

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ И НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

Объект авторского права

УДК 544.015.4:661.842.455; 615.466:661.842.455

**ГЛАЗОВ**  
**Илья Евгеньевич**

**НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЕ ФОРМИРОВАНИЕ  
БИОСОВМЕСТИМЫХ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И ПОЛУЧЕНИЕ  
ГИБРИДНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА БИОПОЛИМЕРНОЙ ОСНОВЕ**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата химических наук**

по специальности 02.00.04 – физическая химия

Минск, 2022

Работа выполнена в государственном научном учреждении «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Научный руководитель:

**Крутько Валентина Константиновна**

кандидат химических наук, доцент, заведующий лабораторией фотохимии и электрохимии государственного научного учреждения «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Официальные оппоненты:

**Иванец Андрей Иванович**

доктор химических наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, Министр образования Республики Беларусь, ведущий научный сотрудник лаборатории адсорбентов и адсорбционных процессов государственного научного учреждения «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

**Костюк Сергей Викторович**

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой высокомолекулярных соединений химического факультета Белорусского государственного университета

Оппонирующая организация: государственное научное учреждение «Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси»

Защита состоится «07» февраля 2023 г. в 14:00 на заседании совета по защите диссертаций Д 01.20.01 при государственном научном учреждении «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 220072, г. Минск, ул. Сурганова 9/1. Телефон ученого секретаря +375-17-284-27-08, e-mail: miv@igic.bas-net.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного научного учреждения «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

Автореферат разослан «06» января 2023 г.

Учёный секретарь

совета по защите диссертаций Д 01.20.01,  
кандидат химических наук, доцент



И.В. Мацукевич

## КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ

Создание новых биоматериалов для инженерии костной ткани на протяжении десятилетий сохраняет свою актуальность, поскольку в развитых странах преобладает демографическое старение, а большинство проблем со здоровьем, включая проблемы с костной тканью, проявляются у людей с возрастом. Восстановление поврежденной костной ткани в большинстве случаев осуществляют с использованием резорбируемых имплантатов на основе синтетических фосфатов кальция, высокая степень биоактивности которых определяется соответствием скорости их растворения и скорости формирования костной ткани *de novo*. Повышение степени биоактивности фосфатов кальция можно достигнуть путем направленного варьирования их состава для достижения химического и структурного подобия костной ткани. Наибольшим средством к костной ткани характеризуются низкотемпературные формы фосфатов кальция, однако управление их составом затруднено ввиду высокой чувствительности к условиям синтеза. Поэтому возникает необходимость исследования многофакторной зависимости состава фосфатов кальция от ионного состава реакционной среды, включая величину pH; содержания и природы биополимеров; скорости взаимодействия реагентов; времени созревания осадков под маточным раствором; способа выделения; температуры прогрева. Полученные результаты позволят задавать состав и свойства биоматериалов на основе низкотемпературных фосфатов кальция с высокой степенью биоактивности для применения в различных областях костной хирургии: риносептопластике, челюстно-лицевой хирургии, стоматологии, ортопедии.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с крупными научными программами, темами.** Диссертационная работа соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2021–2025 гг. «Биологические, химические, медицинские и фармацевтические технологии и производства» (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 27.12.2019 г. № 34); на 2016–2020 гг. «Химический синтез и продукты» (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 г. № 190).

Научно-исследовательская работа выполнена в лаборатории фотохимии и электрохимии государственного научного учреждения «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси» в рамках: 1) ГПНИ за 2021–2025 гг. «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» по заданию 2.1.04.7 «Функционализация нанокomпозиционных материалов на основе кальцийфосфатов в условиях

взаимодействия с синтетическими полимерами и биополимерами» № гос. рег. 20210103; 2) ГПНИ за 2016–2020 гг. «Химические технологии и материалы» по заданию 2.1.04 «Разработка гибридных и нанокompозитных материалов на основе неорганических фосфатов, модифицированных полимерами» № гос. рег. 20160223; 3) совместного белорусско-индийского проекта ГКНТ № Х19ИНДГ-003 «Разработка новых гибридных композитов для костной пластики на основе биосовместимых фосфатов кальция и биополимеров» № гос. рег. 20192171; 4) проекта БРФФИ № Х22М-043 «Разработка скаффолдов для костной пластики на основе бифазных карбонатзамещенных фосфатов кальция с аутофибриновой матрицей и регулируемой резорбируемостью» № гос. рег. 20221091; 5) грантов Национальной академии наук Беларуси аспирантам № 2021-27-173 «Синтез и коллоидно-химические свойства биосовместимых фосфатов кальция и гибридных материалов на их основе с биополимерами» № гос. рег. 20212437 и № 2022-27-020 «Синтез и коллоидно-химические свойства наноразмерного гидроксиапатита и гибридных материалов на его основе с биополимерами» № гос. рег. 20220852.

**Цель и задачи исследования.** Выявление закономерностей формирования аморфных и аморфизированных фосфатов кальция, карбонат-фосфатов кальция в условиях низкотемпературного жидкофазного синтеза и разработка гибридных материалов на их основе с биополимерами крови. Реализация поставленной цели достигалась решением следующих задач:

1) исследовать состав, свойства и условия стабилизации смесей аморфных и аморфизированных фосфатов кальция в условиях химического осаждения при отношении  $[Ca]/[P]$  1,50–1,67; pH 9–11; скорости взаимодействия реагентов от  $10^{-5}$  до  $10^{-1}$  моль/с; времени созревания от 30 мин до 15 сут;

2) выявить влияние  $CO_3^{2-}$ -ионов на фазовый состав и физико-химические свойства фосфатов кальция в условиях химического осаждения при отношении  $[Ca]/[P]$  1,50–1,67;  $[P]/[C]$  0,5–1,0; pH 10–11; времени созревания от 30 мин до 4 сут; выделении осадков фильтрованием либо декантацией;

3) изучить влияние биополимеров крови на низкотемпературное формирование фосфатов кальция в условиях химического осаждения при  $[Ca]/[P]$  1,50–1,67; pH 6–11; содержании биополимера 6–24 об.%, времени созревания до 15 сут, выделении осадков фильтрованием либо декантацией;

4) выявить факторы взаимодействия гелей фосфатов кальция с биополимерами крови; разработать клеевой гибридный материал для риносептопластики.

**Объекты исследования:** 1) низкотемпературные фосфаты кальция и их многофазные смеси – аморфный фосфат кальция  $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , дикальцийфосфат дигидрат  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , октакальцийфосфат  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , кальцийдефицитные гидроксиапатиты  $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ , включая апатитный трикальцийфосфат  $\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ , стехиометрический гидроксиапатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ; 2) карбонаты кальция, карбонат-фосфаты кальция и их многофазные смеси – аморфный карбонат кальция  $\text{CaCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , кальцит  $\text{CaCO}_3$ , аморфный карбонат-фосфат кальция  $\text{Ca}_{9-3y}(\text{PO}_4)_{6-6y}(\text{CO}_3)_{6y} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , карбонат-апатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$ , карбонат-гидроксиапатит  $\text{Ca}_{10-c}(\text{PO}_4)_{6-2c-d}(\text{CO}_3)_{a+2c+d}(\text{OH})_{2-2a+d}$ ; 3) гибридные материалы на основе фосфатов кальция и биополимеров крови (цитратная плазма, фибрин, сыворотка крови).

Выбор объектов исследования обусловлен потенциальной практической значимостью многофазных смесей на основе метастабильных фосфатов кальция, карбонат-фосфатов кальция с регулируемым составом и свойствами для разработки биоактивных гибридных материалов на основе фосфатов кальция и биополимеров крови, которые являются перспективными и доступными аналогами коллагена.

**Предмет исследования** – закономерности изменения фазового, функционально-группового состава и физико-химических свойств низкотемпературных фосфатов кальция и карбонат-фосфатов кальция в условиях варьирования содержания  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{OH}^-$ -ионов реакционной среды, времени созревания осадков под маточным раствором, способа выделения, природы и содержания биополимеров крови.

#### **Научная новизна полученных результатов.**

1. Впервые идентифицированы низкотемпературные двухфазные смеси аморфного фосфата кальция с аморфизированным гидроксиапатитом, характеристическими признаками которых являются образование  $\alpha$ -трикальцийфосфата в результате прогрева при  $800^\circ\text{C}$ , пониженная разрешенность апатитных полос на ИК-спектрах, присутствие экзоэффекта кристаллизации аморфной фазы в  $\alpha$ -трикальцийфосфат на термограммах. Разработана схема низкотемпературного формирования и термических превращений фосфатов кальция с отношением  $\text{Ca/P}$  1,50–1,67, которая позволяет прогнозировать состав продуктов жидкофазного осаждения от метастабильного аморфного фосфата кальция до двухфазных фосфатов кальция и устойчивого гидроксиапатита.

2. Предложен механизм превращения аморфного карбонат-фосфата кальция с  $\text{Ca/P}$  1,75–1,92 в смесь карбонат-гидроксиапатит / кальцит в условиях низкотемпературного созревания в течение 4 сут, включающий промежуточное образование карбонат-апатита. Впервые идентифицированы

низкотемпературные многофазные смеси карбонат-фосфатов кальция на основе аморфного карбонат-фосфата кальция, аморфизированного карбонат-гидроксиапатита и кальцита. Разработана схема формирования и взаимных превращений карбонат-фосфатов кальция с отношением Ca/P 1,68–1,92, позволяющая прогнозировать их состав и содержание метастабильных компонентов.

3. Установлен механизм формирования фосфатов кальция под влиянием биополимеров крови (цитратная плазма, фибрин, сыворотка крови) в условиях химического осаждения при  $[Ca]/[P]$  1,50–1,67; pH 6–11, согласно которому кальцийдефицитные гидроксиапатиты образуются в присутствии растворимых биополимеров крови, а октакальцийфосфат и аморфный фосфат кальция стабилизируются фибриновыми макромолекулами.

4. Впервые разработан клеевой гибридный материал для риносептопластики на основе цитратной плазмы, геля гидроксиапатита, раствора глюконата кальция с минимальным временем схватывания 5 мин. Методом динамического рассеяния света по величинам  $\zeta$ -потенциалов обосновано электростатическое взаимодействие наночастиц гидроксиапатита с фибриновыми макромолекулами, которое вносит вклад в устойчивость гибридного материала к расслаиванию.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Выявление факторов стабилизации (скорость взаимодействия реагентов, время созревания осадков под маточным раствором) резорбируемых двухфазных смесей аморфного фосфата кальция с аморфизированным гидроксиапатитом (отношение Ca/P 1,50–1,65), формирующихся в условиях низкотемпературного синтеза; разработку схемы формирования и взаимных превращений аморфных, аморфизированных фосфатов кальция.

2. Механизм низкотемпературного формирования резорбируемых многофазных смесей на основе аморфного карбонат-фосфата кальция, аморфизированного карбонат-гидроксиапатита, кальцита (отношение Ca/P 1,78–1,83), включающий превращение аморфной фазы в карбонат-апатит и кальцит с последующим гидролизом карбонат-апатита в карбонат-гидроксиапатит (АБ-тип); разработку схемы формирования и взаимных превращений аморфных и аморфизированных карбонат-фосфатов кальция.

3. Механизм формирования высокорезорбируемых смесей аморфного фосфата кальция с кальцийдефицитным гидроксиапатитом (отношение Ca/P 1,50–1,60) при химическом осаждении в присутствии цитратной плазмы, включающий стабилизацию аморфного фосфата кальция макромолекулами фибрина и формирование кальцийдефицитного гидроксиапатита под влиянием растворимых биополимеров крови.

4. Состав клеевого гибридного материала на основе 73 об. % цитратной плазмы, 18 об.% геля гидроксиапатита, 9 об% раствора глюконата кальция с минимальным временем схватывания 5 мин, который успешно применён для хирургического лечения смещённой перегородки носа.

**Личный вклад соискателя** заключается в выполнении анализа научной литературы по теме диссертации; получении экспериментальных результатов, изложенных в работе; проведении сравнительного анализа; выполнении математической обработки данных физико-химических исследований; подготовке публикаций. Постановка цели и задач диссертационной работы, планирование экспериментов, интерпретация полученных научных результатов выполнены совместно с научным руководителем к.х.н., доцентом В.К. Крутько. Обсуждение публикаций и автореферата диссертационной работы осуществлены совместно с научным руководителем, а также при участии д.х.н., профессора, академика А.И. Кулака и к.х.н., доцента О.Н. Мусской. Дифрактограммы, ИК-спектры, термограммы получены и обсуждены совместно с сотрудниками лаборатории химико-аналитических исследований минерального сырья ИОНХ НАН Беларуси к.х.н. Н.Л. Будейко, О.А. Сычевой, Л.В. Кульбицкой, Н.В. Ереметько. Исследование электрокинетических свойств проведено на базе НИИ ФХП БГУ в сотрудничестве с П.О. Малаховским. Выделение биополимеров крови, получение гибридных материалов, разработка инструкции по применению осуществлены совместно с Р.А. Власовым; клинические испытания гибридных материалов проведены на базе ГУ «Республиканский госпиталь Департамента финансов и тыла Министерства внутренних дел Республики Беларусь» и УЗ «4-я городская клиническая больница им. И.Е. Савченко».

**Апробация результатов диссертации.** Результаты диссертационной работы были представлены на молодёжном круглом столе «Химия. Инновации. Перспективы» (15 мая 2019 г., Минск, Беларусь), XV–XIX международных научных конференциях молодых учёных «Молодежь в науке» (2019–2022 гг., Минск, Беларусь), международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (2020–2022 гг., Москва, Россия), международной научно-практической конференции «Перспективные технологии и материалы» (6–8 октября 2021 г., Севастополь), международной научной конференции «Природные и синтетические полимеры медицинского и технического назначения» (27–29 апреля 2022 г., Минск, Беларусь), форуме молодых учёных государств-участников СНГ «Наука без границ» (1–3 ноября 2022 г., Нижний Новгород, Россия).

**Опубликованность результатов диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 29 научных трудов, включающих 13 статей в

рецензируемых научных журналах (общим объемом 12,9 авторских листа), включенных в Перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Беларуси, 1 статью в других научных рецензируемых журналах, 14 научных трудов в сборниках материалов конференций; утверждена инструкция по применению «Метод хирургического лечения смещенной перегородки носа моделированием опорных структур гибридным композитом» № 177-1220 от 29.12.2020 г., апробация которой подтверждена актами о внедрении научной разработки (06.10.2022 г.; 15.11.2022 г.).

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, шести глав, заключения, библиографического списка, который включает 225 источников на 17 страницах и 29 публикаций соискателя на 4 страницах, 3 приложения на 7 страницах. Полный объем диссертационной работы составляет 158 страниц, включая 49 рисунков и 12 таблиц на 29 страницах.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** приведен обзор литературных данных, посвященных особенностям формирования и физико-химическим свойствам низкотемпературных фосфатов кальция (аморфный фосфат кальция, гидроксиапатиты, кислые фосфаты кальция). Охарактеризованы критерии биоактивности материалов для костной пластики. Рассмотрен фазовый, ионный состав минеральной составляющей костного биоапатита, приведены данные о его формировании в условиях *in vivo*. Описаны известные способы управления составом и свойствами фосфатов кальция, включающие получение многофазных фосфатов кальция, введение дополнительных ионов ( $Mg^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $F^-$ ,  $CO_3^{2-}$  и др.) и совместное использование фосфатов кальция с биополимерами коллагеном, фиброином шелка, полисахаридами и др.

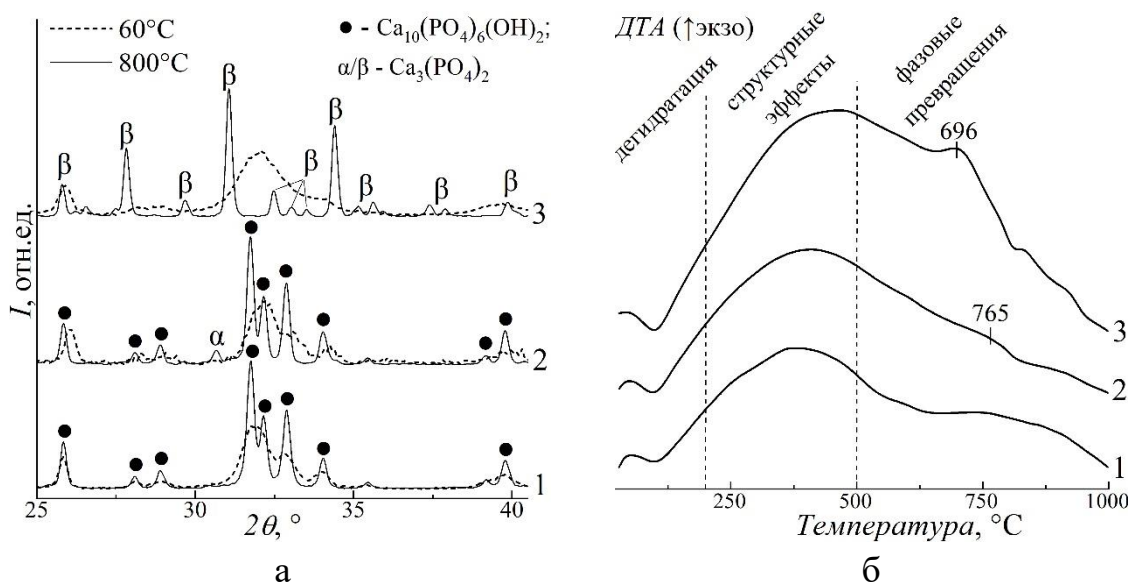
Во **второй главе** описаны методики низкотемпературных синтезов фосфатов кальция и карбонат-фосфатов кальция, выделения биополимеров крови, получения гибридных материалов на их основе. Охарактеризованы физико-химические методы исследования, включающие рентгенофазовый анализ, ИК-спектроскопию, термический анализ, сканирующую электронную микроскопию, адсорбционно-структурный анализ, динамическое рассеяние света. Описаны способы математической обработки результатов рентгенофазового и ИК-спектроскопического методов анализа.

В **третьей главе** представлены результаты исследования низкотемпературных двухфазных фосфатов кальция на основе гидроксиапатита и аморфного фосфата кальция. Показано, что апатиты в реакционной среде с отношением  $[Ca]/[P]$  1,50–1,67; pH 9–11 формируются путем превращения аморфного фосфата кальция в апатитный



трикальцийфосфат и дальнейшего созревания в стехиометрический гидроксиапатит. В условиях малого времени созревания осадков под маточным раствором формируются двухфазные смеси на основе кальцийдефицитных гидроксиапатитов и аморфного фосфата кальция.

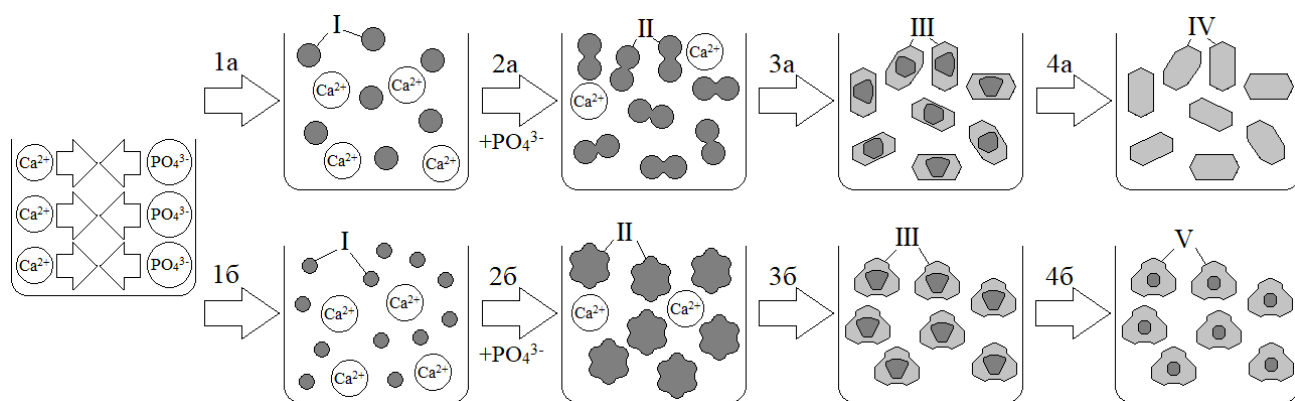
Низкотемпературные двухфазные фосфаты кальция идентифицированы методами рентгенофазового, ИК-спектроскопического и термического анализов. Характеристическими признаками присутствия аморфной составляющей в двухфазных смесях являются повышенная аморфизированность апатитной фазы после 60°C и образование  $\alpha$ -трикальцийфосфата при 800°C (рисунок 1 а), уширение апатитных полос на ИК-спектрах и исчезновение полосы при 633 см<sup>-1</sup> колебаний ОН-ионов гидроксиапатита, присутствие на термограммах (рисунок 1 б) экзоэффектов при 696°C либо 765°C кристаллизации аморфной фазы в  $\alpha$ -трикальцийфосфат.



**Рисунок 1 – Дифрактограммы (а) и термограммы (б) фосфатов кальция:**  
**1 – гидроксиапатит; 2 – гидроксиапатит / аморфный фосфат кальция;**  
**3 – апатитный трикальцийфосфат / аморфный фосфат кальция**

Высокая скорость взаимодействия реагентов ( $10^{-1}$  моль/с) способствует формированию смесей стехиометрического гидроксиапатита с 13 масс.% аморфного фосфата кальция, отношение Са/Р 1,65 (рисунок 1 а, б, кривые 2), а малое время созревания осадков (30 мин) позволяет выделить смеси кальцийдефицитных гидроксиапатитов с содержанием аморфного фосфата кальция более 19 масс.% при отношении Са/Р 1,50–1,62 (рисунок 1 а, б, кривые 3).

Предложен механизм жидкофазного формирования низкотемпературных двухфазных фосфатов кальция, который основан на образовании структур «апатитная оболочка – аморфное ядро» (рисунок 2).



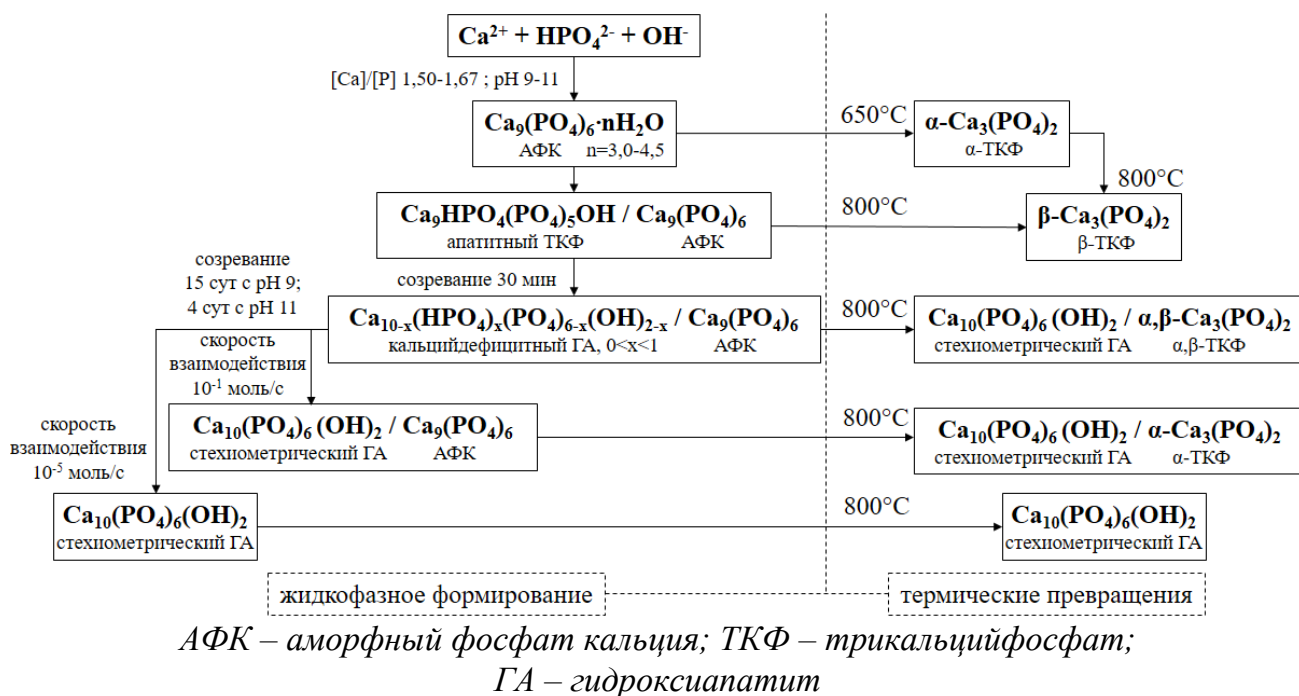
*I – частицы аморфного фосфата кальция;*

*агрегаты: II – аморфного фосфата кальция; III – метастабильного двухфазного фосфата кальция; IV – гидроксиапатита; V – двухфазного фосфата кальция*

**Рисунок 2 – Схема формирования фосфатов кальция при  $[Ca]/[P]$  1,50–1,67; рН 9–11, скорости взаимодействия реагентов  $10^{-5}$  моль/с (а) и  $10^{-1}$  моль/с (б): 1 – зародышеобразование аморфного фосфата кальция; 2 – агрегация частиц аморфного фосфата кальция; 3 – кристаллизация метастабильных двухфазных фосфатов кальция; 4 – созревание гидроксиапатита**

Данный механизм включает стадии формирования и агрегации частиц аморфного фосфата кальция с последующим образованием слоя кальцийдефицитного гидроксиапатита. Смеси кальцийдефицитных гидроксиапатитов с аморфным фосфатом кальция являются метастабильными за счёт склонности к созреванию под маточным раствором в устойчивые формы. В процессе созревания поверхностный слой апатита утолщается за счёт диффузии  $OH^-$ -ионов из маточного раствора к аморфной фазе. Одним из факторов, определяющих полноту превращения аморфного фосфата кальция в гидроксиапатит, является размер кальцийфосфатного агрегата, который прямо пропорционален скорости взаимодействия реагентов. В условиях высокой ( $10^{-1}$  моль/с) скорости взаимодействия реагентов формируются агрегаты, которые кристаллизуются неполностью с образованием устойчивых к созреванию двухфазных смесей стехиометрического гидроксиапатита с аморфным фосфатом кальция. Апатитная оболочка стабилизирует включения аморфного фосфата кальция за счёт экранирования аморфной фазы, предотвращая её превращение в апатит; за счёт теплоотвода затрудняется термическая кристаллизация в  $\alpha$ -трикальцийфосфат.

На основе зависимости фазового и функционально-группового состава апатитов от условий осаждения, выделения и термообработки разработана схема их жидкофазных и термических превращений при  $[Ca]/[P]$  1,50–1,67; рН 9–11 (рисунок 3).

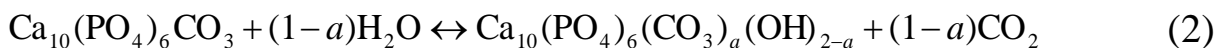
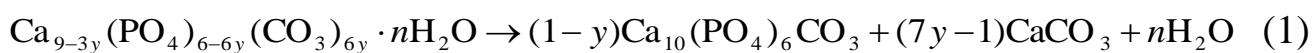


**Рисунок 3 – Схема жидкофазного формирования и термических превращений фосфатов кальция с Ca/P 1,50–1,67 и их двухфазных смесей**

Разработанная схема превращений фосфатов кальция позволяет прогнозировать состав продуктов жидкофазного осаждения в широком диапазоне резорбируемости от высокорезорбируемого аморфного фосфата кальция до двухфазных смесей и малорезорбируемого гидроксиапатита.

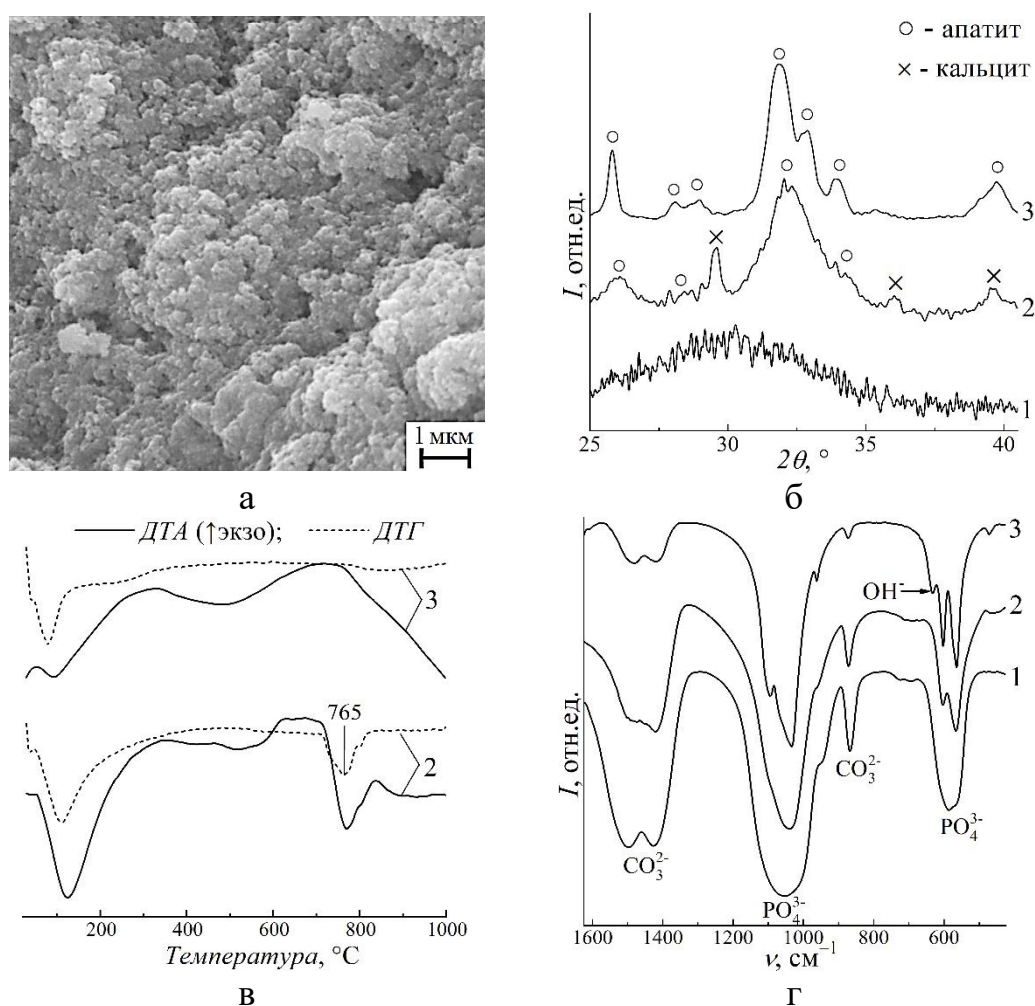
**Четвертая глава** содержит результаты исследования влияния  $\text{CO}_3^{2-}$  ионов на формирование фосфатов кальция. Показано, что выдерживание геля гидроксиапатита в растворе, содержащем  $\text{CO}_3^{2-}$ -ионы, сопровождается образованием карбонат-гидроксиапатита с преимущественным Б-типом замещения (подтверждено ИК-спектроскопией по разложению карбонатной полосы при  $1580\text{--}1320\text{ см}^{-1}$ ). Термическая декарбонизация карбонат-гидроксиапатита до гидроксиапатита с примесью оксида кальция сопровождается постепенным уменьшением массы ксерогеля в отличие от карбонатов кальция, декарбонизация которых характеризуется резким уменьшением массы.

В условиях осаждения из растворов, содержащих  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ -ионы, образуется аморфный карбонат-фосфат кальция, который характеризуется повышенной устойчивостью к жидкофазному превращению при pH 10–11 по сравнению с аморфным фосфатом кальция и аморфным карбонатом кальция. Аморфный карбонат-фосфат кальция при нагревании на воздухе до  $690^\circ\text{C}$  кристаллизуется в карбонат-апатит / кальцит по уравнению реакции (1), что сопровождается гидролизом карбонат-апатита до карбонат-гидроксиапатита в присутствии паров воды воздуха по уравнению реакции (2):



Смесь карбонат-гидроксиапатита с кальцитом при 690–850°C разлагается до стехиометрического гидроксиапатита с примесью оксида кальция.

Созревание аморфного карбонат-фосфата кальция с отношением Са/Р 1,81 в маточном растворе с рН 10–11 сопровождается частичным превращением в аморфизированный карбонат-гидроксиапатит и кальцит. Характеристическим признаком аморфного компонента в карбонат-фосфатах кальция являются околосферические образования на поверхности ксерогеля (рисунок 4 а), поэтому структуру карбонат-фосфатов кальция можно описать предложенной нами моделью «ядро – оболочка».

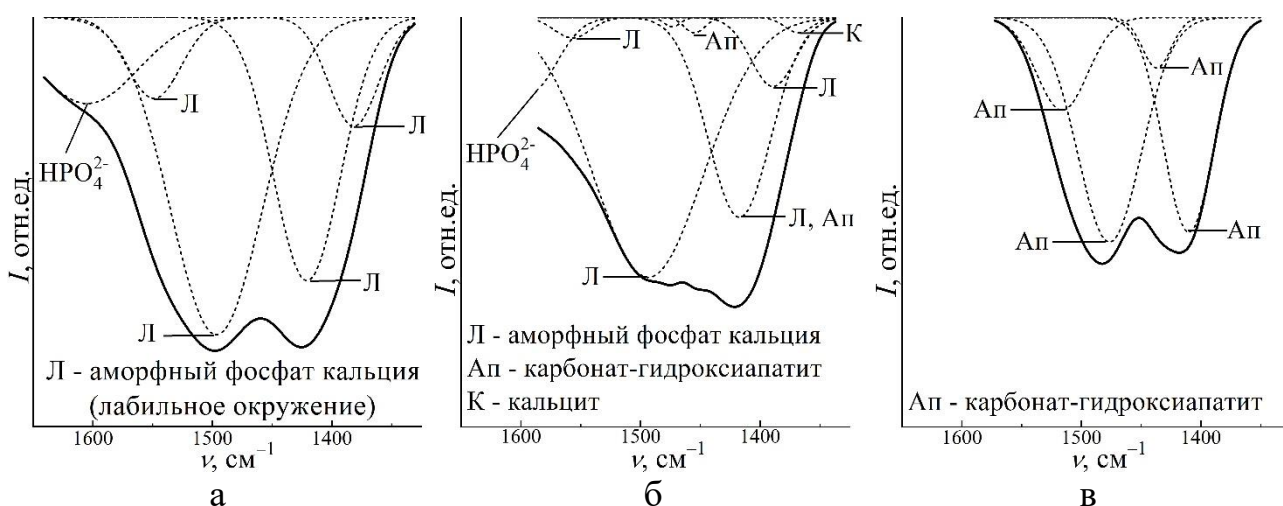


**Рисунок 4 – СЭМ-изображение смеси аморфный карбонат-фосфат кальция / карбонат-гидроксиапатит (а); дифрактограммы (б), термограммы (в), ИК-спектры (г) карбонат-фосфатов кальция после 400°C: 1 – аморфный карбонат-фосфат кальция; 2 – смесь аморфный карбонат-фосфат кальция / карбонат-гидроксиапатит / кальцит; 3 – карбонат-гидроксиапатит**

В процессе созревания многофазных смесей аморфный карбонат-фосфат кальция / карбонат-гидроксиапатит / кальцит (рисунок 4 б) их отношение Ca/P изменяется незначительно, что свидетельствует о быстром формировании устойчивой апатитной оболочки. Многократная декантация сопровождается удалением структурных  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ -ионов из карбонат-фосфатов кальция без превращения аморфного компонента в апатит.

Присутствие аморфной фазы подтверждается наличием на термограммах (рисунок 4 в) широкого экзоэффекта в диапазоне температур при 500–850°C кристаллизации аморфной фазы в карбонат-апатит, областей уменьшения массы в диапазоне температур при 550–690°C гидролиза карбонат-апатита и резкого уменьшения массы (765°C) при разложении кальцита.

Основным методом идентификации многофазных карбонат-фосфатов кальция является ИК-спектроскопия (рисунок 4 г), которая по результатам разложения карбонатных полос позволяет оценивать вклад аморфного компонента в карбонатное замещение. В структуре составной полосы при 1580–1350  $\text{cm}^{-1}$  ассиметричных валентных колебаний  $\text{CO}_3^{2-}$ -ионов, характеристической для аморфной фазы является полоса при 1500  $\text{cm}^{-1}$  (рисунок 5 а, б), которая отсутствует на ИК-спектре однофазного карбонат-гидроксиапатита (рисунок 5 в). В многофазных карбонат-фосфатах кальция большинство  $\text{CO}_3^{2-}$ -ионов (~95%) сосредоточено в структуре аморфной фазы, а вклад структуры апатита в карбонатное замещение составляет около 3%, что свидетельствует о незначительном содержании  $\text{CO}_3^{2-}$ -ионов в апатитной составляющей многофазных карбонат-фосфатов кальция.

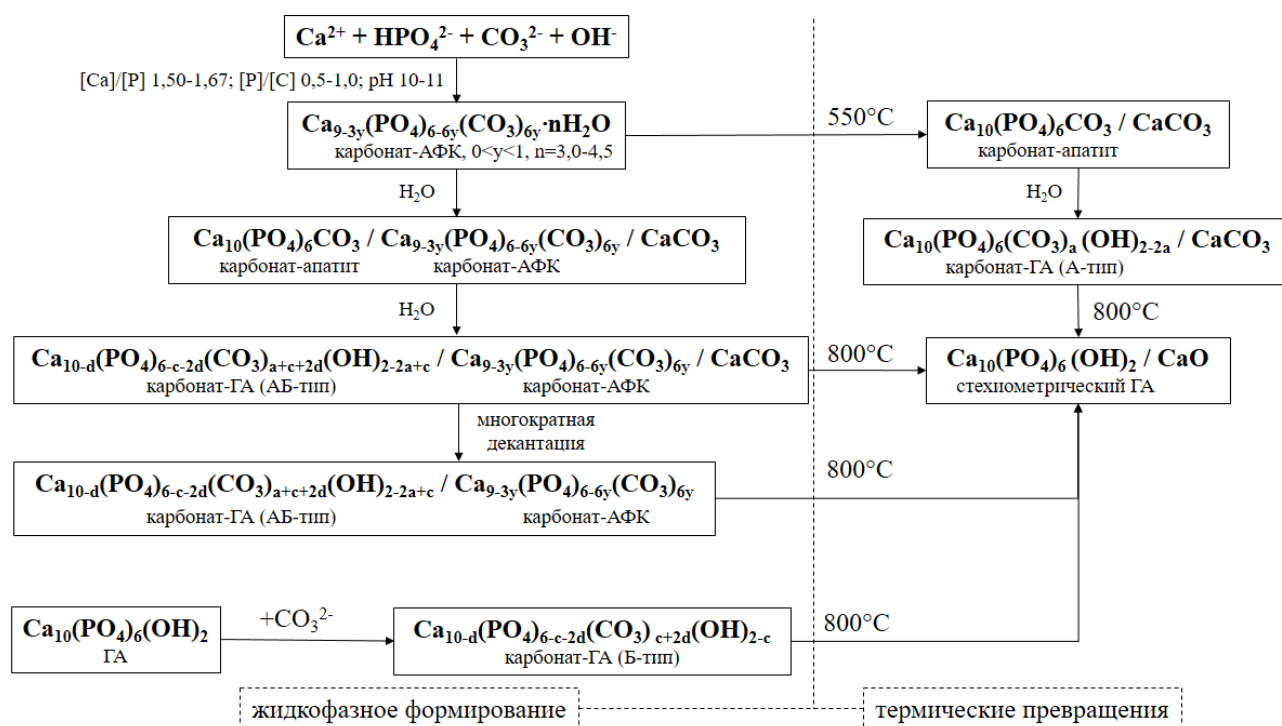


**Рисунок 5 – Разложение карбонатной полосы при 1580–1350  $\text{cm}^{-1}$  на ИК-спектрах аморфного карбонат-фосфата кальция (а); смеси аморфный карбонат-фосфат кальция / карбонат-гидроксиапатит / кальцит (б); карбонат-гидроксиапатита (в)**



Апатит в составе многофазных смесей характеризуется АБ-типом карбонатного замещения ( $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{OH}^- \leftrightarrow \text{CO}_3^{2-}$ ), в то время как в однофазном карбонат-гидроксиапатите преобладает Б-тип замещения ( $\text{PO}_4^{3-} \leftrightarrow \text{CO}_3^{2-}$ ). Повышенное содержание  $\text{CO}_3^{2-}$ -ионов в А-положениях апатита многофазных смесей обусловлено природой его прекурсора карбонат-апатита  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$ .

На рисунке 6 приведена схема, обобщающая результаты исследования низкотемпературного формирования и термических превращений низкотемпературных двухфазных карбонат-фосфатов кальция, осажденных при  $[\text{Ca}]/[\text{P}]$  1,50–1,67;  $[\text{P}]/[\text{C}]$  0,5–1,0; pH 10–11.



*карбонат-АФК – аморфный карбонат-фосфат кальция;*

*карбонат-ГА – карбонат-гидроксиапатит; ГА – гидроксиапатит*

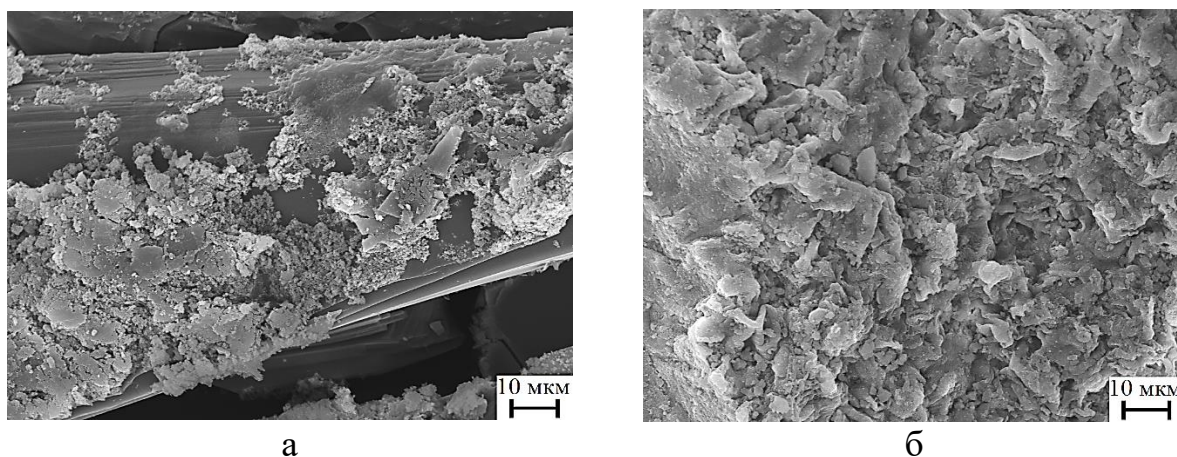
**Рисунок 6 – Схема жидкофазного формирования и термических превращений карбонат-фосфатов кальция с  $\text{Ca}/\text{P}$  1,68–1,92 и их смесей**

Согласно схеме (рисунок 6) конечным продуктом кристаллизации всех исследованных карбонат-фосфатов кальция ( $800^\circ\text{C}$ ) является гидроксиапатит с примесью оксида кальция, что ограничивает применение анализа только продуктов термических превращений для их идентификации. Схема позволяет прогнозировать состав и содержание резорбируемых компонентов в карбонат-фосфатах кальция с  $\text{Ca}/\text{P}$  1,68–1,92.

В рамках **пятой главы** исследовано влияние биополимеров крови на состав фосфатов кальция, формирующихся в условиях жидкофазного синтеза. Влияние цитратной плазмы в среде осаждения с pH 6 способствует частичному нарушению процесса формирования дикальцийфосфата

дигидрата с образованием октакальцийфосфата и апатитного трикальцийфосфата (рисунок 7 а). Формирование многофазных смесей дикальцийфосфат дигидрат / октакальцийфосфат / апатитный трикальцийфосфат с отношением Ca/P 1,13–1,28 обусловлено проявлением следующих эффектов: специфическое влияние растворимых биополимеров плазмы крови способствует формированию апатитного трикальцийфосфата, а фибриновые макромолекулы стабилизируют октакальцийфосфат.

В реакционной среде с  $[Ca]/[P]$  1,67; pH 11 при созревании под маточным раствором в течение 4 сут влияние цитратной плазмы способствует формированию двухфазных смесей кальцийдефицитный гидроксипатит / аморфный фосфат кальция с Ca/P 1,60, которые на СЭМ-изображениях представлены апатитными агрегатами (рисунок 7 б). Увеличение времени созревания от 4 до 7 сут способствует превращению двухфазных смесей фосфатов кальция в однофазный гидроксипатит, поэтому влияние цитратной плазмы можно соотнести с кинетическим затруднением созревания гидроксипатита.

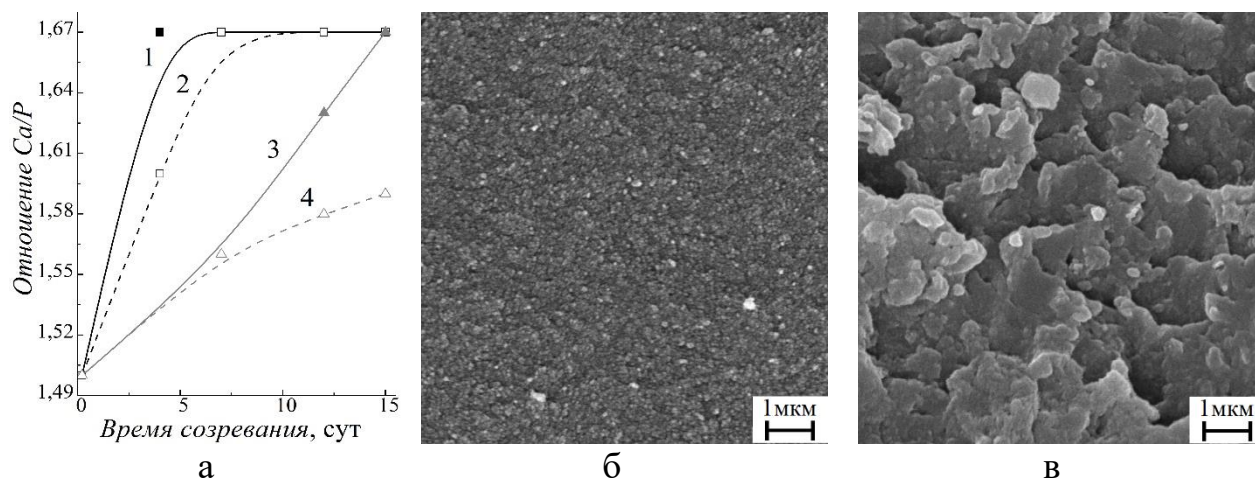


**Рисунок 7 – СЭМ-изображения поверхности ксерогелей фосфатов кальция, осажденных в присутствии 6 об.% цитратной плазмы при pH 6 (а), pH 11 (б)**

Метастабильные двухфазные фосфаты кальция созревают с высокой скоростью при  $[Ca]/[P]$  1,67; pH 11 (рисунок 8 а, кривые 1, 2), что затрудняет их выделение, поэтому исследовали влияние цитратной плазмы на формирование апатитного трикальцийфосфата при  $[Ca]/[P]$  1,50; pH 9 (рисунок 8 а, кривые 3, 4). Показано, что созревание кальцийфосфатных осадков в присутствии цитратной плазмы позволяет стабилизировать двухфазные фосфаты кальция с отношением Ca/P не более 1,56 после созревания в течение 7 сут.

По данным СЭМ ксерогели апатитов, осажденные при pH 9 без биополимеров (рисунок 8 б), представлены агрегатами с многочисленными частицами субмикрометрового размера на поверхности, а в присутствии

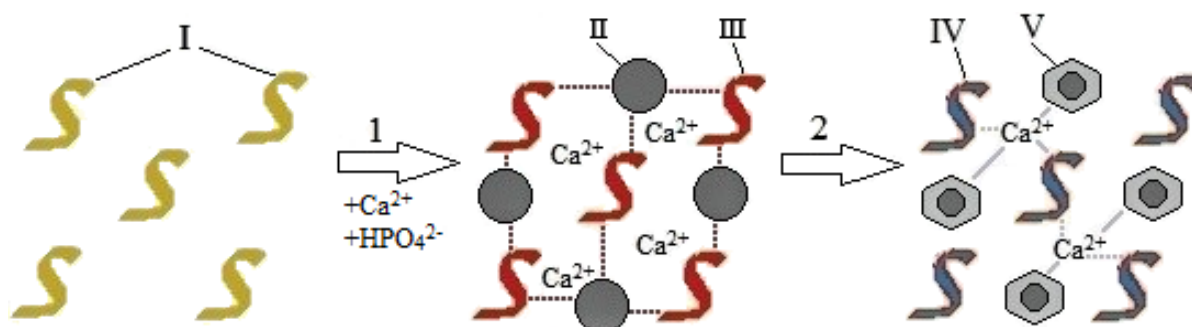
цитратной плазмы формируются агрегаты с развитой морфологией поверхности (рисунок 8 в), что обусловлено влиянием поверхностно-активных биополимеров крови.



*pH 11: 1 – без плазмы; 2 – 24 об.% плазмы; pH 9: 3 – без плазмы; 4 – 24 об.% плазмы*

**Рисунок 8 – Изменение отношения Са/Р двухфазных фосфатов кальция в процессе созревания (а), СЭМ-изображения апатитного трикальцийфосфата, осаждённого без плазмы (б) и в присутствии 24 об.% цитратной плазмы (в) при созревании 15 сут**

Предложен механизм влияния цитратной плазмы на формирование двухфазных смесей кальцийдефицитный гидроксиапатит / аморфный фосфат кальция в щелочной среде с pH 9–11, включающий стабилизацию аморфного фосфата кальция макромолекулами фибрина (рисунок 9, этап 1) и затруднение созревания гидроксиапатита растворимыми биополимерами цитратной плазмы, обусловленное электростатическим взаимодействием  $\text{Ca}^{2+}$ -ионов с биополимерными макромолекулами (рисунок 9, этап 2).



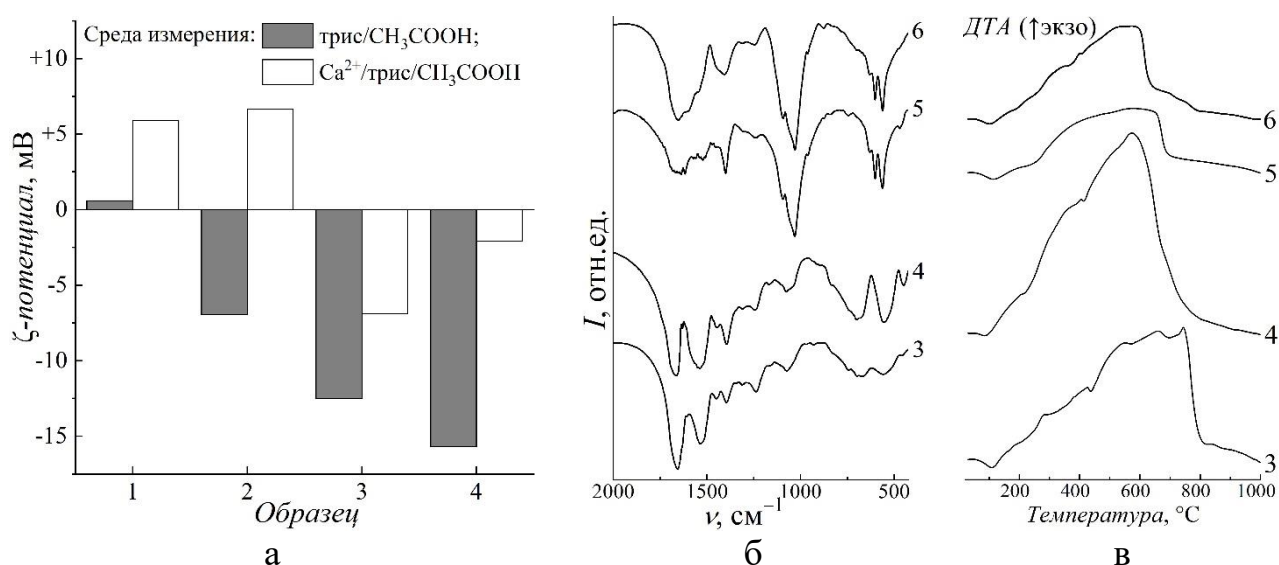
*I – цитратная плазма; II – аморфный фосфат кальция; III – фибрин; IV – гидролизат биополимеров (pH 11); V – двухфазные фосфаты кальция*

**Рисунок 9 – Схема формирования двухфазных фосфатов кальция в присутствии цитратной плазмы: 1 – коагуляция цитратной плазмы и осаждение аморфного фосфата кальция; 2 – гидролиз фибрина при pH 11 и созревание двухфазных фосфатов кальция**



В присутствии 6 об.% цитратной плазмы преобладает нарушение стехиометрии гидроксиапатита, поскольку растворимые биополимеры плазмы крови представлены в большем количестве по отношению к макромолекулам фибрина. В случае 24 об.% цитратной плазмы значительное количество макромолекул фибрина стабилизирует до 40 масс.% аморфной фазы при сохранении отношения Ca/P 1,60.

В **шестой главе** приведены результаты исследований коллоидных и физико-химических свойств гибридных материалов на основе фосфатов кальция и биополимеров крови. Электростатическое взаимодействие между частицами фосфатов кальция, биополимерными макромолекулами и ионами реакционной среды оценивали по величинам  $\zeta$ -потенциалов (рисунок 10 а). Частицы апатитов с различным отношением Ca/P и содержанием аморфного фосфата кальция характеризуются близкими электрокинетическими свойствами поверхности, поэтому для апатитов и их двухфазных смесей можно использовать единый механизм взаимодействия с биополимерами крови. Частицы фосфатов кальция и макромолекул биополимеров крови характеризуются сродством к  $\text{Ca}^{2+}$ -ионам, что обуславливает возможность их электростатического взаимодействия посредством  $\text{Ca}^{2+}$ -ионов растворённых и/или на поверхности частиц фосфатов кальция.



**Рисунок 10 – Средние значения  $\zeta$ -потенциалов (а), ИК-спектры после 60°С (б), термограммы (в) образцов: 1 – гель гидроксиапатита; 2 – гель смеси апатитный трикальцийфосфат / аморфный фосфат кальция; 3 – цитратная плазма; 4 – фибрин; 5 – смесь гидроксиапатит / цитратная плазма; 6 – гибридный материал цитратная плазма / гидроксиапатит / глюконат кальция**

Моделью взаимодействия частиц фосфатов кальция с макромолекулами биополимеров крови являются смеси геля гидроксиапатита с цитратной плазмой. Показано, что смешивание 5% геля гидроксиапатита с цитратной

плазмой сопровождается слабым взаимодействием, поэтому смесь расслаивается со временем. Введение  $\text{Ca}^{2+}$ -ионов (глюконат кальция) активирует коагуляцию плазмы, вследствие чего смесь гидроксиапатита с цитратной плазмой схватывается и сохраняет устойчивость в течение 19 сут.

Идентификация биополимеров крови в составе гибридных материалов основана на следующих признаках: на ИК-спектрах – набор полос амида I, II при  $1700\text{--}1500\text{ см}^{-1}$  (рисунок 10 б); на термограммах – интенсивные экзоэффекты при  $200\text{--}750^\circ\text{C}$  выгорания органических соединений и биополимеров (рисунок 10 в).

Клеевой гибридный материал на основе 73 об.% цитратной плазмы, 18 об.% геля гидроксиапатита, 9 об.% глюконата кальция характеризуется минимальным временем схватывания 5 мин, что позволило успешно использовать его в риносептопластике при хирургическом лечении смещённой перегородки носа. С использованием гибридного материала было прооперировано 57 пациентов; во всех случаях наблюдались положительные ближайшие и отдалённые результаты лечения без признаков воспаления, перфораций перегородки носа и других послеоперационных осложнений. По результатам исследования разработана и внедрена в медицинскую практику инструкция по применению гибридного материала в риносептопластике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Созревание аморфного фосфата кальция с  $\text{Ca/P} \approx 1,50$  в маточном растворе в течение 30 мин сопровождается превращением в метастабильную смесь аморфный фосфат кальция  $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  / кальцийдефицитный гидроксиапатит  $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$  с отношением  $\text{Ca/P}$  1,50–1,62. Метастабильные смеси созревают в гидроксиапатит с  $\text{Ca/P}$  1,67 в течение 15 сут при  $[\text{Ca}]/[\text{P}]$  1,50; pH 9 и в течение 4 сут при  $[\text{Ca}]/[\text{P}]$  1,67; pH 11. Высокая скорость взаимодействия реагентов ( $\sim 10^{-1}$  моль/с) позволяет формировать устойчивые при pH 11 смеси гидроксиапатит / аморфный фосфат кальция с  $\text{Ca/P}$  1,65. На основе зависимости фазового и функционально-группового состава фосфатов кальция от условий их получения разработана схема превращений при  $[\text{Ca}]/[\text{P}]$  1,50–1,67; pH 9–11, которая позволяет прогнозировать состав двухфазных фосфатов кальция.

2. Аморфный карбонат-фосфат кальция ( $\text{Ca/P}$  1,75–1,92) при созревании в течение 30 мин превращается в многофазные смеси карбонат-фосфатов кальция ( $\text{Ca/P}$  1,77–1,82). Смеси характеризуются устойчивостью при выдерживании под маточным раствором в течение 4 сут и представлены аморфным карбонат-фосфатом кальция  $\text{Ca}_{9-3y}(\text{PO}_4)_{6-6y}(\text{CO}_3)_{6y} \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (обогащен  $\text{CO}_3^{2-}$ -ионами), аморфизированным карбонат-гидроксиапатитом  $\text{Ca}_{10-c}(\text{PO}_4)_{6-2c-d}(\text{CO}_3)_{a+2c+d}(\text{OH})_{2-2a+d}$  (АБ-тип, обеднен  $\text{CO}_3^{2-}$ -ионами),

кальцитом. Разработана схема жидкофазного формирования и термических превращений при 60–800°C карбонат-фосфатов кальция с Ca/P 1,68–1,92, позволяющая варьировать содержание резорбируемых фаз.

3. Влияние цитратной плазмы в условиях осаждения при [Ca]/[P] 1,67; pH 6 способствует образованию многофазной смеси дикальцийфосфат дигидрат / октакальцийфосфат / апатитный трикальцийфосфат с Ca/P 1,13–1,28. Установлен механизм влияния цитратной плазмы (6–24 об.%) при [Ca]/[P] 1,50–1,67; pH 9–11 на формирование двухфазных фосфатов кальция с Ca/P 1,58–1,60, согласно которому растворимые биополимеры ингибируют диффузию Ca<sup>2+</sup>-ионов с образованием кальцийдефицитного гидроксиапатита, а фибриновые макромолекулы стабилизируют аморфный фосфат кальция. Синтез фосфатов кальция при [Ca]/[P] 1,50; pH 9 в присутствии цитратной плазмы позволяет получать высокорезорбируемые смеси с Ca/P 1,56 в условиях созревания в течение 7 сут.

4. Разработан клеевой гибридный материал на основе цитратной плазмы и геля гидроксиапатита для риносептопластики. Схватывающая способность гибридного материала основана на коагуляции цитратной плазмы в присутствии Ca<sup>2+</sup>-ионов с формированием сетки фибриновых макромолекул. Электростатическое взаимодействие наночастиц гидроксиапатита с биополимерами обеспечивает устойчивость к расслаиванию в течение 19 сут. Гибридный материал на основе 73 об.% цитратной плазмы, 18 об.% геля гидроксиапатита, 9 об.% глюконата кальция с минимальным временем схватывания 5 мин успешно использован в риносептопластике.

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Выявленные закономерности формирования двухфазных смесей аморфного фосфата кальция с аморфизированным гидроксиапатитом в условиях жидкофазного синтеза позволяют регулировать состав и резорбируемость низкотемпературных фосфатов кальция. Предложенные механизмы влияния CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>-ионов и биополимеров крови на жидкофазное формирование фосфатов кальция могут быть использованы при разработке гибридных материалов на их основе для таких областей медицины, как челюстно-лицевая хирургия, риносептопластика, стоматология и ортопедия.

Практическая значимость результатов работы подтверждена инструкцией по применению «Метод хирургического лечения смещённой перегородки носа моделированием опорных структур гибридным композитом» № 177-1220 от 29.12.2020 г., которая апробирована на базе ГУ «Республиканский госпиталь Департамента финансов и тыла Министерства внутренних дел Республики Беларусь» и УЗ «4-я городская клиническая больница имени И.Е. Савченко» (акты о внедрении научной разработки от 06.10.2022 г.; 15.11.2022 г.).

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих Перечню ВАК Беларуси

1. Адсорбционные свойства ксерогелей фосфатов кальция, полученных жидкофазным синтезом / О.Н. Мусская, А.И. Кулак, В.К. Крутько, И.Е. Глазов // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур, наноматериалов. – 2018. – Вып. 10. – С. 468–476.

2. Синтез композиционных материалов на основе фосфатов кальция и компонентов крови / И.Е. Глазов, Р.А. Власов, В.К. Крутько, О.Н. Мусская // Весці НАН Беларусі, Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 135–141.

3. Гибридные биоматериалы на основе гидроксиапатита и компонентов крови / В.К. Крутько, Р.А. Власов, О.Н. Мусская, И.Е. Глазов, А.И. Кулак // Весці НАН Беларусі, Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 3. – С. 299–308.

4. Жидкофазный синтез карбонат-гидроксиапатита / И.Е. Глазов, В.К. Крутько, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // Весці НАН Беларусі, Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 4. – С. 391–399.

5. Электрокинетические свойства гелей фосфатов кальция / И.Е. Глазов, П.О. Малаховский, В.К. Крутько, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // Весці НАН Беларусі, Сер. хім. навук. – 2020. – Т. 56, № 4. – С. 419–428.

6. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates / I.E. Glazov, V.K. Krut'ko, A.I. Kulak, O.N. Musskaya, R.A. Vlasov, P.O. Malakhovsky, V.G. DileepKumar, P.S. Surya, M.S. Sridhar, N. Reddy // Mater. Today Commun. – 2021. – Vol. 47, № 5. – P. 102224-1–13.

7. Осаждение гибридных нанокомпозитов гидроксиапатит / аутофибрин в слабощелочной среде / И.Е. Глазов, В.К. Крутько, Р.А. Власов, О.Н. Мусская, Л.В. Кульбицкая, А.И. Кулак // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур, наноматериалов. – 2021. – Вып. 13. – С. 818–828.

8. Нанокомпозиты на основе апатитного трикальцийфосфата и аутофибрина / И.Е. Глазов, В.К. Крутько, Р.А. Власов, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // Весці НАН Беларусі, Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 413–423.

9. A Review on the Synthesis and Properties of Hydroxyapatite / V.G. DileepKumar, M.S. Sridhar, P. Aramwit, V.K. Krut'ko, O.N. Musskaya, I.E. Glazov, N. Reddy // J. Biomater. Sci. Polymer Ed. – 2022. – Vol. 33, № 2. – P. 229–261.

10. Апатитные фосфаты кальция: жидкофазное формирование, термические превращения, терминология и идентификация / И.Е. Глазов,

В.К. Крутько, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // Журн. неорг. хим. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 193–202.

11. Silkworm Protein-Hydroxyapatite Blend Films for Tissue Engineering Applications / V.G. DileepKumar, M.S. Sridhar, P. Aramwit, V.K. Krut'ko, O.N. Musskaya, I.E. Glazov, N. Reddy // Fibers Polym. – 2022. – Vol. 23, № 8. – P. 2082–2089.

12. Низкотемпературное формирование и идентификация двухфазных карбонат-фосфатов кальция / И.Е. Глазов, В.К. Крутько, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // Журн. неорг. хим. – 2022. – Т. 67, № 11. – С. 1541–1553.

13. Стабилизация аморфного состояния карбонат-фосфатов кальция фосфат-ионами / И.Е. Глазов, В.К. Крутько, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // Доклады НАН Беларуси. – 2022. – Т. 66, № 5. – С. 501–508.

### **Статьи в других рецензируемых научных журналах**

14. Глазов, И.Е. Влияние условий осаждения на состав фосфата кальция / И.Е. Глазов, В.К. Крутько // Магистерский вестник: сб. науч. раб. магистр. аспиранта: в 3-х ч. / редкол.: М.Г. Жилинский [и др.]. – Минск: ИВЦ Минфина, 2018. – Ч. 2. Естественные и технические науки. – 2018 г. – С. 38–45.

### **Научные труды в сборниках материалов научных конференций**

15. Глазов, И.Е. Резорбируемые композиты на основе фосфатов кальция и биополимеров / И.Е. Глазов, В.К. Крутько // НИРС 2018: Сб. науч. раб. студентов Республики Беларусь, Минск, 2018 г. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: И.В. Старовойтова (пред.) [и др.]. – Минск, 2018. – С. 48–49.

16. Синтез композиционных материалов на основе фосфатов кальция и биополимеров / И.Е. Глазов, Р.А. Власов, В.К. Крутько, О.Н. Мусская // Молодежь в науке – 2018: тез. докл. XV междунар. науч. конф., Минск, 29 октября – 1 ноября 2018 г. / Нац. акад. наук Беларуси; редкол.: В.Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2018. – С. 226–227.

17. Глазов, И.Е. Низкотемпературный карбонат-гидроксиапатит Б-типа / И.Е. Глазов // Физико-химия и технология неорганических материалов: матер. XVI рос. ежегодн. конф. мол. науч. сотр. и асп., Москва, 2019 г. / Рос. акад. наук; редкол.: Ю.В. Цветков (пред.) [и др.]. – Москва, 2019. – С. 180–182.

18. Дифрактометрический и ИК-спектроскопический анализ незамещенного и карбонатзамещенного гидроксиапатита / И.Е. Глазов, В.К. Крутько, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // Новые материалы и перспективные технологии: матер. V междисциплинар. научн. форума с междунар. уч., Москва, 30 октября – 1 ноября 2019 г. / Рос. акад. наук; редкол.: М.А. Севостьянов (гл. ред.) [и др.]. – Москва, 2019. – Т. 1 – С. 329–333.

19. Твердеющие кальцийфосфатные композиции с полимерными связующими для 3D-печати / О.Н. Мусская, В.К. Крутько, А.И. Кулак, И.Е. Глазов, Н.Л. Будейко, С.А. Филатов, Е.В. Батырев, Т.В. Сафронова // Новые материалы и перспективные технологии: матер. V междисциплинар. научн. форума с междунар. уч., Москва, 30 октября – 1 ноября 2019 г. / Рос. акад. наук; редкол.: М.А. Севостьянов (гл. ред.) [и др.]. – Москва, 2019. – Т. 2 – С. 637–641.

20. Физико-химические характеристики гидроксиапатита, осажденного и отмытого при различной величине рН / И.Е. Глазов, П.О. Малаховский, В.К. Крутько, О.Н. Мусская // Молодежь в науке – 2.0'19: тез. докл. XVI междунар. науч. конф., Минск, 14–17 октября 2019 г. / Нац. акад. наук Беларуси; редкол.: В.Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2019. – С. 536–539.

21. Гибридные материалы на основе фибринового клея и фосфатов кальция / И.Е. Глазов, В.К. Крутько, Р.А. Власов, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // Ломоносов 2020: Матер. междунар. науч. конф. студ., асп. и мол. уч. [Электронный ресурс], Москва, 10–27 ноября 2020 г. / Моск. гос. ун-т; ред. кол.: И.А. Алешковский (отв. ред.) [и др.] – С. 37. – Режим доступа – [https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov\\_2020\\_2/data/section\\_40\\_19565.htm](https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2020_2/data/section_40_19565.htm). – Дата доступа: 01.12.2022.

22. Глазов, И.Е. Стабилизация низкотемпературного прекурсора  $\alpha$ -трикальцийфосфата в условиях осаждения гидроксиапатита / И.Е. Глазов, В.К. Крутько, О.Н. Мусская // Молодежь в науке – 2.0'20: тез. докл. XVII междунар. науч. конф., Минск, 22–25 сентября 2020 г. / Нац. акад. наук Беларуси; редкол.: В.Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2020. – С. 501–503.

23. Глазов, И.Е. Клеевой биокompозит на основе геля гидроксиапатита и цитратной плазмы для ринопластики / И.Е. Глазов // Ломоносов 2021: Матер. междунар. науч. конф. студ., асп. и мол. уч. [Электронный ресурс], Москва, 12–23 апреля 2021 г. / Моск. гос. ун-т; ред. кол.: И.А. Алешковский (отв. ред.) [и др.]. – С. 36. – Режим доступа – [https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov\\_2021/data/section\\_39\\_21998.htm](https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2021/data/section_39_21998.htm). – Дата доступа: 01.12.2022. – Дата доступа: 01.12.2022.

24. Глазов, И.Е. Жидкофазное формирование незамещенного и карбонатзамещенного гидроксиапатита / И.Е. Глазов, В.К. Крутько, О.Н. Мусская // Молодежь в науке – 2.0'21: тез. докл. XVIII междунар. науч. конф., Минск, 27–30 сентября 2021 г. / Нац. акад. наук Беларуси; редкол.: В.Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2021. – С. 363–366.

25. Precipitation of hybrid biomaterials based on calcium phosphates and citrated plasma / I.E. Glazov, V.K. Krut'ko, O.N. Musskaya, A.I. Kulak, R.A. Vlasov, M.S. Santosh // Advanced technologies and materials: mater. int. sci.

conf., Sevastopol, October 6–8, 2021. / Sevastopol State University; N.M Derbasova (resp. ed.). – Sevastopol, 2021. – P. 118–122.

26. Глазов, И.Е. Бифазные композиты на основе аморфного фосфата кальция и аморфизированного гидроксиапатита / И.Е. Глазов // Ломоносов 2022: матер. междунар. науч. конф. студ., асп. и мол. уч. [Электронный ресурс], Москва, 12–22 апреля 2022 г. / Моск. гос. ун-т; ред. кол.: И.А. Алешковский (отв. ред.) [и др.]. – Москва, 2022. – С. 29. – Режим доступа – [https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov\\_2022/data/section\\_40\\_25819.htm](https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2022/data/section_40_25819.htm). – Дата доступа: 01.12.2022.

27. Композиционные материалы на основе компонентов крови и гидроксиапатита с различным зарядом поверхности частиц / И.Е. Глазов, П.О. Малаховский, Р.А. Власов, В.К. Крутько, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // Матер. междунар. науч. конф. «Природные и синтетические полимеры медицинского и технического назначения», Минск, 27–29 апреля 2022 г. / Бел. гос. ун-т; редкол.: С.В. Костюк (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2022. – С. 157–161.

28. Глазов, И.Е. Карбонат-фосфаты кальция с регулируемой резорбируемостью / И.Е. Глазов, В.К. Крутько, О.Н. Мусская // Молодежь в науке – 2022: тез. докл. XIX междунар. науч. конф., Минск, 22–25 октября 2022 г. / Нац. акад. наук Беларуси; редкол.: В.Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2022. – С. 563–565.

### **Инструкция по применению**

29. Метод хирургического лечения смещённой перегородки носа моделированием опорных структур гибридным композитом: инстр. по прим. №177-1220 / Р.А. Власов, В.Ф. Мельник, В.К. Крутько, Е.П. Меркулова, А. Кобахидзе, О.Н. Мусская, И.Е. Глазов. – 29.12.2020.

## РЕЗЮМЕ

*Глазов Илья Евгеньевич*

### **Низкотемпературное формирование биосовместимых фосфатов кальция и получение гибридных материалов на биополимерной основе**

**Ключевые слова:** двухфазные фосфаты кальция, карбонат-фосфаты кальция, осаждение фосфатов кальция с цитратной плазмой, гибридный материал на основе гидроксиапатита с цитратной плазмой

**Цель исследования:** Выявление закономерностей формирования аморфных и аморфизированных фосфатов кальция, карбонат-фосфатов кальция в условиях низкотемпературного жидкофазного синтеза и разработка гибридных материалов на их основе с биополимерами крови.

**Объекты исследования:** гели и ксерогели фосфатов кальция (аморфный фосфат кальция, апатитный трикальцийфосфат), карбонат-фосфатов кальция (аморфный карбонат-фосфат кальция, карбонат-гидроксиапатит); метастабильные смеси фосфатов кальция и карбонат-фосфатов кальция, полученные методом химического осаждения без и в присутствии биополимеров крови; гибридные материалы на основе геля гидроксиапатита и цитратной плазмы.

**Методы исследования:** рентгенофазовый анализ, ИК-спектроскопия, термический анализ, сканирующая электронная микроскопия, динамическое рассеяние света, адсорбционно-структурный анализ.

**Полученные результаты:** Установлены факторы стабилизации низкотемпературных двухфазных фосфатов кальция на основе аморфного фосфата кальция и аморфизированного гидроксиапатита с отношением Са/Р 1,50–1,65. Предложен механизм созревания устойчивых двухфазных фосфатов кальция со структурой «апатитная оболочка / аморфное ядро». Установлен механизм кристаллизации аморфного карбонат-фосфата кальция с Са/Р 1,75–1,92 в смесь аморфный карбонат-фосфат кальция / карбонат-гидроксиапатит / кальцит при низкотемпературном созревании в течение 4 сут. Выявлен механизм влияния цитратной плазмы на формирование метастабильных смесей фосфатов кальция при рН 6–11. Разработан состав клеевого гибридного материала на основе 73 об.% цитратной плазмы, 18 об.% геля гидроксиапатита, 9 об.% раствора глюконата кальция с минимальным временем схватывания 5 мин для риносептопластики. Утверждена инструкция по применению № 177-1220 от 29.12.2020 г., апробацию которой подтверждают акты о внедрении научной разработки от 06.10.2022 г. и 15.11.2022 г.

**Области применения:** риносептопластика, челюстно-лицевая хирургия, стоматология, ортопедия.



## РЭЗІЮМЭ

*Глазаў Ілля Яўгенавіч*

**Нізкатэмпэратурнае фарміраванне біясумяшчальных фасфатаў кальцыю і атрыманне гібрыдных матэрыялаў на біяпалімернай аснове**

**Ключавыя словы:** двухфазныя фасфаты кальцыю, карбанат-фасфаты кальцыю, асаджэнне фасфатаў кальцыю з цытратнай плазмай, гібрыдны матэрыял на аснове гідраксіапатыту з цытратнай плазмай

**Мэта даследавання:** Выяўленне заканамернасцяў фарміравання аморфных і амарфізаваных фасфатаў кальцыю, карбанат-фасфатаў кальцыю ва ўмовах нізкатэмпэратурнага вадкафазнага сінтэзу і распрацоўка гібрыдных матэрыялаў на іх аснове з біяпалімерамі крыві.

**Аб'екты даследавання:** гелі і ксерагелі фасфатаў кальцыю (аморфны фасфат кальцыю, апатытны трыкальцыйфасфат), карбанат-фасфатаў кальцыю (аморфны карбанат-фасфат кальцыю, карбанат-гідроксіапатыт); метастабільныя сумесі фасфатаў кальцыю і карбанат-фасфатаў кальцыю, атрыманыя метадам хімічнага асаджэння без і ў прысутнасці біяпалімераў крыві; гібрыдныя матэрыялы на аснове гелю гідраксіапатыту і цытратнай плазмы.

**Метады даследавання:** рэнтгенафазавы аналіз, ІЧ-спектраскапія, тэрмічны аналіз, сканіруючая электронная мікраскапія, дынамічнае рассеяванне святла, адсарбцыйна-структурны аналіз.

**Атрыманыя вынікі:** Устаноўлены фактары стабілізацыі нізкатэмпэратурных двухфазных фасфатаў кальцыю на аснове аморфнага фасфату кальцыю і амарфізаванага гідроксіапатыту са стаўленнем Са / Р 1,50-1,65. Прапанаваны механізм паспявання ўстойлівых двухфазных фасфатаў кальцыю са структурай «апатытная абалонка / аморфнае ядро». Устаноўлены механізм крышталізацыі аморфнага карбанат-фасфату кальцыю з Са / Р 1,75-1,92 у сумесь аморфны карбанат-фасфат кальцыю / карбанат-гідроксіапатыт / кальцыт пры нізкатэмпэратурным паспяванні на працягу 4 сут. Выяўлены механізм уплыву цытратнай плазмы на фарміраванне метастабільных сумесяў фасфатаў кальцыю пры рН 6–11. Распрацаваны склад клеявога гібрыднага матэрыялу на аснове 73 аб.% цытратнай плазмы, 18 аб.% геля гідроксіапатыту, 9 аб.% раствора глюканату кальцыю з мінімальным часам схоплівання 5 мін для рынасептапластыкі. Зацверджана інструкцыя па прымяненню № 177-1220 ад 29.12.2020, апрацацыю якой сцвярджаюць акты аб укараненні навуковай распрацоўкі ад 06.10.2022 г. і 15.11.2022 г.

**Вобласці прымянення:** рынасептапластыка, сківічна-тварная хірургія, стаматалогія, артапедыя.

## SUMMARY

*Glazov Ilya Evgenievich*

### **Low-temperature formation of biocompatible calcium phosphates and obtaining of biopolymer-based hybrid materials**

**Keywords:** biphasic calcium phosphates, calcium carbonate-phosphates, coprecipitation of calcium phosphates with citrated plasma, hybrid material based on hydroxyapatite and citrated plasma

**Aims of the study:** Revealing the patterns of formation of amorphous and amorphized calcium phosphates, calcium carbonate-phosphates under conditions of low-temperature wet synthesis and development of hybrid materials on its base with blood biopolymers.

**Objects of the study:** gels and xerogels of calcium phosphates (amorphous calcium phosphate, apatitic tricalcium phosphate), calcium carbonate-phosphates (amorphous calcium carbonate-phosphate, carbonated hydroxyapatite); metastable mixtures of calcium phosphates and calcium carbonate-phosphates obtained by chemical precipitation without and in the presence of blood biopolymers; hybrid materials based on colloid hydroxyapatite and citrated plasma.

**Research methods:** X-ray phase analysis, FTIR spectroscopy, thermal analysis, scanning electron microscopy, dynamic light scattering, adsorption-structural analysis.

**Obtained results:** Stabilization factors for low-temperature biphasic calcium phosphates based on amorphous calcium phosphate and amorphized hydroxyapatite with a Ca/P ratio of 1.50–1.65 have been established. A mechanism for the maturation of stable biphasic calcium phosphates with the "apatite shell / amorphous core" structure has been proposed. A mechanism for the crystallization of amorphous calcium carbonate phosphate with Ca/P 1.75–1.92 into a mixture of amorphous calcium carbonate phosphate / carbonated hydroxyapatite / calcite after maturation for 4 days is proposed. The mechanism of the influence of citrated plasma on the formation of metastable mixtures of calcium phosphates at pH 6–11 was revealed. A composition of an adhesive hybrid material based on 73 vol.% of citrated plasma, 18 vol.% of hydroxyapatite gel, 9 vol.% of calcium gluconate solution with a minimum setting time of 5 minutes for rhinoseptoplasty has been developed. Approved was instruction for use No. 177-1220 dated December 29, 2020, the approbation of which is confirmed by acts on the implementation of scientific development dated October 6, 2022 and November 15, 2022.

**Fields of applications:** rhinoseptoplasty, maxillofacial surgery, dentistry, orthopedics.

