

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Химический факультет

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК

Руководитель ООП

канд. хим. наук, доцент



В.В. Шелковников

« 15 »

06

2022 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА БАКАЛАВРА
БИОСОВМЕСТИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ НА
ПОЛИМЕРНОЙ ОСНОВЕ

по направлению подготовки 04.03.01 Химия
направленность (профиль) «Химия»

Черникова Элина Евгеньевна

Зав. каф. высокомолекулярных
соединений и нефтехимии,

д-р. хим. наук, профессор



А.В. Восмериков

подпись

« 15 »

06

2022 г.

Руководитель ВКР

д-р. физ.-мат. наук, профессор



И.А. Курзина

подпись

« 15 »

06

2022 г.

Автор работы

студент группы №

081805



Э.Е. Черникова

подпись

« 15 »

06

2022 г.

В соответствии с п 3.2 «Регламента размещения текстов выпускных квалификационных работ в электронной библиотеке Научной библиотеки ТГУ» выпускная квалификационная работа бакалавра Черниковой Элины Евгеньевны на тему «Биосовместимые материалы для заполнения костных дефектов на полимерной основе» размещается в репозитории с изъятием некоторых разделов в соответствии с решением правообладателя.

Руководитель ООП



В.В. Шелковников

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Химический факультет

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель ООП

канд. хим. наук, доцент



В.В. Шелковников

подпись

« 12 »

20 22 г.

ЗАДАНИЕ

по выполнению выпускной квалификационной работы бакалавра обучающегося
Черниковой Элине Евгеньевна

Фамилия Имя Отчество обучающегося

по направлению подготовки 04.03.01 Химия, направленность (профиль) «Химия»

1 Тема выпускной квалификационной работы

Биосовместимые материалы для заполнения костных дефектов на полимерной основе

2 Срок сдачи обучающимся выполненной выпускной квалификационной работы:

а) в деканат – 17.06.2022

б) в ГЭК – 20.06.2022

3 Исходные данные к работе:

Объект исследования – Костные цементы на основе гидроксиапатита и альгината натрия для костной регенерации

Предмет исследования – Закономерности получения и физико-химические свойства костных цементов на основе гидроксиапатита и альгината натрия для костной регенерации

Цель исследования – Получение костных цементов на основе гидроксиапатита и альгината натрия и исследование их физико-химических свойств

Задачи:

1. Выбор методики и получение материалов для заполнения костных дефектов;
2. Исследование состава и морфологии поверхности полученных образцов;
3. Исследование растворимости материалов для заполнения костных дефектов.

Методы исследования:

ИКС, РФА, СЭМ, РСМА, комплексонометрическое титрование

Организация или отрасль, по тематике которой выполняется работа, –
Высокомолекулярные соединения

4 Краткое содержание работы

Получение костных цементов на основе гидроксиапатита и альгината натрия и изучение их физико-химических свойств

Руководитель выпускной квалификационной работы
д-р. физ.-мат. наук, профессор ТГУ

должность, место работы


подпись

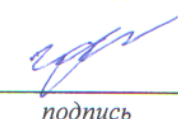
/ Курзина И.А.

И.О. Фамилия

Задание принял к исполнению

« 12 » апреля 2022

студент


подпись

/ Черникова Э.Е.

И.О. Фамилия

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова: гидроксипатит, альгинат натрия, костные цементы, материалы для костной регенерации.

Данная работа посвящена получению костных цементов состава гидроксипатит/альгинат натрия для лечения костных дефектов и исследованию зависимости соотношения компонентов в композиционном материале на свойства цемента.

Объект исследования – костные цементы на основе гидроксипатита и альгината натрия в качестве имплантов для ускорения восстановления костных дефектов.

Для изучения свойств полученных цементов были использованы следующие методы: ИК-спектроскопия, рентгенофазовый анализ, сканирующая электронная микроскопия, рентгеноструктурный микроанализ, исследование растворимости композиционных материалов комплексонометрическим титрованием.

Работа содержит 54 страницы и включает: 21 рисунок, 9 таблиц, 54 литературных источников.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
1 Обзор литературы	8
1.1 Костная ткань и процесс восстановления.....	8
1.2 Металлы	9
1.3 Полимеры.....	10
1.4 Керамика	12
1.5 Композиты	13
1.6 Общие сведения о костных цементах	14
1.7 Кальций-фосфатные костные цементы.....	16
1.8 Модификации кальций-фосфатных костных цементах	21
1.8.1 Механические свойства	21
1.8.2 Биологические свойства.....	23
1.8.3 Армирование акриловых цементах фосфатами кальция	25
1.8.4 Внесение альгината натрия.....	25
1.9 Методы идентификации костных цементах	27
1.9.1 Инфракрасная спектроскопия.....	27
1.9.2 Рентгеновский фазовый анализ	29
1.9.3 Сканирующая электронная микроскопия и рентгеноспектральный микроанализ.....	30
2 Материалы и методы	34
2.1 Материалы	34
2.2 Синтез гидроксиапатита.....	34
2.3 Синтез костного цемента	35
2.4 Исследование материалов	36
3 Обсуждение результатов	39
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	49
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	50

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АН – альгинат натрия

ГА – гидроксиапатит

ДФК – дигидрофосфат калия

ДЭДТА – динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты

ЗЖ – затворяющая жидкость

ПВС – поливиниловый спирт

РСМА – рентгеноструктурный микроанализ

РФА – рентгенофазовый анализ

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия



ВВЕДЕНИЕ

Костная пластика – один из наиболее часто используемых хирургических методов стимуляции регенерации костной ткани в ортопедических процедурах, которая осуществляется посредством использования как искусственных, так и природных биоматериалов. Костные импланты в основном выполняют комбинированные функции: механическая поддержка, остеорегенерация, остеоиндукция, остеогенез и т.д.. Природные или синтетические материалы в целом повышают механическую стабильность, а также могут выступать в качестве носителей лекарственных препаратов, которые распространяются в клетки и ткани вблизи имплантированного материала.

В настоящий момент актуальным является поиск различных биосовместимых материалов именно органического происхождения. Одно из перспективных направлений – создание биоматериалов на основе гидроксиапатита для замены поврежденной костной ткани, так как он крайне схож с минеральными компонентами, присутствующими в организме человека: в костях, зубной эмали, шишковидной железе головного мозга и т.д. Использование химически синтезированного гидроксиапатита открывает большие возможности при наличии различных дефектов костей, так как он способствует быстрой репаративной регенерации окружающей костной ткани. Также крайне ценным материалом его делает биосовместимость, биоактивность и низкая растворимость во влажных средах.

В качестве носителей гидроксиапатита являются цементы на основе солей кальция, способных к резорбции в процессе формирования новой костной ткани на месте утраченной. Среди материалов, содержащих кальций и его соединения, можно выделить костные цементы на основе средних и кислых солей фосфатов кальция в силу их биоактивности. Вследствие высокой скорости биорезорбции данные цементы используются при лечении небольших костных дефектов, где процессы регенерации проходят в более короткие сроки. Регулировать свойства цементов на основе кальций-содержащих соединений можно посредством катионных и анионных замещений кальция и фосфатов.

Включение альгината натрия в структуру костного цемента благоприятно влияет на его биологические свойства. Обусловлено это тем, что альгинат натрия является биосовместимым, биоразлагаемым полимером, который повсеместно применяется в фармацевтической, косметической и пищевой отраслях промышленности. Внесение данного полимера дает большие возможности модификации как физико-механических, так и биологических свойств материалов для заполнения костных дефектов.

Целью данной работы является получение материалов для заполнения костных дефектов на основе гидроксиапатита и альгината натрия и исследование их физико-химических свойств.

Задачи:

1. Выбор методики и получение материалов для заполнения костных дефектов;
2. Исследование состава и морфологии поверхности полученных образцов;
3. Исследование растворимости материалов для заполнения костных дефектов.

1 Обзор литературы

1.1 Костная ткань и процесс восстановления

Кость – жесткий орган в организме человека, выполняющий функции не только поддерживающие и защитные, но двигательные. Эти свойства обуславливаются сложным строением костной ткани. Сама же костная ткань в своем роде является композитным материалом, состоящим из воды, клеток (кроветворных и некроветворных стволовых клеток, а также остеобластов), неорганического матрикса (главным образом состоящего из гидроксиапатита), и органического матрикса (на 95% состоящего из коллагена). Неорганические компоненты занимают около 60% всего объема кости и придают прочность и механическую твердость, а 30 % приходится на органические компоненты, обуславливающие упругость и эластичность кости [1].

В состав кости входит три вида клеток:

- 1) остеобласты – кубовидные клетки, которые расположены вдоль поверхности кости и составляют 4–6% от общего числа резидентных костных клеток и в большей степени обуславливают моделирование костной ткани за счет осаждения органической матрицы и минерализации;
- 2) остециты составляют 90–95% от общего количества костных клеток и являются наиболее распространенными и долгоживущими клетками со сроком жизни до 25 лет. Они способствуют стабилизации органического и минерального состава кости и участвуют в обмене веществ;
- 3) остеокласты – многоядерные клетки, обуславливающие процесс резорбции костной ткани [2].

Сформированная кость на протяжении всей жизни человека динамически поддерживается благодаря двум процессам: моделированию и ремоделированию. В процессе моделирования новая кость формируется без предварительной резорбции, а сам процесс активно происходит во время роста кости, вследствие чего изменению подвергаются ее форма и размер. Моделирование продолжается и во взрослом возрасте, тем самым повышается способность сопротивления кости внешним воздействиям.

Ремоделирование – это процесс, в котором формирование кости следует за резорбцией. Это происходит в течение всей жизни, причем ремоделирование инициируется еще на раннем этапе формирования плода и отвечает за поддержание функций кости путем непрерывной замены поврежденной кости на новую [3]. Механизм ремоделирования выглядит следующим образом:

- 1) инициация резорбции кости остеокластами;

- 2) переход от резорбции к образованию новой кости;
- 3) формирование кости с помощью остеобластов [2].

Процесс заживления костной ткани является весьма уникальным явлением. Так, восстановление соединительной ткани происходит благодаря клеточной регенерации и воспроизводству неорганического матрикса [4]. Его можно разделить на два типа: прямое и непрямое заживление кости.

Первичное (прямое) заживление кости происходит в основном тогда, когда разрыв перелома составляет менее 0,1 мм и место перелома жестко зафиксировано (гипсом, стальными рамами типа аппарата Илизарова и т.д.). Предполагается, что костная щель в этом процессе заполняется непосредственно непрерывным окостенением и последующим ремоделированием при отсутствии хрящевой или соединительной ткани.

Вторичное (непрямое) заживление костей является более распространенной формой заживления костей и происходит, когда края перелома менее чем в два раза превышают диаметр поврежденной кости. Как правило, в репарации вторичных переломов происходит множество процессов: свертывание крови, воспалительная реакция, внутримембранное и эндохондральное окостенение, ремоделирование кости и т.д. [3].

Однако существуют сложные клинические состояния, при которых физиологическое заживление кости недостаточно для полного восстановления костной ткани. Индуцировать ускоренный процесс заживления возможно с помощью различных биоматериалов. Целесообразность их использования будет в случаях костных дефектов, вызванных травмой, инфекцией, резекцией опухоли и аномалиями скелета, или в случаях, когда процесс регенерации нарушен (аваскулярный некроз, атрофические несращения, остеопороз и т.д.) [5].

1.2 Металлы

Металлы обладают уникальными и часто полезными объемными, поверхностными и биологическими свойствами, включая биосовместимую деформацию и теплопередачу. Чаще всего они используются в виде сплавов при замене всех костных суставов и зубных имплантатов. Большинство металлических имплантатов находят применение в ортопедической хирургии благодаря таким преимуществам, как высокая прочность на растяжение, усталостная прочность и т.д. [6].

Коррозионная стойкость и биосовместимость являются наиболее важными показателями пригодности металлических имплантатов при выборе материала. Так, воздействие среды человеческого организма и физиологические жидкости вызывают

коррозию имплантатов за счет высокого содержания различных солей. В некоторых металлических материалах побочные продукты коррозионных реакций могут быть сильно токсичными и смертельными для окружающих их живых тканей. Также коррозионные процессы разрушают имплантаты и снижают их механическую стабильность, что в конечном итоге приводит к преждевременному износу материала [7].

Большинство чистых металлов непригодны для имплантации, поскольку они быстро корродируют (зачастую они разлагаются в организме либо окислительной коррозией, либо гальванической коррозией) и/или не являются биосовместимыми. Однако некоторые сплавы – особенно нержавеющая сталь, титановые и магниевые сплавы – обеспечивают все положительные свойства металлов с минимальной или контролируемой коррозией [8]. Например, биоинертный титан и титан-содержащие сплавы обладают низкой плотностью, высоким соотношением прочности к массе и обладают минимальным воздействием с костной тканью, приводящим к остеогенезу. Биотолерантные металлы (золото, хром-кобальтовые сплавы, цирконий, ниобий, тантал, нержавеющая сталь) устойчивы к иммунному ответу организма, но при их использовании между поверхностью имплантата и костью образуется прослойка соединительной ткани [9].

Также одним из методов улучшения биологический, остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств является использование биоактивных покрытий с включенными активными ингредиентами (антибиотики, противовоспалительные препараты, факторы роста, ингибиторы остеокластов, антикоагулянты, биосовместимые частицы и т.д.), высвобождение которых в тканях рядом с имплантом возможно контролировать. Также при взаимодействии металла и физиологических жидкостей возможно выделение токсичных ионов, вызванных коррозией [10].

1.3 Полимеры

Полимеры – это макромолекулы, состоящие из повторяющихся мономеров с ковалентной связью, которые могут быть неполярно (гомополимеры) и полярно (сополимеры) связаны. Эти материалы могут быть аморфными и кристаллическими, причем цепи, образуемые мономерами, выстраиваются в линейную, разветвленную или сшитую конфигурацию [11].

Биоразлагаемые полимеры являются одним из основных и распространенных биоматериалов, используемых для восстановления костей и тканей. Их биоразлагаемость и ее контролируемая скорость очень полезны для клинического применения. Разложение полимерных материалов зависит от температуры, их структурного состава и методики изготовления, а также молекулярного состава, молекулярной массы и кристалличности.

Для использования различных биоматериалов в клинических целях, к полимерам выдвигается ряд требований:

- поверхность полимера должна обладать высокой пористостью и обеспечивать адгезию и рост клеток;
- после имплантации в организм ни полимер, ни продукты его разложения не должны вызывать антагонистическую реакцию организма (токсичное и воспалительное);
- полимеры должны иметь большую площадь поверхности и достаточное пространство для внеклеточного матрикса;
- материалы должны быть полностью разлагаемыми с контролируемым временем резорбции каркасного матрикса;
- полимерный материал должен позволять проведение воспроизводимой обработки в трехмерных структурах.

По методу получения (или происхождению) классифицируют природные и синтетические полимеры. Природные полимеры (например, коллаген и хитозан) в силу своей низкой прочности используются главным образом для восстановления мелких переломов костей (так как такие переломы не оказывают большой нагрузки на вводимый имплант). Синтетические полимеры (полигликолид, полилактид и др.) же могут иметь различные свойства при изменении условий получения и структуры, что расширяет диапазон их использования [12].

Состав, структура и строение макромолекул определяют свойства полимеров. Кроме того, универсальность в применении позволяет изготавливать полимеры с различной структурой и составом в соответствии с физико-химическими, межфазными и биомиметическими свойствами для удовлетворения конкретной цели.

При проектировании полимерных материалов крайне важным является этап токсикологической оценки, так как в дальнейшем они будут применяться в медицине и непосредственно контактировать с тканями/органами организма. В процессе переработки даже химически стойких полимеров они часто подвергаются воздействию температур, близких или превосходящих начальные температуры разложения этих полимеров. Продукты разложения могут присутствовать в материале и оказывать антагонистическое воздействие на организм в целом.

Крайне перспективным направлением является разработка биodeградируемых материалов с задаваемым сроком эксплуатации (устойчивости). Для таких материалов оптимальным является сочетание биосовместимости в начальный период контакта с тканями и/или в срок, достаточный для обеспечения восстановления тканей (или доставки лекарственных препаратов), и постепенной биodeградируемости в последующие периоды

вплоть до истощения изделием своей непосредственной функции (защитной, транспортной и т.д.) [13].

1.4 Керамика

Биокерамика – большой класс неорганических неметаллических материалов, который может характеризоваться различием как химического, так и фазового состава. По химическому составу керамические импланты делятся на две группы: фосфаты кальция и другие материалы, включающие в том числе циркониевую и алюминиевую керамику, а также различные силикаты и фосфаты [14]. Биокерамика из фосфатов кальция широко применяется в силу высокой биосовместимости и интеграции костной ткани, так она наиболее близка по составу к минеральной части костей. Наиболее распространенными керамическими имплантатами являются материалы на основе ортофосфата (трифосфат) кальция ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), гидрофосфата (дифосфат) кальция ($\text{Ca}_2\text{H}(\text{PO}_4)_2$) и гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) [15].

Керамические биоматериалы изначально использовались в области ортопедической хирургии в качестве замены металлических материалов при изготовлении протезов и имплантов различного предназначения. Керамика в настоящее время используется для заполнения костных дефектов, репарации переломов, стабилизации и замещения пораженных костных тканей, хотя менее предпочтительна, нежели другие материалы.

Кремические импланты можно разделить на два класса по биосовместимости: биоинертную керамику (на основе оксидов алюминия, церия и т.д.) с высокой прочностью и износостойкостью и биоактивную керамику с остеокондуктивными свойствами. Отнесение материала к тому или иному классу определяется способом соединения и взаимодействия импланта с костной тканью. Тем не менее, некоторые присущие биокерамике недостатки ограничивают их широкое применение. Один из наиболее важных недостатков биокерамики является их хрупкость, характеризующаяся низкой вязкостью разрушения. В частности, влияние среды организма человека и нагрузок извне может привести к быстрому росту микротрещин в зоне контакта биокерамики с костью или даже в самом биокерамическом имплантате и, как следствие, к окончательному непредсказуемому перелому. Кроме того, биокерамика обычно обладает плохой обрабатываемостью, что также остается важным препятствием для изготовления высокоэффективных биокерамических имплантатов [16].

В целом, керамические импланты обладают коррозионной стойкостью и, зачастую, биоактивностью. Также к недостаткам биокерамики относятся низкая усталостная

стойкость, хрупкость и чрезвычайно высокая жесткость. Пластинчатая замена кости происходит уже после клеточной деградации керамического матрикса [17].

1.5 Композиты

Композиционные материалы представляют собой соединения, состоящие из двух и более физических и/или химических равномерно распределенных индивидуальных компонентов, которые имеют физические свойства, которые отличаются (и зачастую превосходят) физические свойства каждого из составляющих композит веществ. Композиционные материалы имеют одну непрерывную объемную фазу (матрицу) и одну или более дисперсные фазы – армирующий наполнитель, который имеет принципиально отличающиеся механические и/или биологические свойства в сравнении с матрицей.

Композиты обладают уникальными свойствами и, как правило, прочнее, чем любой из отдельных материалов, из которых они изготовлены. Этот факт делает возможным применение композитов к некоторым сложным проблемам, где необходимо врастание или полная замена костной ткани. Для непосредственной имплантации требуются композиты с пористой структурой и механическими свойствами, близкими к губчатой кости [18].

Одним из важных типов композиционных материалов в восстановлении костных дефектов являются неорганико-органические композиты, которые сочетают пластичность полимерной фазы с жесткостью и прочностью неорганических компонентов для получения усовершенствованных биоматериалов с улучшенными механическими свойствами и желаемыми показателями деградации. Кроме того, добавление полимеров в композиты также позволяет лучше модифицировать структуру и однородность композита, задавая желаемые параметры. Биокерамика, такая как гидроксиапатит, биоактивное стекло, оксид алюминия и фосфаты кальция, широко используется для восстановления костной ткани, поскольку они могут значительно улучшить механические свойства полимерных составляющих, а также повысить биологическую активность биоматериалов в составе композита [19].

Основным преимуществом композиционных биоматериалов является то, что, хотя по отдельности металлы или керамические материалы имеют недостатки, такие как низкая биосовместимость и коррозия для металлов, хрупкость и низкая прочность на разрыв для керамических материалов, композитные материалы обеспечивают альтернативы для улучшения многих нежелательных свойств гомогенных материалов [18].

1.6 Общие сведения о костных цементах

Костные цементы являются композитными материалами, состоящие из двух фаз – жидкой и порошковой. После смешивания эти фазы образуют пастообразную консистенцию, которая впоследствии может имплантироваться в организм и затвердевать [20].

Данные материалы могут использоваться для фиксации уже введенного в организм имплантата. Цемент заполняет свободное пространство между протезом и костью, а благодаря своей оптимальной жесткости может равномерно амортизировать силы, действующие на кость. Тесная связь между цементом и костью, а также цементом и протезом приводит к оптимальному распределению напряжений и энергии межфазной деформации, и оно также может быть достигнуто за счет геометрии строения самого протеза. Сохранение цемента в заданном положении, его фиксация между костью и имплантом и достаточное укрепление/блокировка губчатой кости в течение длительного времени имеет решающее значение для долгосрочной носки самого имплантата. В случаях же, когда непрерывное напряжение извне превышает способность костного цемента перераспределять и поглощать поступающую энергию, то возможен усталостный разрыв.

Различные костные цементы имеют уникальные химические составы, тем самым создавая целый ряд материалов с различными характеристиками, которые подходят для решения широкого спектра клинических задач [21]. Но, несмотря на возможные отличия состава и функционала, ко всем костным цементам выдвигается перечень требований:

- простота введения и нанесения;
- затвердевание в среде организма;
- низкая температура затвердевания (что позволяет успешно установить цемент);
- невозможность распада при контакте с физиологическими жидкостями;
- механическая прочность;
- отсутствие токсичности;
- биосовместимость;
- биоактивность;
- высокая пористость.

На данный момент различают два типа костных цемента: акриловые и кальций-фосфатные костные цементы. Акриловые костные цементы представляют собой полимеры, состоящие из полиметилметакрилата, метилметакрилата (мономер), некоторых

органических (бензоилпероксид ($C_{14}H_{10}O_4$), N,N-диметилпара-толуидин и др.) и неорганических компонентов (сульфат бария, оксид циркония и т.д.), который затвердевает посредством радикальной полимеризации. Они используются для первичной фиксации металлических имплантов и распределения нагрузки на имплант и кость. Но, несмотря на нетоксичность материала и его биологическую инертность, он может оказывать пагубное влияние на кость. Например, при схватывании выделяющееся тепло может вызвать некроз костной ткани, а частицы, высвобождающиеся вследствие износа материала, могут вызвать резорбцию. Также опасность представляет токсичность самого мономера метилметакрилата.

Кальций-фосфатные костные цементы в основе своей представляют керамический материал, в основу которого входит порошок фосфата кальция в среде воды (или водных растворов), претерпевающий растворение и твердеющий вследствие осаждения в виде гидроксиапатита или брусита. Они обладают хорошей биосовместимостью и биоактивностью, что делает их остеокондуктивными материалами. И все же, в силу своей природы, они являются весьма хрупкими, что делает невозможным их использование для фиксации, например, протезов суставов [20]. Вышесказанные характеристики обобщены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнение акриловых и кальций-фосфатных костных цемента

	Акриловые костные цементы	Кальций-фосфатные костные цементы
Тип материала	Полимер	Керамика
Порошковая фаза	Полиметилметакрилат (а также его сополимеры)	Фосфаты кальция
Жидкая фаза	Метилметакрилат	Водные растворы фосфатов и слабых кислот
Проходящие реакции	Полимеризация	Гидролиз/кислотно-основные реакции
Биоактивность	Инертны	Биоактивны
Применение	Фиксация имплантов, вертебропластика	Регенерация костной ткани

Также на механические свойства и стабильность костных цемента в течение долгого времени влияет проникание воздуха в цементную массу, которое может произойти во время приготовления цемента. Пустоты также могут образовываться в результате испарения мономера при высокой температуре во время полимеризации.

Кроме того, воздух может «застрять» в цементе во время его непосредственного клинического использования [22].

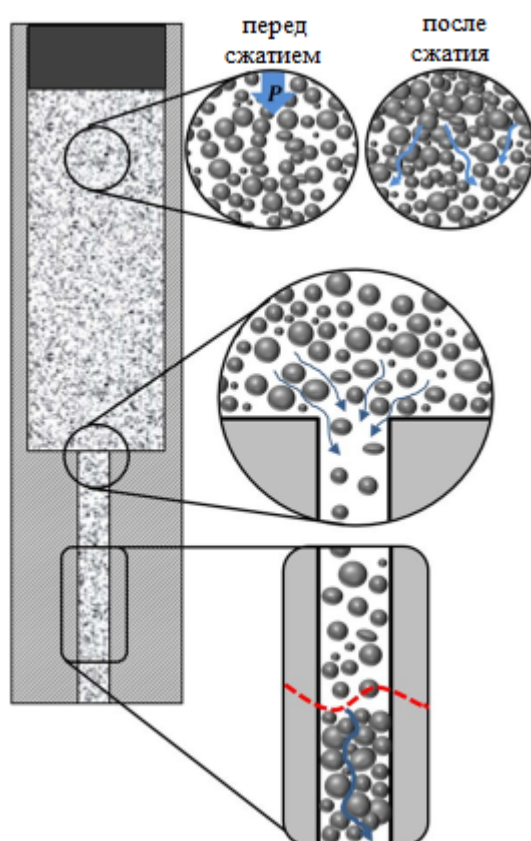
1.7 Кальций-фосфатные костные цементы

Кальций-фосфатные костные цементы являются биоматериалами, химически схожими с минеральной составляющей костной ткани за счет содержания в нем одного или нескольких соединений фосфата кальция и жидкой фазы, которая может состоять из воды, физиологического раствора, растворов фосфатных солей (гидро- и/или дигидрофосфатов) и прочих растворителей. Как писалось ранее, данный материал обладает хорошей биосовместимостью и биоактивностью, и при его модификации можно достичь ускорения процесса резорбции, которая способствует восстановлению новой костной ткани, а также улучшенной стимуляции ее образования.

Свежеприготовленные суспензии обладают относительно низкой сдвиговой вязкостью и эластичностью, в связи с чем они плохо держат форму. Это позволяет легко вводить цемент в пораженное место шприцом под ручным давлением. Время, в течение которого возможно провести инъекцию цемента, обуславливается множеством факторов, один из которых – метод приготовления. От метода приготовления зависит размер и количество кристаллов, которые выпадают в осадок при приготовлении цемента, а также кристаллическая решетка и размер узлов самого цемента. Например, стоматологические цементы остаются инъекционными в течение трех минут, ортопедические – в течение восьми минут [23].

Также одной из основных причин плохой инъекционной способности цементов является разделение твердой и жидкой фаз при введении цемента. На рисунке 1 изображена схема разделения фаз при экструзии пасты и их расположение в экструдере. Механизмы разделения фаз включают в себя следующие процессы:

1. фильтрацию в стволе, где дренаж жидкой фазы, вызванный оказываемым давлением, приводит к уплотнению твердой фазы;
2. всасывание, которое связано с расширением порошковой сети при втекании в матрицу;
3. фильтрацией в игле, усугубленной образованием твердых матов [24].



Механизм I. Фильтрация

Когда давление P , оказываемое на пасту, оказывается высоким по отношению к проницаемости системы (пасты), то происходит уплотнение порошковой фазы и дренаж жидкой фазы.

Механизм II. Всасывание

Если объемная доля твердой фазы достаточно высока, частицы должны раздвигаться, чтобы обеспечить поток, (то есть порошок должен расширяться). Затем жидкость вытягивается через порошковую сеть, чтобы заполнить пустоты, созданные расширяющимся порошком.

Механизм III. Фильтрация в игле

Над красной пунктирной линией изображен нормальный поток в матрице, ниже той же линии показано образование твердого мата или засорения порошка. Поскольку порошок статичен или медленно движется в матрице, но плунжер все еще движется, жидкость должна течь через мат, пока мат не сломается.

Рисунок 1 – Схема разделения фаз при экструзии пасты

На физические и кинетические характеристики влияет не только метод приготовления цемента, но и его химические составляющие (различие природы компонентов и их концентрации).

Состав твердой фазы для различных целей модифицируется соответствующим образом; вне зависимости от дальнейшего использования цемента, в нем должен находиться фосфат кальция. Эта соль же может содержать биосовместимые компоненты: ионы натрия, калия, магния, цинка и т.д., а также карбонаты, сульфаты или хлориды – все они подходят в качестве компонентов, составляющих порошковую фазу.

Основная роль жидкой фазы – предоставление среды для растворения реагентов и последующего осаждения продуктов. Возможно использование воды (достигается оптимальная растворимость компонентов порошка) и физиологического раствора (в силу изотоничности плазме крови). В некоторых случаях могут применяться растворимые фосфатные соли натрия (NaH_2PO_4 и/или Na_2HPO_4). Они добавляются в качестве источника фосфат-ионов в раствор, и при их внесении ускоряется схватывание цемента (так как равновесие системы при осаждении гидроксиапатита/брушита склоняется в сторону образования продукта после появления избытка фосфат-ионов).

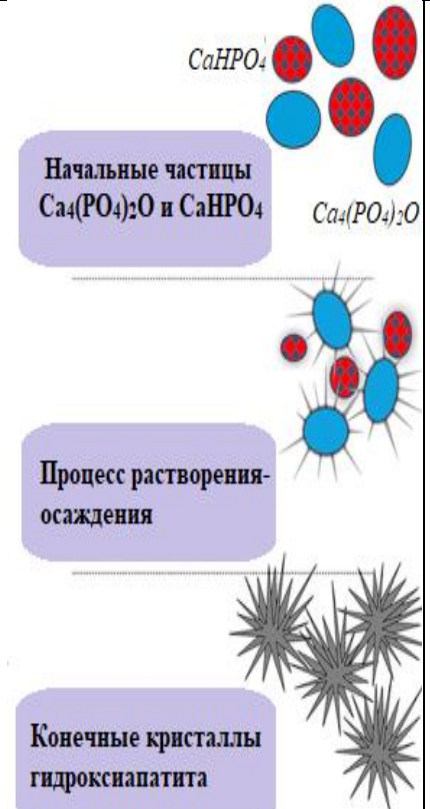
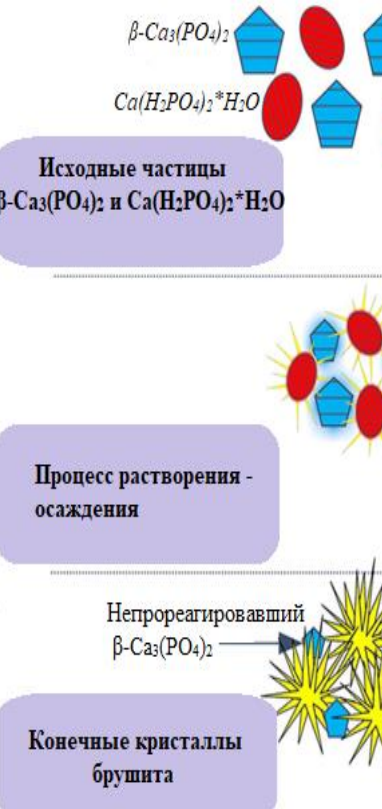
Основным фактором, обуславливающим пластичность цемента, его прочность, пористость, способность к инъекции и время схватывания, является отношение жидкости

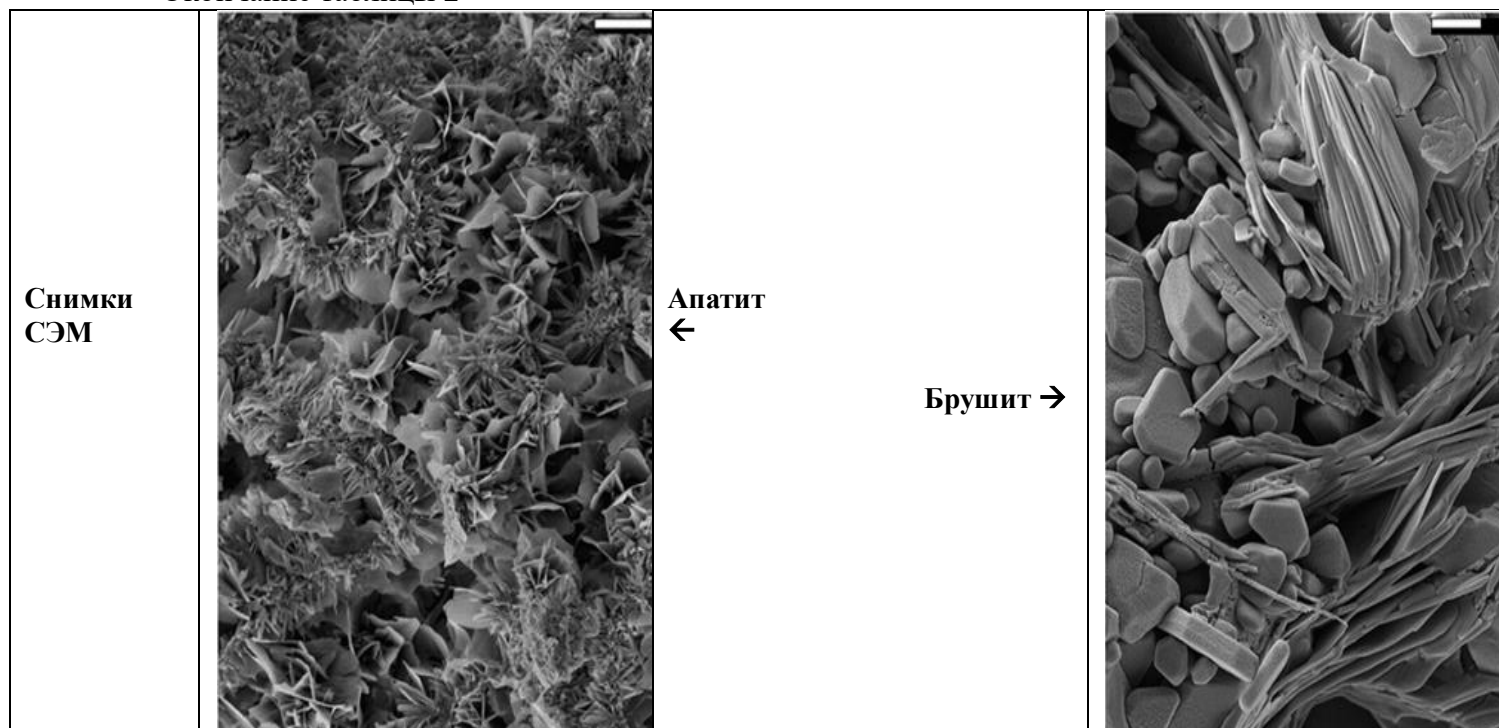
к порошку. Чем меньше будет отношение, тем прочнее будет цемент (в силу преобладания порошковой фазы) [20].

Современные костные цементы имеют только два различных конечных продукта: осажженный гидроксиапатит или брушит. Это объясняется тем, что гидроксиапатит является наиболее стабильным фосфатом кальция при $\text{pH} > 4.2$, тогда как брушит – при $\text{pH} < 4.2$. Уменьшение отношения порошка к жидкости увеличивает инъекционную способность при одновременном увеличении времени схватывания и влиянии на механические свойства цемента после схватывания.

Кальций-фосфатные цементы можно классифицировать по количеству компонентов в твердой фазе (единичных или множественных), типу реакции схватывания (гидролиз или кислотно-основная реакция), механизму схватывания и механизму преобразования микроструктуры во время схватывания, а также по типу конечного продукта, что изложено в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение апатитовых и брушитовых цемента

	Апатитовые цементы		Брушитовые цементы
	Один компонент	Несколько компонентов	
Реагенты	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$, CaHPO_4	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Реакция	$3\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$	$2\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O} + 2\text{CaHPO}_4 = \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + 7\text{H}_2\text{O} = 4\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Тип реакции	Гидролиз	Кислотно-основная реакция	Кислотно-основная реакция
Механизм и тип кристаллов			



Как писалось ранее, при смешении порошковой и жидкой фаз образуется пастообразный цемент вследствие реакции осаждения. Одним из продуктов данной реакции является гидроксиапатит кальция. Его получение возможно при невысоких температурах (около 37°C) и в физиологической среде (зачастую в изотоническом растворе NaCl), что крайне схоже с формированием или ремоделированием костной ткани в организме. Это может объяснить тот факт, что гидроксиапатит, образующийся при отверждении цемента, гораздо больше похож на биологические апатиты (которые входят в состав кости, зубной эмали и т.д.), чем на те, которые получаются при высокотемпературных процессах спекания [20]. Также влияние гидроксиапатита на процесс ремоделирования и роста костной ткани можно объяснить тем, что происходит поляризация ОН-групп, ограниченных каналом, который образуется вследствие перекрывания гексагональных атомов кальция [25].

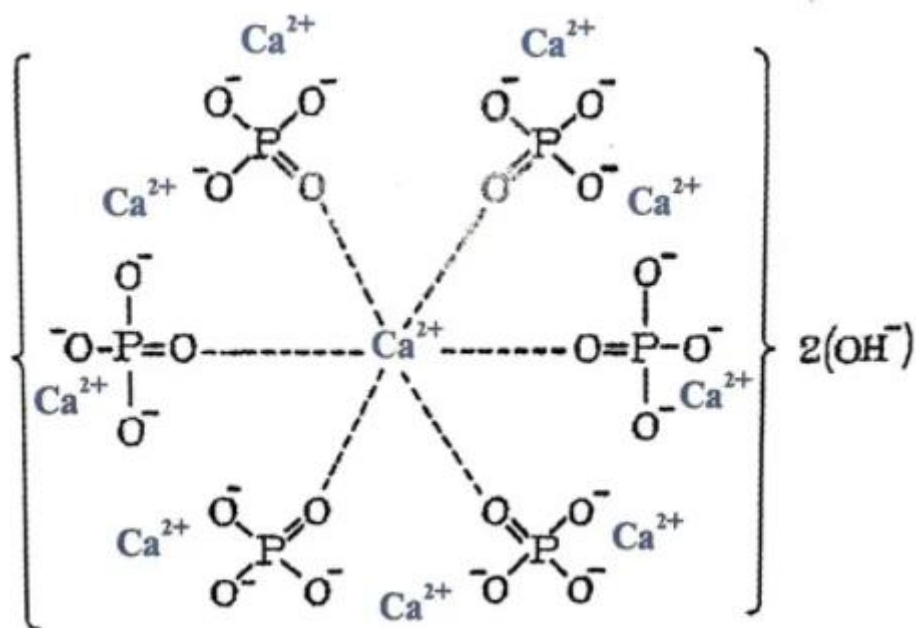


Рисунок 2 – Структурная формула гидроксиапатита

Помимо всего прочего, гидроксиапатит, как один из основных компонентов естественной кости, может увеличивать локальную концентрацию ионов Ca^{2+} , которые могут активировать пролиферацию остеобластов и способствовать росту и дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток. Благодаря своим неиммуногенным свойствам, биосовместимости, биоактивности и хорошей остеокондуктивности, гидроксиапатит широко используется при восстановлении костей [26].

Также вследствие осаждения возможно выделение кристаллов брушита ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Писалось ранее, что брушит – это кислый фосфат кальция, который метастабилен в физиологических условиях. По этой причине брушитовые костные цементы разлагаются в организме гораздо быстрее, нежели апатитовые цементы. Также брушитовые цементы, как правило, схватываются слишком быстро; время схватывания контролируется растворимостью основной фазы: чем выше растворимость, тем быстрее время схватывания. Поэтому при синтезе цемента часто используются замедлители схватывания, и распространенным подходом к увеличению времени схватывания является добавление ингибиторов роста кристаллов (например, солей магния). Таким образом, брушитовые костные цементы могут использоваться преимущественно в качестве доставки лекарственных средств в пораженную ткань (за счет высокой степени разложения и пористости) [20].

1.8 Модификации кальций-фосфатных костных цементов

Кальций-фосфатные костные цементы могут приобретать различные свойства при добавлении тех или иных веществ в жидкую и/или порошковую фазы. Рассмотрим добавляемые реагенты по принципу улучшения механических и биологических свойств, а также выделим случаи армирования акриловых цементов фосфатами кальция.

1.8.1 Механические свойства

Одним из способов улучшения механических свойств является увеличение **соотношения ионов кальция к фосфат-ионам (Ca/P)**. Это достигается за счет использования в качестве жидкой среды водного раствора фосфорной кислоты. Повышение ее концентрации приводит к уменьшению конечного времени схватывания цемента (схватывание происходит за 30 секунд) и повышению прочности всего цемента, вследствие чего уменьшается пористость [27].

Также в качестве жидкой фазы можно использовать *фитиновую кислоту* ($C_6H_{18}O_{24}P_6$).

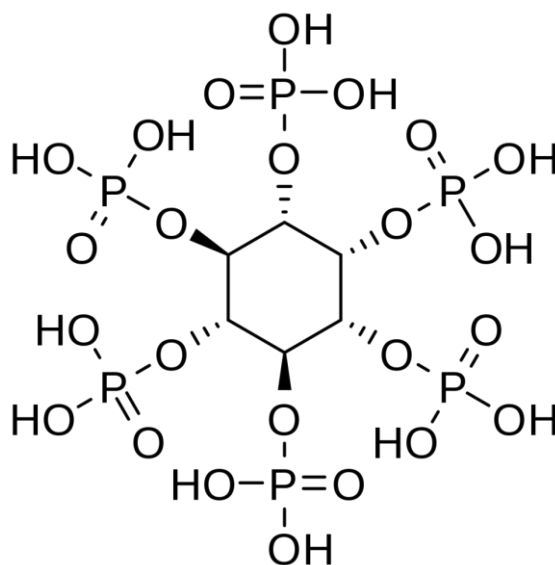


Рисунок 3 – Структурная формула фитиновой кислоты

При повышении концентрации фитиновой кислоты увеличивается инъекционная способность цемента (если для ортопедического применения цементы остаются инъекционными до 8 минут, то с фитиновой кислотой это время увеличивается до 10 минут). Также повышается вязкость во время схватывания цемента, что можно объяснить увеличением образования хелатных комплексов между ионами Ca^{2+} и фосфатными группами фитиновой кислоты, которые, вероятно, менее растворимы, чем фосфат кальция, который находится в порошковой фазе. Кроме того, комплексообразование

дополнительно замедляет реакцию растворения/осаждения цемента за счет уменьшения доступности свободных ионов кальция. Это приводит к замедленному повышению вязкости пасты, а также хорошо объясняет сильное замедляющее действие на гидратацию цемента [28]. Ко всему прочему, фитиновая кислота притормаживает развитие клеток, инициирующих апоптоз костной ткани [29].

Включение волокон *поливинилового спирта* в цемент повышает устойчивость материала к деформации.

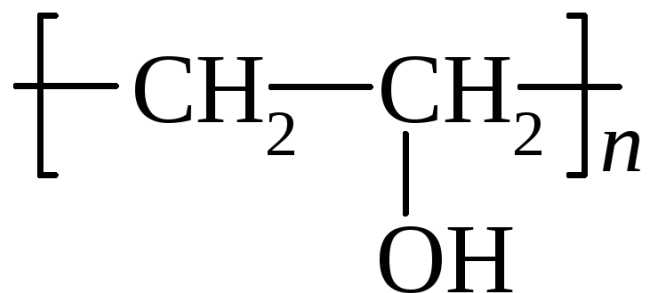


Рисунок 4 – Структурная формула поливинилового спирта (ПВС)

При оказании давления на цемент, нано- и микротрещины формируются вблизи места, куда оказывается само воздействие. Впоследствии накопление этих нано- и микротрещин приводит к единой макротрещине. В этот момент активизируются механизмы упрочнения, и вслед за трещиной волокна поливинилового спирта частично или полностью перекрывают трещину, тем самым стабилизируя процесс распространения трещин. Когда происходит дальнейшее распространение трещин, вытягивание волокна приводит к дополнительному сопротивлению трению скольжения, фибрилляции поверхности волокна и, наконец, скольжению-упрочнению.

По сравнению с образцами, армированными волокнами ПВС толщиной 8 мм, при разрушении армированных волокнами образцов цемента с волокнами ПВС толщиной 4 мм рассеивалось меньшее количество энергии. Кроме того, наличие волокон влияет на ширину повреждения и характер распространения. По сравнению с быстрым разрушением, вызванным узкой единичной макротрещиной (как это наблюдается для цементов без волокон), волокна приводят к замедлению процесса роста трещины и увеличению ширины повреждения. Волокна ПВС способны увеличить трещиностойкость волокнисто-армированных цементов при инициировании и росте трещин примерно на 9% (для волокон толщиной 4 мм) и на 30% (для волокон толщиной 8 мм) [30].

При добавлении *гентамицина* можно улучшить некоторые механические свойства цементов.

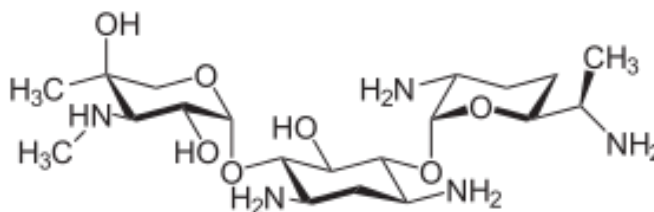


Рисунок 5 – Структурная формула гентамицина

Увеличение прочности при растяжении можно объяснить уменьшением размера и толщины осаждаемых кристаллов гидроксиапатита в микроструктуре цемента, что связано с присутствием сульфат-ионов в системе. Вследствие уменьшения размеров кристаллов увеличивается пористость самого цемента (но не более чем на 5%) [31].

Специфическими свойствами обладают цементы, легированные *ионами Eu^{3+}* . При увеличении концентрации Eu^{3+} увеличивается фотолюминесценция (и цемент лучше люминесцирует, нежели эталонный порошок). Люминесцентные наночастицы не выделяются и не взаимодействуют с близлежащими тканями, так как они находятся в цементном матриксе и окружены им. Кроме того, наночастицы Eu^{3+} выступают в роли ядер кристаллизации, которые запускают осаждение гидроксиапатита и рост кристаллов. Также легирование приводит к улучшению сцепления кристаллов цементного матрикса и, таким образом, к повышению прочности материала на изгиб и сжатие. Основным преимуществом данного цемента является то, что возможен мониторинг состояния костной ткани и разложения цемента без ионизирующего излучения [32].

1.8.2 Биологические свойства

Зачастую при модификации костных цементов с целью улучшения биологических свойств также повышаются и механические параметры цементов.

Одним из таких примеров является добавление *лизина* в жидкую фазу цемента.

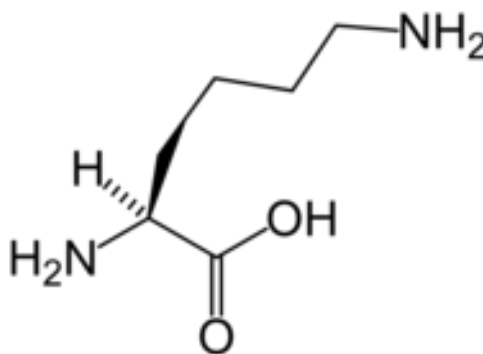


Рисунок 6 – Структурная формула лизина

Лизин практически не влияет на фазу и морфологию гидратированного цемента, но заметно повышает механическую прочность, пористость и увеличивает время схватывания цемента (в зависимости от содержания лизина). Кроме того, обильные поры в цементе облегчают доставку лизина к пораженным тканям (это имеет смысл, так как лизин обладает остеокондуктивными свойствами) [33].

При добавлении ионов таких металлов, как *цинк или серебро*, можно добиться противовоспалительных свойств у цемента. Помимо этого ускоряется время схватывания. Интересен тот факт, что введение серебра/цинка возможно двумя методами: добавление его в порошковую или жидкую фазы. Это позволяет адаптировать дозу антибактериального средства вплоть до заключительного этапа, то есть во время инъекции [34].

Добавление ионов *трехвалентного хрома* Cr^{3+} в цементы значительно улучшает как резорбцию, так и образование новой кости в зависимости от концентрации самих ионов. Это может быть связано с более высокой рассасываемостью материала и стимуляцией остеокластической активности за счет высвобождения ионов Cr^{3+} . Кроме того, стимуляция остеокластической активности Cr^{3+} может оказывать дополнительное влияние на остеогенез, поскольку образование кости также регулируется присутствием остеокластов. Модифицированные цементы не цитотоксичны, и только небольшие количества Cr^{3+} обнаруживаются в области имплантата и внутри новообразованного костного матрикса [35].

Крайне интересными свойствами обладают цементы, легированные *наночастицами железа*, которые выделяются из магнетита (Fe_3O_4). В силу того, что наночастицы железа являются ферромагнетиками, то при приложении электромагнитного поля происходит упорядочивание магнитных моментов, и в результате этого процесса выделяется тепло, которое может использоваться для инициирования апоптоза опухолевых клеток вблизи костной ткани. В случае высоких концентраций наночастиц железа в цементе при внесении электромагнитного поля тепловыделения постоянно увеличивается с течением времени и достигает максимума $55\text{ }^{\circ}\text{C}$, что может быть вредным для здоровых клеток. И наоборот, несмотря на неоднородный профиль тепловыделения в случае более низких концентраций наночастиц железа, локализованная температура лежит в диапазоне $40\text{--}45\text{ }^{\circ}\text{C}$, что достаточно для апоптоза опухолевых клеткок (при этом гибель здоровых клеток не происходит). Неоднородность профиля тепловыделения проявляется в том, что через две минуты после воздействия электромагнитного поля температура падает в течение минуты, после чего вновь поднимается; тот же процесс наблюдается и на четвертой минуте. Степень тепловыделения можно регулировать путем

изменения количества включенной магнитной составляющей и/или путем настройки параметров приложенного электромагнитного поля [36].

1.8.3 Армирование акриловых цементов фосфатами кальция

При добавлении фосфатов кальция у акриловых цементов проявляются биоактивные свойства (акриловые цементы являются биоинертными) за счет образования на поверхности кристаллов гидроксиапатита. Вместе с этим улучшается деградация цементов. Следует отметить, что если цемент проявляет одновременно биологическую активность и разлагаемость, то высвобождение частиц цемента происходит постепенно, что дает костным клеткам достаточно времени для размножения.

Включение фосфатов кальция увеличивает модуль упругости, но и хрупкость цементов. Закономерно это приводит к снижению прочности цемента и более быстрому разрушению материала [37].

Также при армировании акриловых цементов не только фосфатами кальция, но и полимерами (как, например, хитозан), уменьшаются напряжение на сжатие, прочность и пиковые нагрузки (в сравнении с чистым акриловым цементом). При этом увеличивается время схватывания и пористость материала. Поры для остеокондукции после деградации индуцируются как раз хитозаном и фосфатом кальция; чем выше содержание добавок, тем больше усиливается процесс деградации и тем больше размер пор [38].

В целом, одним из недостатков кальций-фосфатных костных цементов является возможная миграция частиц цемента в ткани, окружающие место нанесения. Это приводит к повышению уровня ионов кальция, которые локально превышают физиологический уровень, вследствие чего возможна клеточная дисфункции в жизненно важных органах. По этой причине данные цементы обычно не используются в местах, расположенных вблизи мозга, который особенно чувствителен к изменению концентрации ионов Ca^{2+} [23]. Также к недостатком относится хрупкость данного материала, однако в случаях, когда присутствуют малочисленные трещины и предположительно будет оказываться сжимающая нагрузка на пораженное место, именно использование кальций-фосфатных цементов будет более приемлемым, нежели менее биосовместимых материалов (как, например, акриловых костных цементов) [39].

1.8.4 Внесение альгината натрия

Альгинаты представляют собой неразветвленные природные полисахариды, состоящие из 1,4-связанной β -D-маннуриновой кислоты (М) и α -L-гулуриновой кислоты

(G). Сополимерный состав и характер распределения М-, G-блоков оказывает влияние на физические свойства вещества. Так, сополимер может быть обогащен как М-, так и G-блоками, иметь эквивалентный состав; иметь блок-сополимерную и чередующуюся структуру [40].

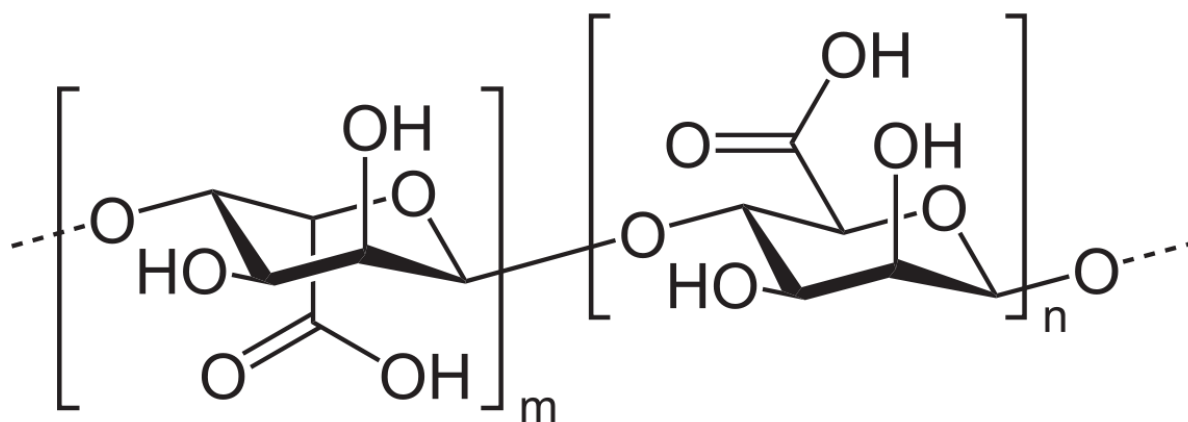


Рисунок 7 – Структурная формула альгиновой кислоты

Альгинаты в настоящее время используются в качестве перевязочных материалов для острых или хронических ран, инкапсуляции клеток, доставки лекарств и т.д. из-за его нетоксичности, биоразлагаемости, биосовместимости и способности к сшиванию. Также альгинаты используются в качестве загустителей и стабилизаторов в пищевой, фармацевтической и косметической промышленности [41].

При модификации альгинатов химическими методами можно добиться улучшения существующих свойств за счет включения в структуру новых группировок (например, для улучшения физико-химических и биологических свойств) или придание совершенно новых свойств. Так, сочетание химических и биохимических методов модификаций обеспечивает значительный потенциал для создания модернизированных производных альгиновой кислоты, что позволяет адаптировать свойства материала (растворимость, гидрофобность, сродство к специфическим белкам и т.д.) [42].

При добавлении альгинатов в гидроксиапатитовые костные цементы в качестве жидкой фазы повышается инъекционная способность и биологические свойства имплантов. Было замечено увеличение количества макропор и их размеров, что способствует ускоренному клеточному обмену для моделирования костной ткани. Также линейно увеличивалось время схватывания цемента относительно повышения концентрации альгината в нем; при этом значение pH сохраняло близость к нейтральным значениям (около 7) [43].

1.9 Методы идентификации костных цементов

1.9.1 Инфракрасная спектроскопия

Инфракрасная (ИК) спектроскопия – это аналитический метод, который предоставляет информацию о химическом составе образца на основе спектров поглощения и отражения электромагнитного излучения в инфракрасной области, причем различают несколько зон: ближнюю инфракрасную область ($14\,000\text{--}4000\text{ см}^{-1}$), среднюю инфракрасную область ($4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$) и дальнюю инфракрасную область ($400\text{--}10\text{ см}^{-1}$). Инфракрасная спектроскопия является колебательным методом спектроскопии, то есть производится фиксация колебаний связей в веществе [44].

В ИК-спектроскопии образец облучается полихроматическим светом, что индуцирует поглощение фотона света. Поглощение может произойти лишь в случае, когда частота (энергия) поглощенного света соответствует энергии, необходимой для вибрации конкретной связи внутри образца. Для того, чтобы вибрация была активна в ИК-спектре (т.е. идентифицирована), молекулярный дипольный момент должен изменяться во время вибрации. Энергия ИК-излучения обеспечивает молекулу достаточной энергией для совершения колебательных движений, но недостаточной, чтобы привести к ионизации или разрыву связей. Иногда выделяют, что при использовании синхротронного источника происходит локальный нагрев, но он слишком мал ($0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$), чтобы принимать его во внимание [45].

Как уже сказано выше, в методе ИК спектроскопии наблюдается изменение энергии молекул, которое проявляется в виде колебаний. Колебания могут быть:

- валентными – колебания совершаются в направлении химических связей, при этом изменяются межатомные расстояния;
- деформационными – колебания, при которых изменяются валентные углы, а межатомные расстояния остаются постоянными.

Каждая химическая функциональная группа, присутствующая в образце, будет поглощать инфракрасный свет на определенных длинах волн, характерных для этой химической группы, позволяя качественно идентифицировать присутствующие в образце группировки атомов/молекул.

Идентификация вещества происходит при анализе инфракрасного спектра – совокупности полос поглощения тех или иных групп атомов/молекул. Кроме того, по инфракрасным спектрам определяют симметрию и структуру неизученных молекул. Измерение интенсивности полос в спектрах позволяет проводить количественный анализ, изучать химические равновесия и кинетику химических реакций, контролировать ход

технологических процессов [44]. Интенсивность самой полосы напрямую зависит от концентрации и природы функциональных групп в молекуле (первичная структура) и от ее конформации (вторичная структура) [45].

Наиболее применимым методом ИК-спектроскопии является спектроскопия в среднем диапазоне (mid-infrared, MIR). Так, появление полос в данном диапазоне длин волн – результат растяжения, изгиба и вращающиеся колебания молекул образца, в то время как спектры в ближней инфракрасной области (near-infrared, NIR) являются результатом сложных обертонов и высокочастотных комбинаций на более коротких длинах волн. Спектральные пики в области MIR часто более четкие и лучше разрешены, чем в NIR. Хотя интенсивность NIR в 10-1000 раз ниже, чем у MIR (что затрудняет процесс идентификации функциональных групп), высокочувствительные спектрометры могут быть построены с использованием нескольких средств, включая использование эффективных детекторов и более ярких источников света, что позволяет применять спектроскопию в NIR. Но пока широкого применения это не снискало [46].

Интерпретация спектров реальных анализов может быть осложнена рядом факторов:

- наличие обертонов и комбинированных полос – характеристические полосы, соответствующие разным частотам, одновременно поглощают энергию (проявляются на спектре);
- резонанс Ферми – появление двух полос близко друг к другу, когда ожидается только одна (возможно при наличии обертонов/комбинированных полос, имеющих близкое значение интенсивности с основной полосой);
- связанные колебания – колебания больших фрагментов молекул/всего углеродного скелета (возникает в случае, если соседние связи обладают близкими значениями частот);
- полосы вибрации–вращения – при анализе спектров обнаруживается ряд близко расположенных компонентов, что обусловлено возбуждением вращательного движения во время колебательного перехода (для газообразных гетероядерных соединений).

Иногда в данный ряд вносят наличие водородной связи, которая может способствовать заметным изменениям в инфракрасных спектрах. Присутствие этого типа связи в молекулах может вносить дополнительную, а иногда и вводящую в заблуждение информацию о спектре [47].

Преимуществами метода инфракрасной спектроскопии являются широкий спектр анализируемых веществ, низкая потребность в количестве анализа (порядка 1–10 мг),

простота использования и интерпретации спектров, чувствительность, относительно невысокая стоимость оборудования, малое деструктивное воздействие на анализируемое вещество.

Недостатками инфракрасной спектроскопии при анализе веществ является невозможность раздельного определения – если исследуется смесь, то спектры составляющих ее веществ будут накладываться друг на друга, создавая помехи, – а также затруднения в анализе сложных структур [48].

1.9.2 Рентгеновский фазовый анализ

Определение химического состава, строения и локальных внутренних напряжений в частицах необходимо для прогнозирования и создания структур с необходимыми физико-химическими свойствами. Для исследования неоднородностей в кристаллических веществах используется рентгеновский структурный анализ – метод исследования структуры вещества по распределению в пространстве и интенсивностям рассеянного на анализируемом объекте рентгеновского излучения. Данный анализ относится к методам анализа атомной структуры веществ, посему является наиболее информативным, надежным и широко распространенным методом анализа. В отличие от рентгеноспектрального анализа, инфракрасной спектроскопии, оже-спектроскопии и ультрафиолетовой спектроскопии, которые позволяют установить лишь элементный состав исследуемых веществ, рентгеноструктурный анализ дает возможность определить, из каких фаз состоит образец.

Рентгеновский фазовый анализ реализуется двумя методами: методом порошка и методом рентгенографии поликристаллических образцов. Преимущественно в анализе используется метод порошка за счет сохранения аналита при анализе, малой потребности в количестве анализируемого вещества, отсутствия необходимости выращивания и ориентировки монокристаллов соединения и относительной простоты необходимых расчетных операций, а также за счет возможности различать модификации и изомеры одного и того же химического соединения. В свою очередь, рентгенография поликристаллических образцов позволяет определять состояния твердого тела (кристаллическое, аморфное, аморфное с кристаллическими включениями), параметры элементарной ячейки неизвестного вещества, производить структурный анализ несложных структур (определять координаты атомов в элементарной ячейке), исследовать фазовые переходы и фазовый состав вещества (выполнять качественный и количественный анализы) [49].

Качественный фазовый анализ проводится с целью идентификация кристаллических фаз на основе присущих им значений межплоскостных расстояний и интенсивности линии рентгеновского спектра; его можно использовать как в случае, когда предварительно известен химический состав и имеются данные о предполагаемом фазовом составе, так и в случае, когда об образце нет никаких сведений.

Количественный фазовый анализ возможен лишь после проведения качественного анализа, так как он базируется на качественной информации анализируемого вещества. Количественный анализ проводят для нахождения процентного содержания фаз (определение относительных концентраций фаз), средних размеров кристаллов/зерен в образце и их преимущественной ориентации, функции распределения их по размерам, а также изучение внутренних напряжений, которое проводят с помощью анализа профиля дифракционных линий и сдвига положения этих линий. Количественный анализ реализуются на основе порошковой рентгенограммы.

После проведения качественного и/или количественного анализа следует исследование экспериментальных дифрактограмм анализируемых объектов. На основе этих данных заключают о качественных и количественных свойствах анализируемого вещества [50]. В случае, когда данные экспериментальной дифрактограммы невозможно отнести к теоретическим значениям, происходит обнаружение принципиально новой фазы, характеризующейся отличной от уже присутствующих фаз кристаллическостью и химической структурой; таким образом идентифицируется новое соединение.

Из недостатков рентгеновского фазового анализа можно выделить невозможность определения формы нахождения фазы в анализируемом веществе и получение суммарного значения фаз вне зависимости от их форм.

Преимуществами данного метода являются достоверность качественного и количественного определения веществ (в том числе ранее не исследованных), отсутствие деструктивного действия на аналит, простота расчетов, а также возможность определения изомерных структур, что делает метод рентгеновского фазового анализа наиболее эффективным для фиксации и исследования новых соединений [49].

1.9.3 Сканирующая электронная микроскопия и рентгеноспектральный микроанализ

Суть метода сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) заключается в том, что ускоренные электроны, выпущенные «пушкой» из сканирующего электронного микроскопа, несут значительное количество кинетической энергии, и эта энергия рассеивается как множество сигналов, генерируемых взаимодействиями электрон-

образец, и они идентифицируются датчиками, в результате чего возможно получение изображения образца. При взаимодействии электронного зонда с образцом формируются следующие виды излучения:

- вторичные электроны генерируются тонкими приповерхностными слоями (длина волны составляет несколько нанометров); они весьма чувствительны к состоянию поверхности. Данные именно этого излучения позволяют судить о рельефе образца;
- отраженные электроны – электроны, отраженные от образца упругим рассеянием (достаточно нескольких микрометров для генерации). Интенсивность сигнала напрямую связана со средним атомным номером исследуемой области образца, что несет информацию о морфологии поверхности и составе анализата;
- характеристическое рентгеновское излучение – излучение, генерируемое в случаях, когда электронный луч «выбивает» электроны с внутренних оболочек атомов образца, заставляя электроны переходить с более высокого энергетического уровня на нижний с испусканием кванта рентгеновского излучения. Анализ спектра позволяет определять элементный состав микрообъемов образца.

Метод сканирующей электронной микроскопии позволяет выявить особенности зеренной структуры материалов, характер разрушения, структуру границ зерен, наличие дефектов кристаллического строения, а также наличие разных по природе кристаллов, их распределение и относительные количества [51].

Основным преимуществом СЭМ является возможность исследования реальных объектов без предварительной подготовки, проведение анализа поверхностей с развитым микрорельефом и изломов благодаря большой глубине резкости и возможности получения четких изображений с характерным трехмерным эффектом, а также возможность анализа вне зависимости от среды, в которой находится образец.

Основными недостатками метода СЭМ являются: сильная зависимость результатов от формы и природы зонда и датчиков, а также низкая скорость анализа, обусловленная механической системой сканирования [52].

На бомбардировке исследуемого вещества и рассмотрении непосредственно возникающего характеристического рентгеновского излучения специализируется не только СЭМ, но и **рентгеноспектральный микроанализ (РСМА)**. Этот метод позволяет определить элементный состав микрообъемов анализата, что делает возможным проведение качественного и количественного анализов. Отличие РСМА от СЭМ состоит в том, что возбуждение первичного излучения осуществляется в сравнительно малых объемах образца очень узким электронным зондом. Поэтому базой для рентгеновского

микроанализа служит электронно-оптическая система сканирующего электронного микроскопа [53].

Поскольку поверхность исследуемого объекта бомбардируется высокоэнергетическими электронами, метод применим к устойчивым к подобному воздействию соединениям (неорганические и некоторые органические вещества). Отдельное внимание также стоит уделять подготовке образцов к анализу, так как она имеет огромное значение для получения достоверных результатов. Для проведения РСМА необходима плоская отполированная и чистая поверхность с хорошей проводимостью. Если же исследуемый образец является диэлектриком, то его предварительно напыляют тонкой проводящей пленкой (алюминием, цинком, медью, золотом и др.) [54].

Процедура качественного анализа состоит в получении спектра рентгеновского излучения образца и последующей расшифровке, которая представляет собой определение линий. Оно возможно, так как для каждого химического элемента имеется набор характеристических линий с уникальными длинами волн, причем все они известны. Идентификация элементов в пробе представляет собой сравнение положения линии спектра с положениями линий разных элементов в справочных материалах.

Количественный рентгеноспектральный микроанализ является относительным методом, основанным на сравнении экспериментально полученной интенсивности рентгеновских линий, генерируемых в образце, с интенсивностями соответствующих линий в заданном стандартном образце с известным составом. Измерения должны проходить в известных и в целом одинаковых аналитических условиях (ток зонда, положение установки и т.д.). Содержание элемента рассчитывается из отношения интенсивностей на образце и стандарте, в котором известна концентрация определяемого элемента. Для учета различий в составах образца и стандарта вводятся поправки на матричные эффекты (под матрицей подразумевается вещество, в среде которого находится аналит), атомный номер, поглощение и флуоресценцию.

Также возможно проведение количественного анализа без использования эталона. Метод основан на расчёте интенсивностей наиболее интенсивных рентгеновских линий для чистых элементов с помощью теоретической модели. При наличии такой информации можно определить интенсивность, которую детектор зарегистрирует от любого чистого элемента, если измерена интенсивность соответствующей линии одного эталона. Таким образом, нет необходимости измерять интенсивности линий эталонов анализируемых элементов; они вычисляются после однократного измерения одного эталона.

Основными преимуществами метода РСМА являются точность определения количественных и качественных характеристик образца и отсутствие антагонистического воздействия приборов на него.

Недостатками же данного метода является необходимость соблюдения идентичных условий проведения анализа, обязательность предварительной подготовки аналита, а также невозможность проведения анализа для многих органических веществ (так как они неустойчивы к воздействиям электронных пучков) [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По доступной и экспрессной методике были получены костные цементы следующих составов: ГА, ГА +ДФК, 1 ГА : 1 ЗЖ, 1,2 ГА : 1 ЗЖ, 1,3 ГА : 1 ЗЖ, 1,5 ГА : 1 ЗЖ;

2. Был подтвержден состав костных цементах методами ИКС, РФА, СЭМ/РСМА. Наличие сшивки гулуруновых остатков в составе альгината натрия ионами кальция подтверждается полосой 1348 см^{-1} в ИК-спектрах. Методом РФА была зафиксированная кристаллическая фаза гидроксиапатита с областью когерентного рассеивания равной 10 нм. Было выявлено мономодальное распределение частиц по размеру методом СЭМ (от 3,9 до 10 нм), а также равномерное распределение элементов в составе образцов методом РСМА;

3. Образцы были исследованы на растворимость методом комплексонометрического титрования. Так, для композитных материалов наблюдалось снижение растворимости с увеличением концентрации ГА. Значения растворимости уменьшались в диапазоне с 6,81 до 3,91 моль/л·10² (с 342 до 196 мг) и не превышали допустимые значения содержания кальция в тканях (700 мг).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang D. The development of collagen based composite scaffolds for boneregeneration / D. Zhang, X. Wu, J. Chen, K. Lin // *Bioactive Materials*. – 2018. – V.3. – P. 129–138.
2. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells / R. Florencio-Silva, G. Rodrigues da Silva Sasso, E. Sasso-Cerri, M. Simões [et al] // *BioMed Research International*. – 2014. – V. 2015. – P. 1–17.
3. Wang W. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review/ W. Wang, K. W.K. Yeung // *Bioactive Materials*. – 2017. – V.2. – P. 224–227.
4. Marx R.E. Bone and Bone Graft Healing// *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*. – 2017. – V. 19. – P. 455–466.
5. Bone regeneration: current concepts and future directions / R. Dimitriou, E. Jones, D. McGonagle, P. Giannoudis // *BMC Medicine*. – 2011. – V. 9. – P. 1–10.
6. Bioactive coating as a surface modification technique for biocompatible metallic implants: a review / B. Priyadarshini, M. Rama, C. Vijayalakshmi, U. Vijayalakshmi // *Journal of Asian Ceramic Societies*. – 2019. – V. 7. – P. 397–406.
7. Dehghanghadikolaei A. Coating Techniques for Functional Enhancement of Metal Implants for Bone Replacement: A Review / A. Dehghanghadikolaei, B. Fotovvati // *Materials*. – 2019. – V. 12. – P. 1–23.
8. Moghaddam N.S. Metals for bone implants: safety, design, and efficacy / N.S. Moghaddam, M. T. Andani, A. Amerinatanzi, C. Haberland, S. Huff, M. Miller, M. Elahinia, D. Dean // *BioManufacturing Reviews*. – 2016. – V.1. – P. 1–16.
9. Попков А.В. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии // *Гений ортопедии*. – 2014. – №3. – С. 94–100.
10. Kravanja K. A review of techniques for the application of bioactive coatings on metal-based implants to achieve controlled release of active ingredients / K. Kravanja, M. Finšgar // *Materials & Design*. – 2022. – V. 217. – P. 1–20.
11. Треушников В.М. Основы создания биосовместимых и биостойких полимерных имплантатов / В.М. Треушников, Е.А. Викторова // *Современные технологии в медицине*. – 2015. – Т. 7, №3. – С. 149–172.
12. Stewart S.A. Implantable Polymeric Drug Delivery Devices: Classification, Manufacture, Materials, and Clinical Applications / S.A. Stewart, J. Dominguez–Robles, R. F. Donnelly, E. Larrañeta // *Polymers*. – 2018. – V.10. – P. 1–24.

13. Los D. The use of polymer materials for medical applications / D. Los, V. Shapovalov, S. Zotov // Problems of health and ecology. – 2020. – V. 2. – P. 5–13.
14. Керамические и костно-керамические имплантаты: Перспективные направления / И.А. Кирилова, М.А. Садовой, В.Т. Подорожная, С.П. Буякова [и др.] // ХИРУРГИЯ ПОЗВОНОЧНИКА. – 2013. – Т. 4. – С. 52–62.
15. Vallet–Regi M. Ceramics for medical applications // J Chem Soc Dalton Trans. – 2001. – V. 2. – P. 97–108.
16. Advances in biocermetts for bone implant applications / C. Gao, M. Yao, C. Shuai, P. Feng [et al] // Bio-Design and Manufacturing. – 2020. – V. 3. – P. 307–330.
17. Sheikh Z. Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications / Z. Sheikh, S. Najeeb, Z. Khurshid, V. Verma, H. Rashid, M. Glogauer // Materials. – 2015. – V.8. – P. 5744–5794.
18. Isa Z. M. Dental implants: biomaterial, biomechanical and biological considerations/ Z. M. Isa, I. A. Hobkirk // Annal Dent Univ Malaya. – 2000. – V. 7 – P. 27–35.
19. Biomaterials for Bone Regenerative Engineering / X. Yu, X. Tang, S. Gohil, C. Laurencin // Advanced Healthcare Materials. – 2015. – V. 4. – P. 1268–1285.
20. Ginebra M.P. Cements as bone repair materials // Woodhead Publishing Series in Biomaterials. – 2009. – V. 10. – P. 271–308.
21. Kühn K.D. What is Bone Cement? // The Well–Cemented Total Hip Arthroplasty. – 2005. – V. 5. – P. 52–59.
22. Vaishya R. Bone cement / R. Vaishya, M. Chauhan, A. Vaish // J Clin Orthop Trauma. – 2013. – V.5. – P. 157–163.
23. Şahin E. The rheological behavior of a fast–setting calcium phosphate bone cement and its dependence on deformation conditions/ E. Şahin, D.M. Kalyon // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. – 2017. – V. 72. – P. 252–260.
24. Yousefi A.M. A review of calcium phosphate cements and acrylic bone cements as injectable materials for bone repair and implant fixation//J Appl Biomater Funct Mater. – 2019. – V. 17. – P. 1–21.
25. Rajesh A. Physicochemical properties of nanocomposite: Hydroxyapatite in reduced graphene oxide / A.Rajesh, G.Mangamma, T.N.Sairam, S.Subramanian, S.Kalavathi, M.Kamruddin, S.Dash // Materials Science and Engineering: C. – 2017. – V. 76. – P. 203–210.
26. Hydroxyapatite Based Materials for Bone Tissue Engineering: A Brief and Comprehensive Introduction / H. Shi, Z. Zhou, W. Li, Y. Fan [et al] // Crystals. – 2021. – V. 11. – P. 1–18.

27. Cement from nanocrystalline hydroxyapatite: effect of calcium phosphate ratio / K. J. Lilley; U. Gureck; A. J. Wright; D. F. Farra // *J Mater Sci Mater Med.* – 2005. – V. 16. – P. 1185 – 1190.
28. Hydration mechanism of a calcium phosphate cement modified with phytic acid / K. Hurle, J. Weichhold, M. Brueckner, U. Gbureck [et al.] // *Acta Biomaterialia.* – 2018. – V. 80. – P. 378 – 389.
29. Arriero M. Inositol Hexakisphosphate Inhibits Osteoclastogenesis on RAW 264.7 Cells and Human Primary Osteoclasts / M. Arriero, J. M. Ramis, J. Perelló, M. Monjo // *Plos One.* – 2012. – V.7. – P. 1–12.
30. Calcium phosphate cement reinforced with poly (vinyl alcohol) fibers: An experimental and numerical failure analysis / A. Paknahadab, M. Goudarzib, N. W. Kuckoa, S. C.G.Leeuwenburgha [et al.] // *Acta Biomaterialia.* – 2021. – V. 119. – P. 458–471.
31. Gentamicin–Loaded Hydraulic Calcium Phosphate Bone Cement as Antibiotic Delivery System / M. Böhner, J. Lemaître, P. Van Landuyt, P. Y. Zambelli [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 1998. – V. 86. – P. 565–572.
32. Oesterle A. Photoluminescent Eu³⁺–Doped Calcium Phosphate Bone Cement and Its Mechanical Properties / A. Oesterle, A. V. Boehm, F. A. Müller // *Materials.* – 2018. – V. 11. – P. 1–8.
33. Improving osteogenesis of calcium phosphate bone cement by incorporating with lysine: An in vitro study / H. Shia, X. Ye, F. Hee, J. Ye // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2019. – V. 177. – P. 462–469.
34. Composition and properties of silver–containing calcium carbonate–calcium phosphate bone cement / S. Jacquart, R. Siadous, C. Henocq–Pigasse, R. Bareille [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine.* – 2013. – V. 24. – P. 2665–2675.
35. Trivalent chromium incorporated in a crystalline calcium phosphate matrix accelerates materials degradation and bone formation in vivo / B. Rentsch, A. Bernhardt, A. Henß, S. Ray [et al.] // *Acta Biomaterialia.* – 2018. – V. 69. – P. 332–341.
36. Magnetic Calcium Phosphate Cement for Hyperthermia Treatment of Bone Tumors / E. I. Ruskin, P. P. Coomar, P. Sikder, S. B. Bhaduri // *Materials.* – 2020. – V. 13. – P. 1–10.
37. Pahlevanzadeh F. Poly (Methyl Methacrylate)/Biphasic Calcium Phosphate/Nano Graphene Bone Cement for Orthopedic Application / F. Pahlevanzadeh, M. Ebrahimian–Hosseinabadi // *Journal of Medical Signals & Sensors.* – 2019. – V. 9. – P. 33–41.

38. The chitosan/tri-calcium phosphate biocomposite bone cement promotes better osteo-integration: an in vitro and in vivo study / C. H. Fang, Y.W. Lin, J. S. Sun, F. H. Lin // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2019. – V. 14. – P. 1–9.
39. Ajaxon I. Fatigue performance of a high-strength, degradable calcium phosphate bone cement / I. Ajaxon, A. Holmberg, C. Öhman-Mägi, C. Persson // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2018. – V. 79. – P. 46–52.
40. Sanchez-Ballester N. Sodium alginate and alginic acid as pharmaceutical excipients for tablet formulation: Structure-function relationship / N. Sanchez-Ballester, B. Bataille, I. Soulairol // *Carbohydrate Polymers*. – 2021. – V. 270. – P. 1–11.
41. Alginate Materials and Dental Impression Technique: A Current State of the Art and Application to Dental Practice / G. Cervino, L. Fiorillo, A. Herford, L. Laino [et al] // *Marine Drugs*. – V. 11. – P. 1–15.
42. Pawar S. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications / S. Pawar, K. Edgar // *Biomaterials*. – 2011. – V. 33. – P. 3279–3305.
43. A bone replacement-type calcium phosphate cement that becomes more porous in vivo by incorporating a degradable polymer / A. Shimatani, H. Toyoda, K. Orita, Y. Ibara [et al] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2021. – V. 77. – P. 1–9.
44. Инфракрасная спектроскопия : [учеб. пособие для студентов химических и химико-технологических специальностей вузов] / И.В. Колесник, Н.А. Саполетова. – Москва : Изд-во МГУ, 2011. – 88 с.
45. Bunaciu A. Vibrational Spectroscopy in Clinical Analysis / A. Bunaciu, H. Aboul-Enein, S. Fleschin // *Applied Spectroscopy Reviews*. – 2015. – V. 50. – P. 176–191.
46. Cozzolino D. Quality Control of Honey Using Infrared Spectroscopy: A Review / D. Cozzolino, E. Corbella, H. Smyth // *Applied Spectroscopy Reviews*. – 2011. – V. 46. – P. 523–538.
47. Stuart B. Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications / B. Stuart. - Sydney : John Wiley & Sons, 2004. – 231 p.
48. Исследование комплексообразования в системе медь(II)–N-фосфометилглицин – валин / Н.В. Пащевская [и др.] // *Журнал неорганической химии*. – 2005. – Т. 50. № 12. – С. 2107–2112.
49. Рентгеновский фазовый анализ : [учеб. пособие для студентов физических и физико-технологических специальностей вузов] / А.К. Штольц, А.И. Медведев, Л.В. Курбатов. – Екатеринбург : Изд-во УГТУ, 2005. – 24 с.

50. Качественный рентгенофазовый анализ : [учеб. пособие для студентов физических и физико–технологических специальностей вузов] / Г.А. Кузнецова. – Иркутск : Изд–во ИГУ, 2005. – 28 с.

51. Сканирующая электронная микроскопия и рентгено–спектральный анализ неорганических материалов : [учеб. пособие для студентов химических специальностей вузов] / К.Б.Калмыков, Н.Е.Дмитриева. – Москва : Изд–во МГУ, 2017. – 59 с.

52. Бенда А.Ф. Материалы нанотехнологий в полиграфии. Ч. 4. Сканирующая зондовая микроскопия и другие методы нанодиагностики запечатываемых материалов : учеб. пособие / А.Ф. Бенда, П.Ф. Поташников.— М. : МГУП имени Ивана Федорова, 2014. –136 с.

53. Мошников В.А. Рентгеноспектральный микроанализ в физической химии полупроводников : учебное пособие / В.А. Мошников, Д.А. Яськов. – Изд–во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 1986. – 48 с.

54. Павлова Л.А. Методические особенности рентгеноспектрального электронно–зондового микроанализа пироксенов томторского массива / Л.А. Павлова, О.А. Тян // Аналитика и контроль. – 2000. – Т.4, №2. – С. 172 – 178.

Поиск заимствований в научных текстах^β[\(index.php/ru/\)](#)[\(index.php/en/\)](#)

Введите текст:

...или загрузите файл:

Файл не выбран...

Выбрать файл...

Укажите год публикации: 2022

Выберите коллекции

Все

Рефераты

Авторефераты

Иностранные конференции

PubMed

Википедия

Российские конференции

Иностранные журналы

Российские журналы

Энциклопедии

Англоязычная википедия

Анализировать

[Проверить по расширенному списку коллекций системы Руконтекст \(http://text.rucont.ru/like\)](http://text.rucont.ru/like)Обработан файл:
диплом.docx.

Год публикации: 2022.

Оценка оригинальности документа - 100.0%

Процент условно корректных заимствований - 0.0%

Процент некорректных заимствований - 0.0%

[Просмотр заимствований в документе](#)

Время выполнения: 27 с.

Заимствования отсутствуют

[Значимые оригинальные фрагменты](#)[Библиографические ссылки](#)[Искать в Интернете](#)

100.00%

[Дополнительно](#)

Handwritten signature in blue ink.