coatings / W.Xia, C. Lindahl, C. Persson, P. Thomsen, J. Lausmaa, H. Engqvist // Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology. – 2010. – V.1. – I.1. – P.7-16.

18. Comparative study of hydroxyapatite prepared by the authors with selected commercially available ceramics / A. Sobczak-Kupieca, D. Malina, R. Kijkowska, Z. Wzorek // Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. – 2012. – V.7. –I. 1, – P. 385 – 391.

 Исследование минеральных патогенных образований на сердечных клапанах человека. І. Химический и фазовый состав [Текст] / Л.Г. Гилинская, Т.Н. Григорьева, Г.Н. Окунева, Ю.А. Власов // Журнал структурной химии. – 2003. – Т.44. – № 4. – С. 678 – 689.

20. Effect of hydroxyapatite on interface properties for alloy/biofluid [Текст] / М. Prodana,
D. Bojin, D. Ionita // The Scientific Bulletin of University politehnica of Bucharest. Series
B, Chemistry and Materials Science. – 2009. – V.71 – I.4. – Р. 1454-2331.

21. Effect of Protein Adsorption onto the Dissolution of Silicon-Substituted Hydroxyapatite  $\C$ . Manuela Botelho, R. Brooks, M. Kanitakahara, C. Ohtsuki, S. Best, M. A. Lopers, N. R., W. Bonfield, J.D. Santos  $\$  Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences. – 2011. – V.1. – I.4 – P.72-79.

22. Synthesis and characterization of hydroxyapatite nanocrystal and gelatin doped with  $Zn^{2+}$  and cross linked by glutaraldehyde / Azadeh Rezakhani, M. M. Kashani Motlagh // International Journal of Physical Sciences – 2012. – V.7. – I.20 – P. 2768 – 2774.

23. Синтез и исследование анионмодифицированных апатитов / А.В. Соин, П.В. Евдокимов, А.Г. Вересов, В.И. Путляев // Международный журнал «Альтернативная энергетика и экология» – 2007. – Т. 45. – №1. С. 130-132.

24. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone [Teκcτ] / D. Tadic, M. Epple // Biomaterials. – 2004. –V.25. – P. 987–994.

25. I. Gutowska, Z. Machoy, B. Machalinrski / The role of bivalent metals in hydroxyapatite structures as revealed bymolecular modelingwith the HyperChem software/ Gutowska I., Machoy Z., Machalinrski B./ Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/jbm.a.30511

26. А.В. Карпов, В.П. Шахов Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики / роль микроэлементов, катионов и анионов в структуре кальций-фосфатных материалов: <u>http://bone-surgery.ru/view/rol\_mikroelementov\_kationov\_i\_anionov\_v\_strukture\_kalcij-</u>fosfatnyh material/

27. Y. Li, C.T. Nam, C.P. Ooi / Iron(III) and manganese(II) substituted hydroxyapatite nanoparticles: characterization and cytotoxicity analysis / Li Y., Nam C.T., Ooi C.P./ J. Phys.: Conf. Ser. 187 -2009. –P. 1-8

28. K. Yoshida/ Substitution model of monovalent (Li, Na, and K), divalent (Mg), and trivalent(al) metal ions for B-tricalciumphosphate/ Yoshida K., Hyuga H., Kondo N., Kita H./ J. Am. Ceram. Soc., - 2006. V. 89 [2] p. 688–690

29. Crystal Growth Technology / K. Byrappa // New York : Andrew, 2003. – 590p.

30. Amorphous calcium orthophosphates: nature, chemistry and biomedical applications / S.V. Dorozhkin // International Journal of Materials and Chemistry -2012. -V. 2. -I.1 -P. 19-46.

31. Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция [Текст] / А.Г. Вересов, В.И. Путляев Ю.Д. Третьяков // Журнал химического общества Д.И. Менделеева – 2004. – Т.48. – №4. – С. 52-64.

32. The influence of Ca/P ratio on the properties of hydroxyapatite bioceramics [Текст] / S. Ramesh, C.Y. Tan, M. Hamdi, I. Sopyanc, W.D. Teng // International Conference on Smart Materials and Nanotechnology in Engineering. – 2007. – V. 64233A-1 P.1-6.

33. Development of Cell-Responsive Nanophase Hydroxyapatite for Tissue Engineering [Текст] / R. Murugan, S. Ramakrishna// American Journal of Biochemistry and Biotechnology. – 2007. –V.3. –I.3. – P. 118-124.

31. Repair of enamel by using hydroxyapatite nanoparticles as the building blocks [Текст] / L. Li, H. Pan, J. Tao, X. Xu, C. Mao, X. Gub, R. Tang // Journal of Materials Chemistry. – 2008. –V. 18. – Р. 4079–4084.

32. Kinetics of Hydroxyapatite Dissolution in Acetic, Lactic, and Phosphoric Acid Solutions [Teκcτ] / H. C. Margolis, E. C. Moreno // Calcified Tissue International. – 1992. –V.50. –I.2. – P. 137-143.

33. Фазовый состав, субструктура и морфология кальцийфосфатных цементов / С.
М. Баринов, Е. К. Белоногов, В.М. Иевлев, В.С. Комлев, С. Б. Кущев, Д.А. Синецкая, В.В. Смирнов, С.А. Солдатенко // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2012. – Т.14. – № 3. – С. 285—291.

34. РФА- и ИК- исследования нанокристаллического синтезированного и биогенного гидроксиапатита [Текст] / В. М. Кашкаров, Д. Л. Голощапов, А. Н. Румянцева, П. В. Середин, Э. П. Домашевская, И. А. Спивакова, Б. Р. Шумилович // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. – 2011. – № 12. – С. 1–7.

35. Research hydroxyapatite crystals and organic components of hard tooth tissues affected by dental caries using FTIR-microspectroscopy and Xrd microdiffraction [Текст] / P.V. Seredin, V.M. Kashkarov, A.N. Lukin, D.L. Goloshchapov, Al-Zubaidi Asaad Abdulhussein, Y. A. Ippolitov, Robert Julian, Stephen Doyle // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2013. – Т.15. – №3. – С. 224 – 231.

36. Luong N. D. Synthesis of hydroxyapatite and application in bone and

dental regeneration in human body/N. D. Luong, J.-D. Nam// Sungkyunkwan University. -2001. -4c.

37. Eslami H. Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Nanocrystals via Chemical Precipitation Technique/ H. Eslami, M. Solati-Hashjin, M. Tahriri // Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. -2008. –T.4,№2. - 27-134

38. Simple Large-Scale Synthesis of Hydroxyapatite Nanoparticles: In Situ Observation of Crystallization Process/ D. W. Kim [идр.]// Langmuir. -2009 5c.

39. Monmaturapoj N. Nano-size Hydroxyapatite Powders Preparation by Wet-Chemical Precipitation Route/ //Journal of Metals, Materials and Minerals. -2008. - T.18, N – C.15-20

40. Crystal Structure of Hydroxyapatite Nanorods Synthesized by

Sonochemical Homogeneous Precipitation/ M. Jevtic//Crystal Growth & Design. -2008 -T.8, №7. -C. 2217-2222

41. T. Moriguchi1, S. Nakagawa, F. Kaj /Reaction of Ca-deficient hydroxyapatite with heavy metal ions along with metal substitution/ Moriguchi1 T., Nakagawa S., Kaj F./Phosphorus Research Bulletin Vol. 22 (2008) pp. 54-60

42. I. V. Fadeev / Synthesis and Structure of Magnesium-Substituted Hydroxyapatite/
Fadeev I. V., Shvorneva L. I., Barinov S. M., Orlovskii V. P./ Inorganic Materials, Vol.
39, No. 9, 2003, p. 947–950.

43. B. Sutter/ Mineralogical and Chemical Characterization of Iron-, Manganese-, and Copper-Containing Synthetic Hydroxyapatites/ Sutter B., Ming D.W., Clearfield A., Hossner L.R./ SOIL SCI. SOC. AM. J., VOL. 67, NOVEMBER–DECEMBER 2003

44. K. Kandori / Effects of Modification of CalciumHydroxyapatites by Trivalent Metal Ions on the Protein Adsorption Behavior/ Kandori K., Toshima S., Wakamura M., Fukusumi M., Morisada Y./J. Phys. Chem. B 2010, 114, 2399–2404

45. П. Е. Казин /Синтез и свойства окрашенных медьсодержащих фосфатов щелочноземельных металлов со структурой апатита/ Казин П. Е., Зыкин М. А., Ромашов А. А., Третьяков Ю. Д., Янзен М. /Синтез и свойств фосфатных апатитов, содержащих ионы меди в гексагональных каналах./Неорганические материалы -2010 т. 55, № 2, С. 179-183

46. M. Riad, S Mikhail /Zinc incorporated hydroxyapatite as catalysts for oxidative desulphurization process/ Riad M., Mikhail S. / Global Journal of Researches in Engineering 2010 V.10 (4) 3. 85-91

47. Шехирев М.А./ Синтез и исследование Zn-замещенного гидроксиапатита/ Тезисы Зимней студенческой научно-практической конференции ФНМ 2007 64

48. Magnesium-containing carbonate apatites [Текст] / I. Mayer, R. Schlam, JD. Featherstone // Journal Inorganic Biochemistry. – 1997. –V. 66. – I. 1. – Р. 1-6.

49. Precipitation of Stoichiometric Hydroxyapatite by a Continuous Method / Gomez-Morales J. [и др.] // Cryst. Res. Technol. - 2001. –Т.36,№1 -С. 15–26

50. Torrent-Burgues J. Continuous Precipitation of Hydroxyapatite from Ca/Citrate/Phosphate Solutions using Microwave Heating/ J. Torrent-Burgues //Cryst. Res. Technol. – 1999. -T.34 -C. 757–762

51. M. Sadat-Shojai Preparation of Hydroxyapatite Nanoparticles: Comparison between Hydrothermal and Solvo-Treatment Processes and Colloidal Stability of Produced Nanoparticles in a Dilute Experimental Dental Adhesive /M. Sadat-Shojai //J. Iran. Chem. Soc. -2009. –T.6, № 2. -C. 386-392.

52. Earl J. S. Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite/ J. S. Earl, D. J. Wood, S. J. Milne // Journal of Physics: Conference Series/ -2006/ -T.26. -C. 268-271

53. Vijayalakshmi U. Preparation and Characterization of Microcrystalline Hydroxyapatite Using Sol Gel Method/ U. Vijayalakshmi, S. Rajeswari// Trends Biomater.Artif. Organs. -2006/-T.19,№2. –C. 57-62

54. Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite–Wollastonite Composite Powders by Sol–Gel Processing / M. A. Encinas-Romero [и др]//International Journal of Applied Ceramic Technology. -2008. -T.5, № 4. –C.401-411

55. Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite powder using sol-gel technique/ K. P. Sanosh [и др.] // Bull. Mater. Sci. -2009. -T.32, №5. -C. 465–470

56. Different behavior of implanted hydroxyapatite depending on morphology, size and crystallinity/ T. Matsumoto [и др.]// Ceramic Society of Japan – 2006. -№114. -C. 760-762

57. Margolis H.C. Kinetics of Hydroxyapatite Dissolution in Acetic, Lactic, and

Phosphoric Acid Solutions/ H. C. Margolis, E. C. Moreno // Calcified Tissue International. -1992. -T.50. -C. 137-143

58. Murugan R. Development of Cell-Responsive Nanophase Hydroxyapatite for Tissue Engineering / R. Murugan, S. Ramakrishna// American Journal of Biochemistry and Biotechnology. -2007. –T.3, №3. –C. 118-124,

59. Prodana M. Effect of hydroxyapatite on interface properties for alloy/biofluid/ M. Prodana, D. Bojin, D. Ionita// U.P.B. Sci. Bull. -2009 -T.71, № 4. -C.1454-2331

60. Synthesis and sintered properties evaluation of calcium phosphate ceramics / K. Deepak [и др.] //Journal. -2006 – С. 684-690

61. Neumann M. Composites of Calcium Phosphate and Polymers as Bone Substitution Materials/ M. Neumann, M. Epple// European Journal of Trauma. -2006. - №2. -125-131

62. Morphological and X-ray Diffraction Studies of Crystalline Hydroxyapatite-Reinforced Polycaprolactone/ A. Baji // Journal of Biomedical Materials. -2006 –T.B– C.343-350

63. Механохимический синтез гидроксиапатита с замещениями для нанесения покрытий на медицинские имплантаты методом высокочастотного магнетронного распыления [Текст] / М.В. Чайкина, В.Ф. Пичугин, М.А. Сурменева, Р.А. Сурменев // Химия в интересах устойчивого развития. –2009. – Т.17. – С. 513-520.
64. Stoichiometric hydroxyapatite obtained by precipitation and sol gel processes [Teкст] / C. Guzm'an V'azquez, C. Pi<sup>°</sup>na Barba, N. Mungu'ıa // Revista mexicana de f'isica. – 2005. – V.51. – I. 3. – P. 284–293.

65. Preparation and Characterization of Microcrystalline Hydroxyapatite Using Sol Gel Method [Teκcτ] / U. Vijayalakshmi, S. Rajeswari // Trends in Biomaterials and Artificial Organs. – 2006. – V.19. – I. 2. – P. 57–62.

66. Synthesis of stoichiometric nanocrystalline hydroxyapatite by ethanol-based sol-gel technique at low temperature [Текст] / А.Т. Kuriakose, S. N. Kalkuraa, M. Palanichamyc, D. Arivuolid, K. Dierkse, G. Bocellif, C. Betzel // Crystal Growth. – 2004. – V.263. – I.1-4. – P. 517–523.

67. Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite powder using sol-gel technique [Teκcτ] / K. P. Sanosh, Min-Cheol Chu, A. Balakrishnan, T. N. Kim, Seong-Jai Cho // Bulletin of Materials Science. – 2009. – V.32. – I.5. - P. 465–470.

68. Synthesis of hydroxyapatite powder using sol-gel technique and its conversation to dense and porous bodies [Tekct] / I. Sopyan, R. Singh, M. Hamdi Indian Journal of Chemistry Section A. -2008. - V.47. - I.11. - P. 1626-1631.

69. Preparation of hydroxyapatite nanoparticles: comparison between hydrothermal and solvo-treatment processes and colloidal stability of produced nanoparticles in a dilute experimental dental adhesive [Tekct] / M. Sadat-Shojai // Journal of the Iranian Chemical Society – 2009. – V.6. – I.2. – P. 386-392.

70. Properties of nanostructured hydroxyapatite prepared by a spray drying technique / L.C. Chow, L.M. Sun, B. Hockey [Teκcτ] // Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology – 2004. – V.109. – I.6. – P. 543-551.

71. Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite [Текст] / J. S. Earl, D. J. Wood, S. J. Milne // Journal of Physics: Conference Series – 2006. – V.26. – P. 268–271.

72. Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Nanocrystals via Chemical Precipitation Technique [Teκcτ] / H. Eslami, M. Solati-Hashjin, M. Tahriri // Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – V.4. – I.2. – P. 127-134.

73. Simple large-scale synthesis of hydroxyapatite nanoparticles: in situ observation of crystallization process / D. W. Kim, I-S. Cho, J. Y. Kim, H. L. Jang, G. S. Han , H-S. Ryu, H. Shin , H. S. Jung, H. Kim, K. S. Hong [Teκct] // Langmuir. – 2010. – V.4. – I.1. – P. 384-388.

74. Nanosized Hydroxyapatite Powders Preparation by Wet-Chemical Precipitation Route / N. Monmaturapoj [Teκcτ] // Journal of Metals, Materials and Minerals. – 2008. – V.4. – I. 1. – P. 15–20.

75. Crystal Structure of Hydroxyapatite Nanorods Synthesized by Sonochemical Homogeneous Precipitation [Teκct] / M. Jevtic, M. Mitrić, S. Škapin, B. Jančar, N. Ignjatović, D. Uskoković // Crystal Growth & Design. – 2008. – V.8. – Ι. 7. – P. 2217-2222.

76. Precipitation of Stoichiometric Hydroxyapatite by a Continuous Method [Текст] / J. Gomez-Morales, J. Torrent-Burgués, T. Boix, J. Fraile, R. Rodríguez-Clemente // Crystal Research and Technology. – 2001. – V.36. – I.1. – Р. 15–26.

77. Continuous Precipitation of Hydroxyapatite from Ca/Citrate/Phosphate Solutions using Microwave Heating [TeκcT] / J. Torrent-Burgués, J. Gómez-Morales, A. López-Macipe, R. Rodríguez-Clemente // Crystal Research and Technology. – 1999. – V.34. I.5-6. – P. 757–762.

78. Synthesis of Hydroxyapatite that Mimic Bone Minerology [Текст] / Т.V. Thamaraiselvi, K. Prabakaran, S. Rajeswari // Trends in Biomaterials and Artificial Organs. – 2006. – V.19. – I.2. – P. 81-83.

79. Microscopic investigations of Synthetic Biomimetic Hydroxyapatite / N. Roveri, E. Foresti, M. Lelli, I. G. Lesci, M. Marchetti // Microscopy: Science, Technology,

80. The Properties of Nanohydroxyapatite Materials and its Biological Effects / X. Pang,
H. Zeng, J. Liu, S. Wei, Y. Zheng // Materials Sciences and Applications. – 2010. – V.1.
– P. 81-90.

Кинтез нанокристаллических пленок гидроксиапатита / В. М. Иевлев, Э. П. Домашевская, В. А. Терехов, В. М. Кашкаров, В. М. Вахтель, Ю. Д. Третьяков, В. И. Путляев, С. М. Баринов, В.В. Смирнов, Е.К. Белоногов, А.В. Костюченко // Конденсированные среды и межфазные границы – 2007. – Т. 9. – № 3. – С. 209—215.
 82. Preparation and comprehensive characterization of calcium hydroxyapatite /

M. Markovic, B.O. Fowler, M.S. Tung // National Institute of Standards and Technology – 2004. – V. 109. – I.6 – P. 553-568.

83. Vallet-Regí M., Ruiz-Hernández E. Bioceramics: From Bone Regeneration to Cancer Nanomedicine / M. Vallet-Regí, E. Ruiz-Hernández // J. Adv. Mater. –2011. – № 23 – P. 5177–5218.

84. Синтез и исследование органоминерального нанокомпозита гидроксиапатит кальция/каррагинан Н. А. Захаров [и др.] Конденсированные среды и межфазные границы. – 2007. – № 2, – С. 112—124.

85. Стариков В.В., Рудченко С.О. Оптимизация свойств композита на основе гидроксиапатита и хитозана путем вариации его состава и режимов

термообработки / В.В. Стариков, С.О. Рудченко // Вісник ХНУ, № 915, серія «Фізика», вип. – 2010. – 14, – С. 35-39.

86. Danilchenko S.N. Chitosan-hydroxyapatite composite biomaterials made by a one step co-precipitation method: preparation, characterization and in vivo tests / S.N. Danilchenko [and et.al.] // Journal of Biological Physics and Chemistry.  $-2009. - N_{\odot} 9. - P. 119-126.$ 

87. L. C. Mendes, G. L. Ribeiro, R. C. Marques In Situ Hydroxyapatite Synthesis: Influence of Collagen on Its Structural and Morphological Characteristic / L.C. Mendes, G.L. Ribeiro, R.C. Marques // Materials Sciences and Applications. – 2012. – № 3. – P. 580-586.

88. Structure and properties of bone-like-nanohydroxyapatite/gelatin/polyvinyl alcohol composites / F. Wang [and et.al.]// Advances in Bioscience and Biotechnology. – 2010.
- № 1. – P. 185-189.

89. Preparation and Characterization of Homogeneous Hydroxyapatite/Chitosan Composite Scaffolds via In-Situ Hydration / H. Li [and et.al.] // Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology.  $-2010. - N_{\rm P} 1. - P. 42-49.$ 

90. Effect of Protein Adsorption onto the Dissolution of Silicon-Substituted Hydroxyapatite / C. M. Botelho [and et.al] // Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences.  $-2011. - N_{\rm P} 1. - P. 72-79.$ 

91. Rezakhani A., Motlagh M. M. K. Synthesis and characterization of hydroxyapatite nanocrystal and gelatin doped with  $Zn^{2+}$  and cross linked by glutaraldehyde / A. Rezakhani, M. M. K. Motlagh // International Journal of Physical Sciences. – 2012. –  $N^{\circ}$  20, – P. 2768 – 2774.

92. Fabrication and properties of mineralized collagen-chitosan/hydroxyapatite scaffolds/ H. Zhao [и др.]// Polymers for advanced technologies. -2008. -T.19. -C. 1590-1596

93. Composites of Calcium Phosphate and Polymers as Bone Substitution Materials /

M. Neumann, M. Epple // European Journal of Trauma. – 2006. – № 2. – P. 125-131.

94. Synthesis and sintered properties evaluation of calcium phosphate ceramics /

Deepak K. Pattanayak, Rajalaxmi Dash, R. C. Prasad, B. T. Rao, T. R. Rama Mohan // Materials Science and Engineering. – 2007. – V.27 – I.4. – P. 684-690.

95. Синтез новых минерал-полимерных композитов для имплантологии и тканевой инженерии [Текст] / В.Н Баграташвили, А.И. Воложин, А.П. Краснов, В.К. Попов, С.М, Хоудл // Сборник трудов ИПЛИТ РАН, Интерконтакт, Наука 2005 С. 158-165.

96. Morphology Development of HAp Crystallites in GEL Matrix/ Myung Chul Chang // Journal of the Korean Ceramic Society. – 2007. – V.44. – I.3, -P. 133-136.

97. Development of Nanohydroxyapatite/Polycarbonate Composite for Bone Repair [Текст] / Liao Jianguo, Zhang Li, Zuo Yi, Wang Huanan, Li Jidong, Zou Qin, Li Yubao. // Biomaterials applications – 2009. – V.24. – I.1. – P. 31-45.

98. Синтез и исследование органоминерального нанокомпозита гидроксиапатит кальция/каррагинан / Н.А. Захаров, К.В. Скибинский, И. М. Байриков, П.Г. Мизина, В. Е. Кузьмина, И.М. Ермак, А.Е. Чалых, В.Т. Калинников // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2007. – Т. 9. – №2. – С. 112—124.

99. Оптимизация свойств композита на основе гидроксиапатита и хитозана путем вариации его состава и режимов термообработки / В.В. Стариков, С.О. Рудченко // Вісник ХНУ, серія «Фізика». – 2010 – Т.14. – № 915. – С. 35-39.

100. Fabrication and properties of mineralized collagen-chitosan/hydroxyapatite scaffolds / H. Zhao, L. Ma, C. Gao, J. Shen // Polymers for advanced technologies. – 2008. – V.19. – I.11. – P. 1590–1596.

100. Morphological and X-ray Diffraction Studies of Crystalline Hydroxyapatite-Reinforced Polycaprolactone / A. Baji, SC. Wong, T. Liu, T. Li, TS. Srivatsan. // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. –2006. – I.2. – P. 343-350.

101. Chitosan-hydroxyapatite composite biomaterials made by a one step coprecipitation method: preparation, characterization and in vivo tests / S.N. Danilchenko, O.V. Kalinkevich, M.V. Pogorelov, A.N. Kalinkevich, A.M. Sklyar, T.G. Kalinichenko, V.Y. Ilyashenko, V.V. Starikov, V.I. Bumeyster, V.Z. Sikora, L.F. Sukhodub, A.G. Mamalis, S.N. Lavrynenko, J.J. Ramsden // Journal of Biological Physics and Chemistry -2009. - V.9. - I.3. - P.119-126. 102. Study of metal substituted calcium deficient Hydroxyapatite / DomashevskayaE.P Al Zubadi A.A., Goloshchapov D.L, Rumyantseva N.A, Seredin P.V. // Конденсированные среды и межфазные границы. -2014. Т. 16, № 1, С. 134—141 103. Determination of the Bone Mineral Crystallite Size and Lattice Strain from Diffraction Line Broadening /S. N. Danilchenko, O.G. Kukharenko, C.Moseke, I.Yu. Protsenko, L.F.Sukhodub, B.Sulkio-Cleff // Crystal Research and Technology. – 2002. – V.37. – № 11. – P. 1234–1240.

104. X-ray diffraction studies of bone apatite under acid demineralization / S.N. Danilchenko, C. Moseke, L. F. Sukhodub, B. Sulkio-Cleff // Crystal Research and Technology.  $-2003. - V.39. - N_{\rm P} 1. - P. 71-77.$ 

105. Павлов П.В. Физика твердого тела [Текст] / П.В. Павлов, А.Ф. Хохлов // Издательство Нижегородского государственного университета, Нижний Новгород, – 1993, – 491с.

106. Уманский Я.С. Кристаллография, рентгенография и электронная микроскопия [Текст] / Я.С. Уманский, Ю.А. Скаков, А.Н. Иванов, Л.Н. Расторгуев // Москва Металургиздат. 1982. – 632с.

107. Лиопо В.А. Рентгеновская дифрактометрия: учеб пособие [Текст] / В.А. Лиопо, В.В. Война // Гродно. -2003. – 172 с.

108. Infrared analysis of bone in health and disease / A. Boskey, R. Mendelsohn // Journal of Biomedical Optics. -2005. - V.10, -I.3, -P. 031102-1-9.

109. Fourier transform infrared spectroscopy of the solution-mediated conversion of amorphous calcium phosphate to hydroxyapatite: new correlations between x-ray diffraction and infrared data / S. J. Gadaleta, E. P. Paschalis, F. Betts, R. Mendelsohn,

A. L. Boskey // Calcified Tissue International. – 1996. –№ 58. – P. 9–16.

110. Novel infrared spectroscopic method for the determination of crystallinity of hydroxyapatite minerals / N. Pleshko, A. Boskey, R. Mendelsohn // Biophysical Journal. – 1991. – V. 60. – P. 786-793.

111. Nakano T. Variation in Crystallinity of Hydroxyapatite and the Related Calcium Phosphates by Mechanical Grinding and Subsequent Heat Treatment/ T. Nakano, A. Tokumura, Y. Umakoshi // Metallurgical and materials transactions. -2002 –T.33A. –C. 521-528
112. Tolstoy V. P. Handbook of infrared spectroscopy of ultrathin films [Tekct] / V.P. Tolstoy, I.V. Chernyshova, V. A. Skryshevsky// John Wiley & Sons, Inc., Hoboken. -New Jersey 2003  $\Gamma$ . – 738 c.

113. Уирьлих-Гремлих Г. Язык спектров [Текст] / Г. Уирьлих-Гремлих // ООО Брукер оптик – 2002. – 94 с.

114. Course notes on the interpretation of Infrared and Raman spectra [Текст] / D. W. Mayo, F. A. Miller, R. W. Hannah // Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons. – 2004. – 567p.

115. Беккер Ю. Спектроскопия [Текст] / Ю Беккер. // Москва: Техносфера – 2009. - 522 с.

116. Степанов Б.И., Грибковский В.П. Введение в теорию люминесценции [Текст]

/ Б.И. Степанов, В.П. Грибковский // Минск Издательство Академии наук БССР – 1962. - 443 с.

117. Сарычева И.Н. Янушевич О.О., Минаков Д.А., Шульгин В.А., Кашкаров В.М.
// РФ Патент №: 2464549. – 2011. – С.1-6.
118. Алгазинов Э.К., Дрюченко М.А., Минаков Д.А., Сирота А.А., Шульгин В.А.
Измерительная техника, 2014, № 1, С. 36-41.

119. Сарычева И.Н., Янушевич О.О., Минаков Д.А. и др. // Российская стоматология. – 2012. – №3. – С.50-56

120. Растровая электронная микроскопия и рентгеновский микроанализ / Дж. Гоулдстейн; перевод с англ. Р.С. Гвоздовер, Р.Ф. Комоловой; под ред. В.И. Петрова // Мир. -1984 -305 с.

121. Иевлев В.М. Методы исследования атомной структуры и субструктуры материалов. : Учебное пособие./ В.М.Иевлев и др. // Воронеж. ВГТУ, 2001. 446 с. 122. Thermal stability of chemically precipitated hydroxyapatite nanopowders / D.N. Ungureanu, N. Angelescu, Z. Bacinschi, E. V. Stoian, C. Z. Rizescu // International journal of biology and biomedical engineering. – 2011. – V.5. –I.2. – P. 57-64.

123. Морфологические изменения при термическом отжиге нанопорошков гидроксиапатита / С. М. Баринов, В. М. Иевлев, В.С. Комлев, С.Б. Кущев, Ю.А. Пономарев, А.А. Синельников, С.А. Солдатенко // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2010. – Т. 12. – №1. С. 22—27.

124. Получение нанокристаллического гидроксиапатита методом химического осаждения с использованием биогенного источника кальция [Текст] / Д. Л. Голощапов, В. М. Кашкаров, Н. А. Румянцева, П. В. Середин, А. С. Леньшин, Б. Л. Агапов, Э. П. Домашевская // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2011. – Т.13. – №4. – С. 427 – 441.

125. Synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite by precipitation using hen's eggshell
[Текст] / D.L. Goloshchapov, V.M. Kashkarov, N.A. Rumyantseva, P.V. Seredinn, A.S. Lenshin, B.L. Agapov, E.P. Domashevskaya // Ceramics International. – 2013. – V. 39. – I.4. – P. 4539–4549.

126. Effect of pH on the Carbonate Incorporation into the Hydroxyapatite Prepared by an Oxidative Decomposition of Calcium–EDTA Chelate [Teкct] / Y. Yusufoglu, M. Akinc // Journal of the American Ceramic Society. – 2008. –V.91. –I.1 – P. 77–82.

127. Novel Chemical Conversion of Eggshell to Hydroxyapatite Powder [Tekct] / M.F. Raihana,

I. Sopyan, M. Hamdi, S. Ramesh // Biomedical Engineering – 2008. – V. 21. – P. 333–336.

128. Голощапов Д. Л. / Получение и некоторые физико-химические свойства биогенного нанокристаллического гидроксиапатита [Текст]: Автореферат Воронеж, 2013 Электронный ресурс. с http://search.rsl.ru/ru/catalog/record/5537034 129. Self-Assembly and Fluorescent Modification of Hydroxyapatite Nanoribbon

Spherulites [Tekct] / J. Liu, Q. Wu, Y. Ding // J. Inorg. Chem. – 2005. – V.20. – I.6. – P. 4145–4149.

130. Hydroxyapatite Nano- and Microcrystals with Multiform morphologies: controllable synthesis and luminescence properties [Текст] / C. Zhang, J. Yang, Z. Quan, P. Yang, C. Li, Z. Hou, J. Lin // Crystal Growth &Design. – 2009. – V.9. – I.6. – P. 2725-2733.

131. Luminescence Spectroscopy of Ca-apatites under VUV Excitation [Текст] / E. Feldbach, M. Kirm, A. Kotlov, H. Mägi // DESY Photon Science Annual Report – URL: http://photon-science.desy.de/annual\_report/files/2010/20101246.pdf (Дата обращения 20.05.2014).

132. Керамические и композиционные наноматериалы на основе ортофосфатов кальция [Текст] / А.А. Афонько, С.А. Кириллова, В.И. Альмяшев // Наносистемы: физика, химия, математика. – 2012. – Т.3. – №5. – С. 84–102.