

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
САЕ Институт «Умные материалы и технологии»
Автономная магистерская программа
«Трансляционные химические и биомедицинские технологии»



ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК
Руководитель ООП
д-р физ.-мат. наук, профессор
И.А. Курзина
«06 июня» 2018 г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

ПОЛУЧЕНИЕ КЕРАМИЧЕСКОГО БИОСОВМЕСТИМОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ
ОКСИДА ЦИРКОНИЯ И ПОЛИЛАКТИДА

по основной образовательной программе подготовки магистров
направление подготовки 04.04.01 – Химия

Лыткин Иван Николаевич

Научный руководитель ВКР
д-р физ.-мат. наук, профессор
И.А. Курзина

«06 июня» 2018 г.

Автор работы
студент группы № 28609
И.Н. Лыткин

Томск-2018

Национальный исследовательский Томский государственный университет
Химический факультет
САЕ Институт «Умные материалы и технологии»
Автономная магистерская программа

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель ООП
 — И.А. Курзина
(подпись, инициалы, фамилия)
«23» 10 2017 г.

ЗАДАНИЕ НА МАГИСТЕРСКУЮ ДИССЕРТАЦИЮ

магистранту Лыткину Ивану Николаевичу группа 28609
(фамилия, имя, отчество)

Направление 04.04.01 «Химия»

Магистерская программа «Трансляционные химические и биомедицинские технологии»

Тема магистерской диссертации: Получение керамического биосовместимого материала на основе оксида циркония и полилактида

Утверждена на заседании Академического совета программы «Трансляционные химические и биомедицинские технологии» протокол № 3 от «23» октября 2017 г.

Научный руководитель магистерской диссертации И.А. Курзина, д.ф.-м.н., профессор, директор САЕ Институт «Умные материалы и технологии»
(инициалы, фамилия, степень, звание, должность)

Научная проблема разработка способов синтеза керамических материалов с биосовместимыми свойствами.

Цель и задачи исследования

Цель: установление влияния состава и модифицирования полилактидом на физико-химические и функциональные свойства композиционных керамических материалов при вариации соотношения оксид циркония/полилактид (ОЦ/ПЛ).

Задачи:

- 1) Получить композиционные материалы на основе ОЦ и порообразующего агента СВЭМЦ путем смешения компонентов и последующего прессования, а также модифицировать с использованием ПЛ;
- 2) Исследовать элементный и фазовый состав композиционных материалов на основе ОЦ;
- 3) Исследовать скорость растворения ПЛ в SBF-растворе;
- 4) Исследовать физико-химические характеристики поверхности композитов (смачиваемость, шероховатость);
- 5) Исследовать механические свойства полученных композиционных материалов;
- 6) Исследовать биосовместимость полученных композиционных материалов.

Объекты исследования полилактид, оксид циркония, композиционные керамические материалы на основе оксида циркония и полилактида.

Методы исследования ИК, СЭМ, РФА, определение краевого угла смачивания, определение параметра R_a (шероховатость), испытание на сжатие и трехточечный изгиб.

Методы проверки достоверности результатов точность методов воспроизводимой технологии.

Ожидаемые результаты исследования новые полимерные композиционные материалы на основе ОЦ/ПЛ и исследованные физико-химические характеристики полученных материалов.

Организация, совместно с которой выполняется работа Лаборатория полимеров и композиционных материалов НИ ТГУ, Лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины НИИ ББ ТГУ, Институт физики прочности и материаловедения СО РАН.

Этапы работы:

Наименование этапа	Сроки выполнения
Отбор, анализ литературы, патентный поиск	02.10.2016 – 05.11.2016
Эксперимент и обсуждение результатов	06.11.2016 – 19.04.2018
Написание и оформление работы	20.04.2018 – 20.05.2018
Допуск к защите на кафедре	28.05.2018 – 03.06.2018
Рецензирование	04.06.2018 – 08.06.2018
Защита	06.2018

Руководитель магистерской диссертации И.А. Курзина д.ф.-м.н., профессор, И.А. Курзина
(подпись, степень, звание, инициалы, фамилия)

С заданием ознакомлен, магистрант «23» октября 2017 г. И.А. Курзина
(дата) (подпись студента)

РЕФЕРАТ

Ключевые слова: оксид циркония, полилактид, керамика, цитотоксичность, пористость.

Магистерская диссертация посвящена разработке способа получения биосовместимых композиционных материалов медицинского назначения на основе оксида циркония (ОЦ) и полилактида (ПЛ).

Объектами исследования являлись оксид циркония, полилактид и композиционные материалы на их основе.

Для изучения свойств полученных образцов использованы методы ИК-спектроскопии, рентгенофазовый анализ, сканирующая электронная микроскопия, а также метод оценки растворимости полилактида и тест на цитотоксичность МТТ-тестом.

В результате проделанной работы разработан новый способ получения композитов, исследованы композиты с порообразователем и без порообразователя с различным временем пропитывания (1ч, 6ч, 24ч), подобрано оптимальное соотношение компонентов, исследован ряд поверхностных и биологических свойств композитов, таких как шероховатость поверхности, удельная поверхность, цитотоксичность материалов.

Магистерская диссертация содержит 49 страниц, включает 21 рисунок, 6 таблиц, 51 литературную ссылку.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1. Костная имплантация.....	7
1.1.1 Краткий обзор химического строения костной ткани.....	7
1.1.2 Классификация материалов для костных имплантатов.....	8
1.1.3 Требования к материалам для костной имплантации.....	11
1.2. Керамические материалы на основе оксида циркония.....	14
1.3. Биоразлагаемые полимеры как компоненты костных имплантатов....	19
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	23
2.1 Приборы, реактивы и оборудование.....	23
2.2 Методы исследования структуры и свойств композитов и исходных компонентов.....	23
2.3 Техника безопасности.....	26
2.4 Краткая характеристика объектов исследования.....	27
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	32
3.1 Фазовый состав композитов и исходных компонентов.....	32
3.2 Исследование поверхностных свойств композитов и исходных компонентов.....	38
3.3. Тест на цитотоксичность.....	41
3.4 Механические свойства.....	42
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	43
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ.....	45

Используемые сокращения:

ОЦ – оксид циркония

ПЛ – полилактид

СПО – с порообразователем

БПО – без порообразователя

ИК – инфракрасная спектроскопия

РФА – рентгено-фазовый анализ

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

СВМПЭ – сверхвысокомолекулярный полиэтилен

ВВЕДЕНИЕ

Поиск оптимальных материалов для имплантатов [1,2], разработка и создание различных медицинских биоконпозитов [3-5] на основе композиционных материалов и полимеров являются перспективными направлениями исследований на стыке химии и медицины. Имплантаты на основе таких биоконпозитов, механические свойства которых сопоставимы со свойствами кости, обладают достаточной прочностью и не вызывают отрицательных реакций иммунной системы. Отсутствие у продуктов распада нежелательной биологической активности являются обязательными требованиями к таким материалам [6,7].

Восстановление целостности костной ткани при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата является основной задачей травматологии и ортопедии. При этом существующая сегодня в медицине парадигма утверждает, что при правильном выборе врачом лечебной тактики из существующего арсенала способов лечения должна приводить к заживлению костного перелома в 100 % случаев. Однако результаты говорят о том, что сохраняется высокая частота осложнений при лечении переломов и травм кости. Наиболее серьезными осложнениями являются длительно неконсолидирующиеся (несрастающиеся) переломы и формирующиеся на месте переломов ложные суставы, приводящие к инвалидизации пациентов и/или их длительной социальной дезадаптации. Причинами, приводящими к данным осложнениям, являются:

- пожилой возраст пациентов;
- остеопороз;
- сопутствующие системные заболевания (диабет, аутоиммунная патология, ишемические состояния, ожирение и т.д.);
- образование перелома вследствие высокоэнергетической травмы;
- ятрогенные факторы.

До недавнего времени наибольший объём эндопротезов костей составляли металлические, основным преимуществом которых являлась простота изготовления и обработки. Однако неудовлетворительная интегрируемость костной ткани с металлическим имплантатом, постоперационные и отложенное во времени неблагоприятное влияние металла на прилегающие ткани и организм в целом заставляют осуществлять поиск новых материалов.

Имплантаты, попавшие в человеческий организм, вызывают иммунный ответ, что проявляется в виде воспаления или даже отторжения, поэтому актуальной задачей является поиск материалов, которые являются иммуннотолерантными и не вызывают отрицательных ответов организма. Для решения этой задачи используется регенеративный подход, который предполагает биосовместимость материала и тканей организма. Работы в этом направлении ведутся учеными РФ и других стран на протяжении нескольких десятилетий.

Важным принципом при создании биоматериалов для имплантации является воспроизведение основных характеристик натуральной костной ткани, так как именно уникальное строение кости оказывает сильное влияние на процессы регенерации [8-11].

Целью работы является получение композиционных материалов на основе ОЦ с различной степенью пропитывания ПЛ и установить влияние их состава и структуры на физико-химические свойства и биосовместимость. Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**: получить композиционные материалы на основе оксида циркония и полилактида; установить роль пористости и длительности взаимодействия с раствором полимера; подобрать условия синтеза и пропитывания полученных материалов; установить фазовый и морфологический состав; провести механические испытания; изучить механизм гидролиза полилактида; испытание цитотоксичности.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Костная имплантация

1.1.1 Краткий обзор химического строения костной ткани

Каждая кость является самостоятельным органом и состоит из костной ткани, которая относится к соединительным тканям, и имеет сложное строение и химический состав.

По своему химическому составу кость представляет собой композиционный материал, состоящий, главным образом, из минеральной и полимерной компонент: фосфатов кальция (~70 %) и коллагена (~9 %).

Коллаген – фибриллярный белок, обеспечивающий прочность и эластичность костной ткани. В костной ткани коллаген расположен в виде микроволокон, которые образуются путём агрегации микрофибрилл. Первичная структура коллагена представляет собой повторяющуюся последовательность триад аминокислот, одна из которых всегда глицин, вторую позицию занимает лизин или пролин, а третью – любая другая аминокислота [12].

Твердость и жесткость кости обеспечивают фосфаты кальция в виде кристаллического гидроксиапатита и аморфного фосфата кальция. Соотношение в кости кристаллической структуры и аморфной зависит от многих факторов. В костной ткани гидроксиапатит имеет примеси ионов F^- , Mg^{2+} , Na^+ и др. Апатит костной ткани – всегда кальций-дефицитный и содержит карбонат-группы [13-16].

Другие органические материалы, типа белков, полисахаридов, липидов и т.д., представлены в малых количествах.

Механические качества костей обеспечиваются физико-химическим единством органических и неорганических веществ, а также конструкцией костной ткани [17,18]. Преобладание в кости органических веществ обеспечивает ей большую упругость, эластичность

1.1.2 Классификация материалов для костных имплантатов

В современной медицине в качестве материалов для медицинских имплантатов используют биосовместимые полимеры, металлы и сплавы, керамические и композиционные материалы (Таблица 1).

Полимеры

Полимеры являются удобными материалами для биомедицинского применения и используются в сердечно-сосудистых устройствах для замены и пролиферации различных мягких тканей [19-22]. Существует большое количество полимерных материалов, которые могут быть использованы в качестве имплантатов. Нынешнее их применение включает в себя сердечные клапаны, искусственные сердца, сосудистые трансплантаты, грудные протезы, стоматологические материалы, контактные и интраокулярные линзы, покрытия для медицинских изделий, хирургические материалы, тканевые клеи и т.д. 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.

Основными материалами, активно применяющимися в имплантологии, являются полиметилметакрилат, полиэтилентерефталат, полиуретан, полипропилен, силикон, полилактид, полигликолид, хитозан и полигидроксилэтилметакрилат.

Металлы

Металлические имплантаты имеют огромное клиническое значение в медицинской области уже долгое время [23-27]. Быстрый рост и развитие в области биоматериалов создал возможность для разработки многих медицинских изделий из металла, таких как зубные имплантаты, черепно-лицевые пластины и винты, части искусственного сердца,

кардиостимуляторы, клапаны, устройства для фиксации костей, стоматологические материалы.

Хотя есть и другие классы материалов, из которых могут быть получены биоматериалы, инженеры предпочитают металлы в качестве основы для разработки необходимых материалов [28-30]. Основными критериями при отборе металлических материалов для биомедицинского применения являются их отличная биосовместимость, подходящие механические свойства, хорошая коррозионная стойкость и низкая стоимость.

По сравнению с полимерами, металлы имеют более высокие конечную прочность на разрыв и модуль упругости, но более низкую деформацию на разрыв.

Металлы и сплавы, которые используются в качестве медицинских материалов, включают нержавеющую сталь, титан и его сплавы, кобальтохромовые сплавы, алюминиевые сплавы, ниобий-циркониевые и вольфрамовые тяжелые сплавы.

Композиционные материалы

Композиты конструкционных материалов содержат два или более физических и/или химических равномерно распределенных составляющих, которые имеют отличные физические свойства, от тех, которые они проявляют по-отдельности [31-33]. Композиционные материалы имеют одну непрерывную объемную фазу под названием «матрица» и одну или более дисперсные фазы – армирующий наполнитель, который, как правило, имеет лучшие свойства, чем у матрицы. Композиты обладают уникальными свойствами и, как правило, прочнее, чем любой из отдельных материалов, из которых они изготовлены, следовательно, применяются к некоторым сложным проблемам, где необходимо врастание ткани. В последние годы научные исследования сфокусированы на разработке различных биомедицинских композиционных материалов, потому что могут быть отличной альтернативой тканям.

Композиты с пористой структурой полученные из комбинаций частиц биостекла и биоразлагаемых полимеров с механическими свойствами, близкими к губчатой кости могут быть использованы как материал для имплантатов.

Основным преимуществом композиционных биоматериалов является то, что, хотя по отдельности металлы или керамические материалы имеют недостатки, такие как низкая биосовместимость и коррозия для металлов [34,35], хрупкость и низкая прочность на разрыв для керамических материалов, композитные материалы обеспечивают альтернативный маршрут для улучшения многих нежелательных свойств гомогенных материалов (металлов или керамики).

Активное внедрение получили материалы на основе кальций-фосфатных соединений, титана, алюминия, вольфрама.

Керамика

Керамика – другой класс материалов, применяемый для проектирования биоматериалов. Использование керамики мотивируется её инертностью в организме, возможностью её формования с различной пористостью, высокой прочностью на сжатие, и отличными характеристиками износа. Керамика используется в качестве частей опорно-двигательного аппарата, протезов бедра, колени, искусственных костных имплантатов, стоматологических и ортопедических имплантатов, сердечные клапанов, и покрытий для повышения биосовместимости металлических имплантатов. Хотя керамика используется для проектирования биоматериалов, она гораздо менее предпочтительна, чем металлы или полимеры из-за её хрупкости и низкой прочности на растяжение. Тем не менее, биокерамика фосфатов, широко применяется как биоматериалы с высокой биосовместимостью и интеграцией костной ткани, так она наиболее близка по составу к минеральной части костей [36-38]. Активное использование нашли кальций-фосфатные материалы, материалы на основе циркония, легированного алюминия.

Таблица 1 – Классы материалов, которые используются для разработки биоматериалов, их преимущества и недостатки

Класс материалов	Преимущества	Недостатки
Полимеры (нейлон, силиконы, тефлон)	Эластичность Легкость изготовления	Низкая прочность Деформация со временем
Металлы (титан, кобальтохромовые сплавы, нержавеющие стали, золото)	Жёсткость Прочность Пластичность	Высокая плотность Низкая коррозионная устойчивость
Композиты различного состава	Возможность задать свойства (индивидуальные, спец. предназначенные) Прочность	Сложность изготовления
Керамика (оксид алюминия, углерод, гидроксиапатит)	Биосовместимость Инертность Высокая прочность на сжатие	Хрупкость Высокий модуль упругости Сложность изготовления Низкая усталостная стойкость

1.1.3 Требования к материалам для костной имплантации

Под биоматериалами подразумевают нежизнеспособный материал, предназначенный для контакта с живой тканью для выполнения функций медицинского назначения. Требования, предъявляемые к биоматериалам, различаются, в зависимости от области их применения. Однако общие

требования включают в себя биологическую совместимость, стабильность функциональных свойств и возможность стерилизационной обработки [39,40].

Основные свойства биосовместимых материалов:

- а) биоматериалы не должны вызывать местной воспалительной реакции;
- б) биоматериалы не должны оказывать токсического и аллергического действия на организм;
- в) биоматериалы не должны обладать канцерогенным действием;
- г) биоматериалы не должны провоцировать развитие инфекции;
- д) биоматериалы должны сохранять функциональные свойства в течение предусмотренного срока эксплуатации;
- е) биосовместимые материалы и устройства действуют или функционируют гармонично и согласованно при нахождении в организме или контакте с биологическими жидкостями, не вызывая заболеваний или болезненных реакций.

С точки зрения взаимодействия с костной тканью, биоматериалы разделены на: биотолерантные, биоинертные и биоактивные [41].

Биотолерантные материалы характеризуются включением в кость через механизм дистантного остеогенеза. От костной ткани такие материалы отделены прорастающим фиброзным слоем. К биотолерантным материалам относят метакрилаты, витамины, сплавы хрома, кобальта, молибдена.

Биоинертные материалы почти не взаимодействуют с окружающими тканями, не вызывают образования выраженного фиброзного слоя и стимуляцию остеогенеза. При этом кость может формироваться в непосредственной близости от поверхности имплантата. Биоинертные материалы представлены преимущественно диэлектриками, что препятствует проявлению электрохимических и гальванических явлений вокруг имплантата, и включают в себя металлокерамику из оксида титана, ванадия, циркония, алюминиевую керамику, титан, углерод. Никакой материал, имплантируемый в организм, не может считаться полностью инертным.

Биоактивные материалы подразумевают взаимодействие с биологическими системами. В случае костных имплантатов это соединение материала с окружающей его костью за счет присутствия свободного кальция и фосфата на поверхности материала. Такие биоактивные материалы за счет остеоинтеграции способны выступать каркасом для роста костной ткани или стимулировать рост кости – то есть способствовать остеоиндукции и остеокондукции. К биоактивным материалам относят кальций-фосфатную керамику, стекло, стеклянные керамики.

Влияние поверхностных свойств материалов на биосовместимость имплантатов

Инородные материалы при контакте с кровью способны вызывать коагуляцию крови или тромбообразование. Сопrotивляемость биоматериала образованию тромбов называется тромборезистентностью. А сам аспект взаимодействия материала с кровью называется гемосовместимостью и является одним из важных аспектов биологической совместимости [42].

Существует несколько подходов к рассмотрению вопроса гемосовместимости. Согласно одному из них, гемосовместимость следует рассматривать во взаимосвязи с явлениями, происходящими на поверхности раздела фаз. Характеристиками материала в таком случае является целый ряд физико-химических свойств, среди которых можно назвать поверхностное натяжение, свободную поверхностную энергию, шероховатость поверхности, гидрофильность.

Согласно второму подходу, важной характеристикой поверхности является ее заряд. Модель основана на том, что на любой абиотической поверхности происходит адсорбция протеинов крови. Природа адсорбированного слоя протеинов зависит от величины и разности потенциалов, которая появляется на поверхности. Чем больше положительный потенциал поверхности по отношению к крови, тем вероятнее тромбообразование.

Существует множество способов увеличения биосовместимости

материала модификацией поверхности [43,44]:

- а) получение биоидентичных поверхностей путем обработки эндотелиальными клетками или белками;
- б) модификация поверхности гепарином, коллагеном, хитозаном и т.д.;
- в) ингибирование клеточной активации поверхностных микродоменов;
- г) покрытие поверхности биосовместимыми полимерами;
- д) модификация поверхности с гидрофильным слоем.

1.2 Керамические материалы на основе оксида циркония

Диоксид циркония – материал, обладающий уникальными свойствами, позволяющими получить материалы, обладающие высокой огнеупорностью, стойкие к коррозии, с высокой прочностью и вязкостью разрушения. Он нашел свое применение во многих, казалось бы, абсолютно разных, сферах науки и производства [45,46]. В космической промышленности, в электро- и радиотехнике и даже в качестве бронирующих материалов. Благодаря минимальному взаимодействию с металлами диоксид циркония отлично подходит для фильер, волокон, бандажей волоочильных и других машин и приборов для производства проволоки и кабеля. Пары скольжения, благодаря прекрасным трибологическим свойствам особенно при высоких температурах, а также лучшее, чем у сталей теплорасширение.

Таблица 2 Анализ методов синтеза оксида циркония

1	Золь-гель метод	Среди всех методов получения обладает наибольшей селективностью, его преимущество – получение стабилизированных нанокластеров. Широко применяется для получения оксидов металлов.
2	Гидротермальный метод получения	Преимуществами метода гидротермального синтеза являются возможность синтеза кристаллов веществ, нестабильных вблизи

		температуры плавления, возможность синтеза крупных кристаллов высокого качества
3	Прокаливание	Осаждают гидроксид циркония, затем его сушку и прокаливание проводят одновременно под действием СВЧ-излучения в частотном диапазоне 500-20000 МГц с непрерывной мощностью 3,0-50,0 кВт в течение 5-60 мин.
4	Получение оксидов высокой чистоты	Цирконийсодержащее сырье обрабатывают смесью плавиковой кислоты и фторида или бифторида аммония, взятых в мольном отношении 1-4:3 на 1 моль диоксида циркония, полученный спек выщелачивают водой и фильтруют. Раствор нейтрализуют аммиаком. Образовавшийся цирконийсодержащий остаток отделяют и обрабатывают твердым бикарбонатом аммония в количестве 2,8-3,2 моля на 1 моль диоксида циркония. В результате получают слабощелочной раствор с pH 8,3. Перед обработкой твердым бикарбонатом аммония осадок подвергают сушке с понижением его веса не более чем 30%. Слабощелочной цирконийсодержащий раствор фильтруют, добавляют в него раствор средней соли циркония (оксинитрат или оксихлорид циркония) из расчета осаждения не более 5% гидроксида циркония. Полученный раствор обрабатывают сероводородом или сульфидом аммония до насыщения. Вводят диметилглиоксим не более 1 г на 1 кг диоксида циркония в растворе. Пульпу

		отстаивают. Фильтруют и добавляют сульфат аммония в количестве 90% от стехиометрически необходимого для образования цикронилсульфата. Затем раствор упаривают и полученный остаток прокаливают при 700-750°C.
5	Способ получения нанокристаллического порошка диоксида циркония	Осаждение гидроксида циркония с добавкой редкоземельного элемента, одновременное проведение сушки и прокаливания промытой пасты прекурсора в микроволновой печи под действием СВЧ-излучения с фиксированной частотой 2450 МГц, где стадию осаждения проводят, используя добавку ионов диспрозия в количестве 7-10 мол.% Dy_2O_3 , при этом мощность СВЧ-излучения составляет 1,5 кВт, время процесса 3,5 ч при температуре 800°C. Технический результат: получение однофазного, нанокристаллического, малоагрегированного порошка диоксида циркония с кубической структурой.
6	Получение диоксида циркония	Осаждают оксалат циркония из водного раствора соли циркония при массовом соотношении соли циркония (в пересчете на диоксид циркония) и щавелевой кислоты, равном 1 : 1,1, в присутствии азотной кислоты в количестве 2-5 мас. с последующей промывкой осадка разбавленной азотной кислотой. Полученный осадок затем подвергают двухстадийной

		термообработке: при 200-230°C в течение 2-2,5 ч и от 200 – 230°C до 900°C при скорости подъема температуры 2°C/мин.
7	Получение диоксида циркония	Диоксид циркония получают из оксихлоридных растворов путем электрохимической и термической обработки, причем электрохимическую обработку раствора оксихлорида циркония осуществляют в катодной камере, отделенной от катодной анионообменной, а от анодной – катионообменной мембранами при плотности тока 0,5-10,0 А/дм ² и рН католита 2,0-2,8, при этом среднюю камеру первоначально заполняют дистиллированной водой, а анодную – 1-5%-ным раствором какой-либо кислородсодержащей кислоты. Достижимый технический результат заключается в полном разложении соли, повышении извлечения циркония в осадок гидроксида циркония до 99,8-99,9%, снижении содержания хлора в осадке до 0,001-0,016% и утилизации хлор-иона в виде растворов кислоты, содержащих до 200 г/л HCl.

Всё это делает материалы на основе диоксида циркония одним из лучших материалов технической и инженерной керамики. Одна из активно развиваемых в последнее время областей применения керамических материалов – медицина. В настоящее время в ортоимплантологии используются высокоплотные керамики и металлы, отсутствие пористости в которых исключает возможность пролиферации костной ткани в эндопротез, а неблагоприятное влияние металла на организм вызывает острые ответные реакции. Реализуемое в таком случае только механическое закрепление

эндопротеза в костной ткани не обеспечивает полной жёсткости границы имплантат – кость, что зачастую является причиной его смещения. Главным условием интеграции костной ткани с имплантатом является наличие в нём пористости. Наличие развитой пористости обеспечит надёжную фиксацию в системе имплантат-кость за счет прорастания костной ткани в полости имплантата, тем самым позволит избежать резорбции кости в приконтактной области и ревизионных операций.

Отличительная особенность керамики на основе частично стабилизированного диоксида циркония – высокая трещиностойкость, обусловленная действием нескольких механизмов. Во-первых, мартенситным превращением тетрагональной модификации ZrO_2 в моноклинную, происходящим с увеличением объёма, что снижает деформации растяжения у вершины трещины и повышает тем самым нагрузку, необходимую для распространения трещины. Во-вторых, взаимодействие между дисперсными частицами и полем напряжений у вершины трещины может приводить к микрорастрескиванию, ветвлению и изменению ориентации трещины. Относительные вклады этих процессов, по-видимому, зависят от структуры материала. Однако большинство исследователей полагают, что наибольшее влияние на трещиностойкость оказывает дилатометрический эффект превращения. При этом по данным в увеличении трещиностойкости участвуют частицы, находящиеся на расстоянии до $5W$ (W – ширина зоны превращения), а свыше 70% эффекта дают частицы, находящиеся в пределах $1W$ от вершины трещины. Момент начала разрушения совпадает с началом движения разрушающей трещины, формирующейся на базе имеющихся дефектов. Таким образом, для реализации концепции упрочнения необходимо, прежде всего, создать керамику с максимальным содержанием зёрен тетрагонального диоксида циркония.

С точки зрения биохимической совместимости с организмом, в качестве материалов для эндопротезирования костной ткани наиболее

предпочтительны материалы, относящиеся к классу керамик. Керамики идентичны неорганическому костному матриксу по типу химической связи. Цирконий-оксидная (ZrO_2) керамика входит в реестр ИСО в качестве материала для эндопротезирования костной ткани [47]. Способность керамики на основе ZrO_2 не вступать в биохимическое взаимодействие с тканями организма благодаря скомпенсированности химических связей составляет преимущество в сравнении с другими остеозамещающими материалами. Керамика на основе диоксида циркония стабилизированного оксидом магния (MgO) наиболее устойчива к стерилизации γ -облучением и обработке в паровом автоклаве. Не стоит упускать и то, что магний участвует в процессах синтеза протеинов и ДНК, стабилизации молекул ДНК, РНК и рибосом.

Пористость керамики

Согласно классификации IUPAC, к макропорам относятся поры со средним диаметром > 50 нм, к микропорам – поры с диаметром < 2 нм, к мезопорам – поры промежуточного размера 2-50 нм. Пористость материалов является одним из важных функциональных свойств керамических материалов.

Размер остеобластов – костеобразующих клеток – составляет 15-20 мкм, однако из литературы известно, что для свободной циркуляции клеток костной ткани в кости и их жизнедеятельности диаметр макропор должен достигать 200 мкм [48].

Поэтому особый интерес представляют пористые материалы, по своей структуре максимально приближенные к костной ткани. Открытая пористая структура может обеспечить миграцию клеток и прорастание сосудов в процессе интеграции материала с костной тканью.

1.3 Биоразлагаемые полимеры как компоненты костных имплантатов

С ростом количества полимерных отходов в мире более актуальной

стала проблема производства биоразлагаемых полимеров, способных в достаточно короткий срок деградировать до углекислого газа и воды. Такие полимеры применяются для производства пищевой и строительной упаковки, одноразовой посуды, пакетов и мешков.

Другое перспективное направление для применения биоразлагаемых материалов, которое активно развивается в последнее время – это изделия и системы медицинского назначения. Большинство медицинских изделий должны функционировать в организме только ограниченное время.

Большинство биоразлагаемых пластмасс относятся к классу полиэфиров, хотя некоторые производятся из других материалов (Таблица 2), таких как, например, модифицированный крахмал.

Таблица 3 – Классификация биоразлагаемых полимеров по виду сырья для их получения

Сырье	Биоразлагаемые полимеры
Возобновляемое, животного происхождения Белки, жиры, грибы, полисахариды, получаемые с помощью бактерий	Кератин, фиброин, коллаген, эластин, воски, ацетотологлицериды, пуллулан, эльсинан, алифатические полиэфиры природного происхождения (PHA, PHB, PHV) и синтетические (PLA)
Возобновляемое, растительного происхождения	Крахмал, целлюлоза, агар, пектин
Невозобновляемое, нефтехимического происхождения	Полиуретаны, полиэстрамиды, полиэфирамиды, ААС, ароматические полиэфиры (PCL, PBC, mPET, PEC)
Смешанное	Полиэфиры

Полимерные материалы на основе полилактида.

Как молочная кислота, так и лактид, проявляют оптическую активность, то есть существуют в виде двух L- и D- стереоизомеров,

являющихся зеркальным отображением друг друга. Варьируя относительное содержание этих форм в полилактиде, можно задавать свойства получаемого полимера, а также получать различные классы полилактидных материалов. Полилактид из 100 % L-лактида (L-ПЛ) имеет высокую степень стереорегулярности, что придает ему кристалличность. Температура стеклования L-ПЛ: 54-58 °С, температура плавления 170—180 °С. Используя при полимеризации смесь D- и L- форм лактида, получают аморфный полилактид (L,D-ПЛ), температура стеклования которого составляет 50-53 °С, плавление отсутствует, так как нет кристаллической фазы.

Самая высокая температура плавления у стереокомплекса, состоящего из чистого L-ПЛ и чистого D-ПЛ. Две цепочки сплетаются, и образующиеся дополнительные взаимодействия между ними ведут к повышению температуры плавления (до 220 °С).

В воде и водных растворах щелочей и кислот полилактид медленно гидролизуеться до молочной кислоты. Полилактид нетоксичен; в тканях живого организма подвергается биодеструкции с образованием нетоксичных продуктов.

Свойства полилактида:

1. биологически безопасен, нетоксичен;
2. не имеет усадки;
3. не растворим в спиртах и воде;
4. биоразлагаемый материал;
5. растворим в большинстве органических растворителей.

Применение полилактида

Полилактид применяется для производства экологически чистой биоразлагаемой упаковки, одноразовой посуды, средств личной гигиены. Ввиду своей биосовместимости, полилактид широко применяется в медицине, для производства хирургических нитей и штифтов, а также в системах доставки лекарств. Полилактид также применяется в 3D-принтерах в качестве исходного материала для печати.

Полимеры, которые являются биосовместимыми, т.е. они могут быть имплантированы в организм без токсической реакции. Биоинертные полимеры, в частности такие, как полиэтилен и полиметилметакрилат, используются при замене суставов и предназначены для того, чтобы оставаться на своем месте без изменения в течение многих лет. Полиэтилен использовался в таких композитах, как НАРЕХ, который применялся в качестве протезов среднего уха. Сложные полиэфиры, в частности такие, как полигликолевые и полимолочные кислоты, используются в качестве рассасывающихся полимеров в таких случаях, как растворяющиеся швы. Рассасывающиеся полимеры также изучаются на предмет применения в качестве каркаса (шаблона) для инжиниринга тканей.

Анализ литературных данных показал, что для получения биосовместимых композиционных материалов необходимо вводить дополнительный полимерный компонент который бы способствовал увеличению скорости биорезорбции и не вызывал бы воспалительных реакций в организме. Наиболее перспективным в этом плане является полилактид, который при взаимодействии в организме образует молочную кислоту, является биосовместимым компонентом и может положительно влиять на скорость биорезорбции. Поэтому в работе для получения композитов был выбран полилактид. Кроме того в состав композиционного материала должна входить неорганическая составляющая, в качестве которой в работе использовали гидроксиапатит.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Приборы, реактивы и оборудование

В работе изучены керамические композиционные материалы на основе ZrO_2 2 групп (с порообразователем/без порообразователя), спеченные при температурах от 1200 °С до 1600 °С. Полученные после спекания образцы имели таблетированную форму с диаметром 13 мм и высотой 1,7 мм. После спекания проводилась модификация ПЛ с разным временем пропитывания. Для получения керамики ОЦ использовался σ -порошок. Для получения композитных материалов использовался ПЛ с $m=30\,000$. Реактивы и их марки по степени чистоты приведены в Таблице 4.

Для синтеза исходных компонентов и получения композитов использовали следующее оборудование и приборы:

Весы электронные ВСТ – 150/5;

Мешалка магнитная ММ-5;

Пресс гидравлический П6330

Таблица 4 – Перечень используемых реактивов и их марки по чистоте

Реактив	Марка чистоты	Стандарты
Диоксид циркония	ХЧ	ГОСТ 21907-76
Полилактид	ХЧ	ГОСТ Р 57432-2017
Хлороформ	ХЧ	ГОСТ 20015-88
Фосфатный буфер (DPBS)	ХЧ	ГОСТ 15150-69
СВМПЭ	ХЧ	ГОСТ Р ИСО 21534-2013

2.2 Методы исследования структуры и свойств композитов и исходных компонентов

Инфракрасная спектроскопия (ИК).

Для регистрации спектров используют классические спектрофотометры и фурье-спектрометры. В качестве источника для ИК-спектроскопии применяются тела, излучающие непрерывный спектр, приближающийся к излучению абсолютно черного тела. ИК-спектры снимали на ИК-Фурье спектрометре Agilent Cary 630 FTIR, в диапазоне $4000\text{--}500\text{ см}^{-1}$.

Фазовый рентгеноструктурный анализ (РФА).

Количественный анализ заключается в определении количества тех или иных фаз в смеси; определении средних размеров кристаллов, зерен в образце, функции распределения их по размерам, по анализу профиля линий; изучении внутренних напряжений - проведении анализа профиля дифракционных линий и сдвига положения этих линий; изучении текстур, т.е. характера преимущественной ориентации кристаллитов. Количественный рентгеновский фазовый анализ основан на зависимости интенсивности дифракционного отражения от содержания i с соответствующей фазы в исследуемом объекте.

Анализ проводили на дифрактометре XRD-6000 по методу порошка.

Условия проведения анализа: напряжение 40 кВ, скорость 5 град./мин.

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ).

Метод основан на зондировании исследуемой поверхности сфокусированным пучком электронов и регистрации излучения, возбужденного этим пучком. Для формирования изображения используется детектирование различных сигналов, включая вторичные электроны, обратно рассеянные электроны, рентгеновское излучение и ток через образец. Двумерная карта снимаемого сигнала и представляет собой изображение поверхности.

Исследование микроструктуры образцов часто сопровождается

рентгеноспектральным микроанализом (РСМА), позволяющим получить информацию об элементном составе образца.

Рентгеноспектральный микроанализ основан на детектировании характеристического рентгеновского излучения, генерируемого в зоне взаимодействия первичного пучка ускоренных электронов с образцом. Характерной особенностью метода является локальность – максимальная область возбуждения составляет 1 мкм.

Анализ проводили на сканирующем электронном микроскопе Hitachi TM3000.

Определение шероховатости поверхности контактным методом.

Оценка шероховатости поверхности проводилась контактным методом при помощи профилометра. Профилометр представляет собой чувствительный датчик, оборудованный тонкой, остро заточенной алмазной иглой, с так называемой, ощупывающей головкой. Алмазная игла прижимается и перемещается параллельно исследуемой поверхности. В местах возникновения микронеровностей возникают механические колебания измерительной головки иглы. Эти колебания передаются в датчик, преобразующий механическую энергию колебания в электрический сигнал, который усиливается преобразователем и измеряется. Записанные параметры этого сигнала в точности повторяют неровности на шероховатой поверхности детали.

Анализ проводили на Профилометре 296.

Механические испытания на сжатие и разрыв.

Механические испытания образцов осуществлялись на универсальной испытательной установке «Devotrans DT» со скоростью нагружения 0,1 мм/с. Для анализа механических свойств материалов в данной работе был выбран метод осевого сжатия и разрыва. При осевом сжатии цилиндрических образцов расчёт предела прочности проводили по формуле (1)

$$\sigma = P/S \quad (1)$$

, где P – разрушающая нагрузка,

S – площадь поперечного сечения.

При измерении разрыва расчет предела прочности проводили по формуле(2)

$$\nu = \frac{2F}{\pi dh}, \quad (2)$$

Где F – нагрузка,

D – диаметр образца,

H – высота образца

И

$$E = \frac{\Delta l}{d} \quad (3)$$

Где Δl – усредненная длина образца, мм

D – диаметр

МТТ-тест на цитотоксичность

МТТ-тест — колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток. НАДФ-Н-зависимые клеточные оксидоредуктазные ферменты могут, при определенных условиях, отражать количество жизнеспособных клеток. Эти ферменты способны восстанавливать тетразолиевый краситель 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид в нерастворимый формазан, который имеет пурпурное окрашивание.

2.3 Техника безопасности

При работе в лаборатории необходимо соблюдать следующие правила:

1. Рационально строить свою работу.
2. Все работы вести точно и аккуратно.
3. Работать следует быстро, но без спешки, которая неизбежно приводит к порче поставленного опыта.
4. Соблюдать все меры предосторожности при работе с ядовитыми, взрывоопасными и огнеопасными веществами.

Работа с электрическими приборами

1. При эксплуатации приборов и аппаратов следует руководствоваться инструкциями и правилами, изложенными в их техническом паспорте и руководстве по эксплуатации.
2. В процессе эксплуатации аппаратуры должна быть исключена возможность её падения. Запрещается прикасаться к движущимся, вращающимся и нагретым частям используемого оборудования.
3. Все электрические приборы должны быть заземлены, если отсутствие заземления не предусмотрено их конструкцией. По возможности следует избегать использования удлинителей.
4. Электроплитки, муфельные печи и иные электронагревательные приборы должны быть размещены на термоизолирующем материале.
5. Недопустимо оставлять во включённом состоянии без присмотра электронагревательные приборы, за исключением тех, что по своему назначению и конструкции предназначены для круглосуточной работы.

2.4 Объекты исследования

В качестве объектов исследования были выбраны оксид циркония, полилактид и композиты на их основе. Диоксид циркония ZrO_2 , - прочный и тугоплавкий оксид. Температура плавления $\sim 2900^\circ C$, теплота образования

1082 кДж/моль. Особенностью диоксида циркония является его полиморфизм. Чистый ZrO_2 при комнатной температуре находится в моноклинной фазе и при нагреве испытывает фазовые превращения (рис.1):

- Стабильная моноклинная встречается в природе в виде минерала бадделеита. Моноклинная модификация $m\text{-ZrO}_2$ – низкотемпературная, сохраняет структурную устойчивость до температуры 1000 – 1200 °С. Плотность ZrO_2 в моноклинной модификации 5560 кг/м³, а параметры элементарной ячейки: $a=0.514$ нм, $b=0.520$ нм, $c=0.531$ нм, $\beta=99^\circ 14'$ (рис.1).

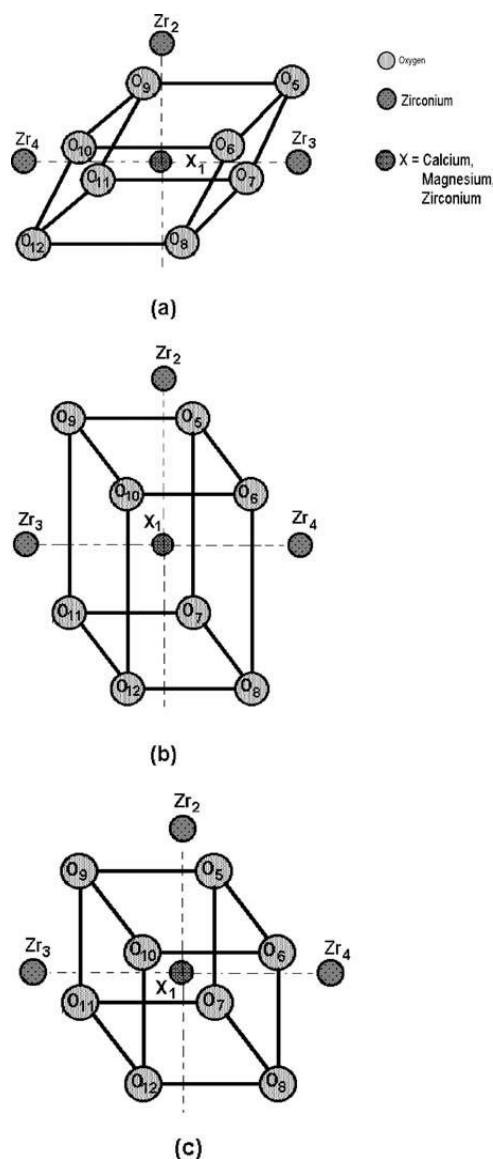


Рисунок 1. Моноклинная (а), тетрагональная (b) и кубическая (с) кристаллические решетки диоксида циркония

- Более симметричная, метастабильная и близкая к структуре типа флюорита является тетрагональная модификация диоксида циркония, параметры решетки $t\text{-ZrO}_2$: $a=0.514$ нм, $b=0.525$ нм, плотность 6100 кг/м^3 . Тетрагональная модификация образуется при нагревании ZrO_2 до 1200°C . При моноклинно-тетрагональном переходе изменяется координационное число катиона, которое в тетрагональной модификации равно восьми. Тетрагональная форма стабильна до температуры 2320°C , с повышением температуры происходит ее переход в кубическую фазу со структурой типа флюорита (параметр решетки $a=0.512$ нм, плотность 6270 кг/м^3). Кубическая форма существует в интервале от 2320°C до температуры плавления. объема и, соответственно, давления, что стабилизирует микротрещину, замедляя её рост.

Крупные прозрачные кристаллы кубического диоксида циркония, стабилизированные примесями оксидов кальция, иттрия или других металлов, благодаря высокому показателю преломления и дисперсии применяются в ювелирном деле в качестве имитации алмазов; в СССР такие кристаллы получили название фианитов, от Физического института Академии наук, где были впервые синтезированы. Переход $t\text{-ZrO}_2 \leftrightarrow c\text{-ZrO}_2$ имеет диффузионную природу и играет очень важную роль при производстве так называемого частично стабилизированного диоксида циркония.

Превращение $m\text{-ZrO}_2 \leftrightarrow t\text{-ZrO}_2$ протекает по мартенситному механизму и сопровождается объемными изменениями 5–9 %. Расширение материала при охлаждении, сопровождающееся растрескиванием, не позволяя получать изделия из нелегированного ZrO_2 . Поэтому практическое значение имеют только твердые растворы оксидов на основе ZrO_2 .

Установлено, что ZrO_2 способен образовывать твердые растворы типа замещения со многими двух-, трех- и четырехвалентными оксидами. Общим и весьма важным для керамической технологии свойством этих растворов является отсутствие обратимых полиморфных превращений типа $m\text{-ZrO}_2 \leftrightarrow t\text{-}$

ZrO_2 - перехода в чистом ZrO_2 . По Паулингу, предел устойчивости структуры типа флюорита CaF_2 , которая соответствует c- ZrO_2 , определяется соотношением радиусов катиона и аниона $r_{\text{к}}/r_{\text{а}}=0,732$. В решетке c- ZrO_2 соотношение $r_{\text{к}}/r_{\text{а}}=0,66$, т.е ионы кислорода находятся в стесненном состоянии. Поэтому c- ZrO_2 существует только при очень высоких температурах, когда значительны тепловые колебания кристаллической решетки.

При снижении температуры происходит диффузионный переход c- $\text{ZrO}_2 \rightarrow$ t- ZrO_2 . Тетрагональный ZrO_2 также имеет структуру типа флюорита. При дальнейшем снижении температуры, когда диффузия практически прекращается, а стесненность ионов кислорода увеличивается, происходит мартенситное превращение t- $\text{ZrO}_2 \rightarrow$ m- ZrO_2 .

Хотя в литературе и отсутствуют сведения о диффузии циркония в ZrO_2 , по результатам исследования окисления металлического циркония и данным о диффузии кислорода и катионов в стабилизированном ZrO_2 можно заключить, что в различных модификациях двуокиси циркония наиболее подвижными частицами несомненно являются атомы кислорода.

Диоксид циркония – материал, обладающий уникальными свойствами, позволяющими получить материалы, обладающие высокой огнеупорностью, стойкие к коррозии, с высокой прочностью и вязкостью разрушения. В настоящее время в ортоимплантологии используются высокоплотные керамики и металлы, отсутствие пористости в которых исключает возможность пролиферации костной ткани в эндопротез, а неблагоприятное влияние металла на организм вызывает острые ответные реакции.

Полилактид – биосовместимый, термопластичный биоразлагаемый алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота. Данный полимер относится к классу биоразлагаемых. В последние годы производство таких полимеров непрерывно растет и стремится по мере возможности заместить полимерные материалы, устойчивые к воздействию

окружающей среды. Еще одно достоинство полилактида заключается в том, что его можно получить из полностью возобновляемых природных материалов.

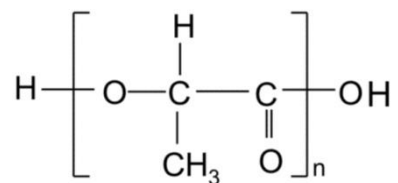


Рис.2 Формула полилактида

На начальном этапе формировались 2 группы керамики: с порообразователем и без порообразователя. Синтез керамики на основе оксида циркония осуществляли путем прессования гранул оксида циркония и полиэтилена при давлении 10 Атм. Полученные таблетки отправляли на спекание при $T=1400^\circ$ на 24 часа.

Получение композиционных материалов происходило путем пропитывания таблеток циркониевой керамики полилактидом. Формировалось 3 группы на каждый вид образцов (с/без порообразователем): 1 час, 6 часов и 24 часа. Пропитывание происходило при постоянном перемешивании при комнатной температуре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Получены композиционные материалы на основе оксида циркония и полилактида. Установлена роль пористости и длительности взаимодействия с раствором полимера на количество полимерного материала адсорбированного в пористом пространстве керамического материала.
2. Подобраны условия синтеза и пропитывания полученных материалов.
3. Тетрагональная фаза ZrO_2 сохраняется на протяжении всего цикла получения материалов. Изучена морфология композитных материалов, установлено что поверхность представляет собой частицы ZrO_2 с пористостью в пределах 3-150 мкм.
4. Проведены механические испытания, материалы показали высокие прочностные показатели на сжатие и разрыв.
5. Изучен механизм гидролиза полилактида, установлено что растворение постепенное и имеет линейный характер. Проведен МТТ-тест на цитотоксичность, материал показывает хороший показатель в сравнении с циркониевой керамикой без модификации полилактидом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Зеликман А. Н. М., Металлургия редких металлов «Металлургия», 1980. 328 с.
- 2.“Science and Technology of Zirconia” / in Advances in Ceramics, Vol. 3. Подред. А. Н. Heuer and L. W. Hobbs. The American Ceramic Society, Columbus, Ohio, 1981. 135 с.
- 3.K. Smith and H. W. Newkirk. The Crystal Structure of Baddeleyite and its Relation to the Polymorphism of ZrO_2 / Acta Crystallogr. 18 983-91. 1965. 218 с.
- 4.D. K. Smith and H. W. Newkirk. The Crystal Structure of Baddeleyite and its Relation to the Polymorphism of ZrO_2 / Acta Crystallogr.18 983-91. 1965. 230 с.
- 5.C. J. Howard, R. J. Hill, and B. E. Reichert. Structures of the ZrO_2 Polymorphs at Room Temperature by High-Resolution Neutron Powder Diffraction / Acta Crystallogr., B44 116-20. 1988. 280 с.
- 6.G. Teufer. The Crystal Structure of Tetragonal ZrO_2 / Acta Crystallogr. 15 1187. 1962. 320 с.
- 7.P. Aldebert and J. P. Traverse. Structure and Ionic Mobility of Zirconia atHigh Temperature / J. Am. Ceram. Soc., 68 [1] 34. 1985. 160 с.
- 8.R. J. Ackermann, S. P. Garg, and E. G. Rauh. High-temperature phase diagram for the system Zr-O,” J. Am Ceram. Soc., 60 [7-8] 341-5. 1977. 160 с.
- 9.Sucov E. W., J. Am. Ceram. Soc., 46, 14. 1963.213 с.
- 10.Evans U. R., The Corrosion and Oxidation of Metals, Arnold, London, 1960. 175 с.
11. Хенч Л. Мир биологии и медицины: Биоматериалы, искусственные

органы и инженеринг тканей / Л. Хенч, Д. Джонс. – М. : Техносфера, 2007. – 301с.

12. Дорожкин С. В. Биоматериалы: обзор рынка / С.В. Дорожкин, С.

Агатопоулус // Химия и жизнь. – 2002. – No2. – С.8-10.

13. Дубок В. А. Новое поколение биоактивных керамик – особенности свойств и клинические результаты / В. А. Дубок [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование – 2008. – No3. – С.91-95.

14. Михайлина Н. А. Керамика на основе тетрагонального диоксида циркония для реставрационной стоматологии / [и др.] // Перспективные материалы. – 2010. – No3. – С.44-48.

15. Беркман А. С. Пористая проницаемая керамика / А. С. Беркман, И. Т. Мельников. –Л. : Стройиздат, 1959. – 227 с.

16. Ковалько Н.Ю. Новые биокерамические материалы на основе диоксида циркония // Конкурс молодежных науч.-исслед. работ: м-лы работ победителей и лауреатов конкурса. – СПб. : Политехн. ун-т., 2013. – С.20–21.

17. Калатур Е. С. Деформационное поведение пористых керамик, получаемых из высокодисперсных порошков / Е. С. Калатур, С. П. Буякова, С.Н. Кульков // Фундаментальные проблемы современного материаловедения.– 2011. – No 4. – С.95-98.

18. Clayton J.D. Mesoscale modeling of nonlinear elasticity and fracture in ceramic polycrystal under dynamic shear and compression / J.D. Clayton, R.H. Kraft, R.B. Leavy // Int. J. of Solids and Structure. – 2012. – V.49. – P.2686-2702.

19. Смолин И. Ю. Численное моделирование механического поведения хрупких пористых материалов на мезоуровне / И. Ю. Смолин [и др.] // Вестник ТГУ. Математика и механика. – 2013. – No 5(25). – С.78-90.
20. Кирилова И. А. Керамические и костно-керамические имплантаты: перспективные направления / И. А. Кирилова [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2013. – No 4. – С. 52–62.
21. Dietzel H. Tober High temperature reactions of zirconium oxide and twentynine systems with zirconium oxides / Ber.Dt. keram. Ges/ Bd. 30, No 47. S. 71. 1953. 530 с.
22. C. E. Curtis, L. M. Doney, J. R. Johnson Stabilisation of ZrO_2 by CaO / Oak Ridge Nat. Lab., ORNL –1681-1954
23. C. E. Curtis, Doney, J. R. Johnson High temperature transition in ZrO_2 / J. Amer. Ceram. Soc. 1954. Vol. 37. No 10. с. 458-460.
24. G. M. Wolten Solid phase transitions in the UO_2 - ZrO_2 systems / J. Amer. Ceram. Soc. 1958. Vol. 80. No 8. с. 472-475
25. G. M. Wolten Direct high temperature single crystal observation of orientation relationship in zirconia phase transformation / Acta crystallogr. 1964. vol.17. с. 763-765.
26. G. M. Wolten Diffusionless phase transformation in zirconia hafnia / J. Amer. Ceram. Soc. 1963. Vol. 46. No 8. с. 418-422
27. G. K. Bansal, A. H. Heuter On a martensitic phase transformation in zirconia (ZrO_2) II: Crystallographic aspects / Acta met. 1974. vol. 22. No 4 с. 409-417.13
28. Б. Я. Сухаревский, А. М. Гавриш, Б. Г. Алапин Полиморфное превращение ZrO_2 / Труды Украинского общества металлургов. Вып. 9. 1968. с. 5-28.

29. Ono Polymorphism of zirconia / Miner. J. 1973. Vol. 7. c. 228-230.
30. S. T. Biljan, H. A. McKinstry, V. S. Stubican Studies of the monoclinic-tetragonal transitions in ZrO_2 / J. Amer. Ceram. Soc. Vol. 59. No 7/8. 1976. c. 351-354.
31. Б. Я. Сухаревский, И. И. Вишневский. Кинетики полиморфного превращения ZrO_2 / Докл. АН СССР. Т.147. No 4. 1962. с. 382-886.
32. H. S. Matti, K. V. Gokhale, E. C. Subbarao Kinetic transformation of ZrO_2 / High Temp. Mater. Proc. Symp. Mater. Res. Hyderabad. Vol. 1. 1972. c. 353-363.
33. M. W. Finnis, A. T. Paxton, M. Methfessel, M. van Schilfgaarde. Phys. Rev. Lett. 81, 5149. 1998. с. 417-409.
34. G. Teufer. Acta Cryst. 15, 1187. 1962. с. 458-460.
35. H. J. F. Jansen, J. A. Gardner. Physica B+C 150, 10. 1988.
36. R. Orlando, C. Pisani, E. Stefanovich. Phys. Rev. B45, 59.
37. Каркищенко Н.Н. Концептуальное пространство и топологические структуры биомедицины // Биомедицина, № 1, 2013, с. 5 - 17.
38. Joint Reconstruction Devices Market Analysis By Technique (Joint Replacement, Osteotomy, Arthroscopy, Resurfacing, Arthrodesis, Implants, Bone Graft), By Joint Type (Knee, Hip, Shoulder, Ankle), & Segment Forecasts, 2014, с. 2
39. D. Jhansi Rani, A. Guru Sampath Kumar, T. Subba Rao. Optimization of post deposition annealing temperature of direct current magnetron reactive sputtered zirconium titanate thin films for refractory oxide applications // 2009, с.23.
40. Кеннет Е. Г. Наноструктуры в биомедицине // Биомедицина, 2014, с.7 - 23.

- 41.Хенч Л., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. – М.: Техносфера, 2007. – 235 с.
- 42.Arundhati Bhowmick, Piyali Jana, Nilkamal Pramanik, Tapas Mitra, Sovan Lal Banerjee, Arumugam Gnanamani, Manas Das, Patit Paban Kundu. Multifunctional zirconium oxide doped chitosan based hybrid nanocomposites as bone tissue engineering materials. 2016, - с.21
- 43.Ogura, Yoji MD; Takahashi, Yohei MD, PhD Kou, Ikuyo PhD; Nakajima, Masahiro MS; Kono, Katsuki MD; Kawakami, Noriaki MD, DMSc; Uno, Koki MD; Ito, Manabu MD, PhD; Minami, Shohei MD, PhD; Yanagida, Haruhisa MD; Taneichi, Hiroshi MD; Yonezawa, Ikuho MD; Tsuji, Taichi MD; Suzuki, Teppei MD¶; Sudo, Hideki MD; Kotani, Toshiaki MD, PhD; Watanabe, Kota MD, PhD; Chiba, Kazuhiro MD, PhD; Toyama, Yoshiaki MD, PhD; Matsumoto, Morio MD, PhD; Ikegawa, Shiro MD, PhD A Replication Study for Association of 5 Single Nucleotide Polymorphisms With Curve Progression of Adolescent Idiopathic Scoliosis in Japanese Patients // Spine. 01 April 2013 - Volume 38 -Issue7. pp 581–590.
- 44.Hoi Man Wong, Ying Zhao, Vivian Tam, Shuilin Wu, Paul K. Chu, Yufeng Zheng, Michael Kai Tsun To, Frankie K.L. Leung, Keith D.K. Luk, Kenneth M.C. Cheung, Kelvin W.K. Yeung In vivo stimulation of bone formation by aluminum and oxygen plasma surface-modified magnesium implants // Biomaterials. Volume 34, Issue 38, December 2013, pp. 9863–9876.
- 45.Mac-Thiong, Jean-Marc MD, PhD; Parent, Stefan MD, PhD; Poitras, Benoit MD; Joncas, Julie RN; Hubert, Labelle MD Neurological Outcome and Management of Pedicle Screws Misplaced Totally Within the Spinal Canal // Spine. 01 February 2013 -Volume 38 -Issue 3 -p 229–237.
- 46.Xia, Xiao-Peng MD; Chen, Hong-Lin MM; Cheng, Hong-Bin MM Prevalence of Adjacent Segment Degeneration After Spine Surgery: A 15 Systematic

Review and Meta-analysis // Spine. 01 April 2013 -Volume 38 -Issue 7 -p 597–608.

47.Kim, Chi Heon MD, PhD; Chung, Chun Kee MD, PhD; Park, Choon Seon PhD; Choi, Boram PhD; Kim, Min Jung MS¶; Park, Byung Joo MD, MPH, PhD Reoperation Rate After Surgery for Lumbar Herniated Intervertebral Disc Disease: Nationwide Cohort Study // Spine. 01 April 2013 -Volume 38 -Issue 7 -p 581–590.

48.Michael E. Frohbergh, Anna Katsman, Gregory P. Botta, Phillip Lazarovici, Caroline L. Schauer, Ulrike G.K. Wegst, Peter I. Lekes Electrospun hydroxyapatite-containing chitosan nanofibers crosslinked with genipin for bone tissue engineering // Biomaterials. Volume 33, Issue 36, December 2012, pp. 9167–9178.

49.Wei Xiao, Hailuo Fu, Mohamed N. Rahaman, Yonxing Liu, B. Sonny Bal Hollowhydroxyapatite microspheres: A novel bioactive and osteoconductive carrier for controlled release of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration // Acta Biomaterialia. Volume 9, Issue 9, September 2013, pp. 8374–8383.

50.A. Bernstein, P. Niemeyer, G. Salzmann, N.P. Südkamp, R. Hube, J. Klehm, M. Menzel, R. von Eisenhart-Rothe, M. Böhner, L. Görz, H.O. Mayr Microporous calcium phosphate ceramics as tissue engineering scaffolds for the repair of osteochondral defects: Histological results // Acta Biomaterialia Volume 9, Issue 7, July 2013, pp. 7490–7505.

51. Sadowski T. Prediction of the mechanical behavior of porous ceramics using mesomechanical modeling / T. Sadowski, S. Samborski // Computational Materials Science. – 2003. – V.28. – P.512-517.

ОТЗЫВ
руководителя магистерской диссертации

Тема магистерской диссертации

Разработка биосовместимого материала на основе оксида циркония и полилактида

Автор

Лыткин Иван Николаевич

Факультет

Химический, САЕ Институт «Умные материалы и технологии»

Направление подготовки 04.04.01 «Химия»

Магистерская программа «Трансляционные химические и биомедицинские технологии»

Руководитель магистерской диссертации

И.А. Курзина, д-р физ.-мат. наук, доцент, профессор ТГУ, директор САЕ Институт «Умные материалы и технологии»

(инициалы, фамилия, степень, звание, должность)

Оценка соответствия требованиям ФГОС ВО подготовленности автора магистерской диссертации

Требования к профессиональной подготовке	Соответствует	Не соответствует
Умеет выполнять критический анализ информации, полученной в результате изучения различных информационных источников (периодических изданий, монографий, информационных баз данных и др.) по тематике научной работы	+	
Способен формулировать цели и задачи работы на основе анализа литературных данных, выбирать методы исследования, составлять план экспериментальной работы	+	
Владеет экспериментальными методами синтеза и анализа соединений на основе полученных знаний в избранной области химии и биомедицины	+	
Способен провести обработку результатов исследования, в том числе математическую, представить результаты исследований и дать рекомендации по их практическому применению	+	

Характеристика отношения студента к выполнению работы:

Магистерская диссертация Лыткина И.Н. выполнена на актуальную тему и посвящена разработке биосовместимого материала на основе оксида циркония и полилактида. Исследование является важным и актуальным направлением современной химии, биологии и медицины. В работе использованы не только физико-химические методы анализа, но и проведены механические испытания полученных материалов, а также первичные исследования в условиях in vitro. Сформулированные в работе выводы достаточно обоснованы.

Заключение

магистерская диссертация Лыткина Ивана Николаевича

(фамилия, имя, отчество магистранта)

соответствует (не соответствует) требованиям, предъявляемым к магистерским диссертациям, и заслуживает оценки «отлично», а её автор И.Н. Лыткин

(фамилия, инициалы)

присуждения степени «магистр»

Научный руководитель И.А. Курзина, д-р физ.-мат. наук, доцент, профессор ТГУ

(инициалы, фамилия, степень, звание, должность, дата)

**РЕЦЕНЗИЯ
НА МАГИСТЕРСКУЮ ДИССЕРТАЦИЮ**

Тема магистерской диссертации: «Разработка биосовместимого материала на основе оксида циркония и полилактида».

Автор Лыткин Иван Николаевич

Факультет: Химический, САЕ Институт «Умные материалы и технологии»

Направление подготовки 04.04.01 «Химия»

Магистерская программа «Трансляционные химические и биомедицинские технологии»

Рецензент: С.Н.Кульков, д.ф.м.н., профессор, зав. лабораторией ИФМП СО РАН

ОЦЕНКА МАГИСТЕРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

№ п/п	Показатели	5	4	3	2	*
1.	Актуальность и обоснованность выбора темы работы	*				
2.	Степень полноты обзора литературных источников по теме работы	*				
3.	Соответствие используемых экспериментальных (расчетных) методов поставленной задаче	*				
4.	Использование в работе знаний по общим и специальным дисциплинам	*				
5.	Качество и полнота обсуждения полученных результатов	*				
6.	Четкость и последовательность изложения	*				
7.	Аргументированность и конкретность выводов работы		*			
8.	Оригинальность и новизна полученных результатов	*				
9.	Качество оформления работы	*				

Отмеченные достоинства: В работе применены современный комплекс экспериментальных исследований материалов, предназначенных для биомедицинских применений. Это позволило получить результаты на мировом уровне.

Отмеченные недостатки: В заключении описано что делалось в работе, но не какие конкретные выводы автор формулирует по проведенным исследованиям.

Заключение

магистерская диссертация Лыткина Ивана Николаевича **соответствует** требованиям, предъявляемым к магистерским диссертациям, и заслуживает оценки «отлично», а её автор И.Н. Лыткин присуждения степени «магистр».

Рецензент:

д-р физ.-мат. наук, профессор,
зав. лабораторией ИФМП СО РАН



С.Н.Кульков

Отчет о проверке на заимствования №1

Автор: lytkin.1994@gmail.com / ID: 4533166

Проверяющий: (lytkin.1994@gmail.com / ID: 4533166)

Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат»- <http://www.antiplagiat.ru>

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 5
Начало загрузки: 18.06.2018 11:29:26
Длительность загрузки: 00:00:02
Имя исходного файла: Лыткин ИН диплом
Размер текста: 2003 кБ
Символов в тексте: 61028
Слов в тексте: 7120
Число предложений: 682

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Последний готовый отчет (ред.)
Начало проверки: 18.06.2018 11:29:29
Длительность проверки: 00:00:05
Комментарии: не указано
Модули поиска:

ЗАИМСТВОВАНИЯ	ЦИТИРОВАНИЯ	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ
20,63%	0%	79,37%



Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.
Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общеупотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.

Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.

Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.

Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа.

Заимствования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Доля в тексте	Источник	Ссылка	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте
[01]	2,84%	3,18%	Свойства, структура, фазовы...	http://dissertation.com.ua	16 Ноя 2017	Модуль поиска Интернет	9	11
[02]	2,55%	2,55%	Производство кристаллов ч...	http://knowledge.allbest.ru	раньше 2011	Модуль поиска Интернет	7	7
[03]	1,95%	1,95%	Полилактид	http://ru.wikipedia.org	30 Ноя 2014	Модуль поиска Интернет	12	12

Еще источников: 17

Еще заимствований: 13,29%