

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования**  
«Казанский национальный исследовательский технологический университет»  
(ФГБОУ ВО «КНИТУ»)

На правах рукописи



Та Ань Туан  
**СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
СТЕКЛООБРАЗНЫХ СИСТЕМ  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$  И  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ ,  
ДОПИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЯМИ d-ЭЛЕМЕНТОВ  
(Zn, Fe, Mn)**

1.4.1. Неорганическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:  
кандидат химических наук, доцент Гусева Елена Викторовна

Казань 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ .....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	14
1.1. Биомедицинские материалы .....	14
1.1.1. Классификация биомедицинских материалов .....	15
1.1.2. Биомедицинские материалы естественного происхождения .....	15
1.2. Биомедицинские материалы для замены костей .....	16
1.3. Биоактивные стеклообразные системы (биостекла) .....	18
1.3.1. Структура стеклообразных систем, относимых к биоактивным стеклам .....	21
1.3.2. Биологическая активность стеклообразных систем .....	22
1.4. Методы получения стеклообразных систем s-, p-, d-элементов с биологически активными свойствами (биостекол) .....	24
1.4.1. Метод плавления .....	25
1.4.2. Золь-гель метод .....	26
1.5. Постановка задачи исследования .....	36
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	39
2.1. Исходные и вспомогательные соединения .....	39
2.2. Получение стеклообразной системы состава $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ .....	39
2.2.1. Получение стеклообразной системы $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ по методике 1 - гидротермальный золь-гель синтез .....	40
2.2.2. Получение стеклообразной системы $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ по методике 2 - некаталитический золь-гель синтез в горячей воде .....	41
2.2.3. Получение стеклообразной системы $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез .....	42
2.3. Получение стеклообразной системы состава $58\text{SiO}_2\text{33CaO9P}_2\text{O}_5$ по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез .....	43
2.4. Получение стеклообразных систем s-, p-элементов $\text{SiO}_2\text{-CaO}$ и $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ , допированных соединениями d-элементов (Zn, Fe, Mn) по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез .....	44

2.4.1. Получение стеклообразной системы состава $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$ по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез .....	45
2.4.2. Получение стеклообразной системы состава $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$ по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез .....	46
2.4.3. Получение стеклообразной системы состава $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$ по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез .....	47
2.4.4. Получение стеклообразной системы состава $70\text{SiO}_2-26\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{MnO}$ по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез .....	48
2.5. Simulated Body Fluid – SBF: эксперименты <i>in vitro</i> в растворе симулированной телесной жидкости.....	49
2.6. Эксперименты <i>in vitro</i> в клеточной среде .....	51
2.7. Методы исследования физико химических характеристик стеклообразных систем	52
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	63
3.1. Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности стеклообразной системы s-, p-элементов $70\text{SiO}_230\text{CaO}$ , синтезированной по методикам 1-3 .....	63
3.1.1. Исследование стеклообразной системы $70\text{SiO}_230\text{CaO}$ , синтезированной по методикам 1-3, методами ТГ/ДСК и рентгеновской дифракции (XRD).....	66
3.1.2. Исследование морфологии поверхности и текстурных характеристик стеклообразной системы $70\text{SiO}_230\text{CaO}$ , синтезированной по методикам 1-3.....	70
3.1.3. Исследование биоактивности стеклообразной системы $70\text{SiO}_230\text{CaO}$ , синтезированной по методикам 1-3 .....	76
3.2. Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности стеклообразной системы s-, p-элементов $58\text{SiO}_233\text{CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$ синтезированной некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом .....	83
3.3. Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности стеклообразных систем s-, p-элементов $\text{SiO}_2-\text{CaO}$ и $\text{SiO}_2-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$ , допированных соединениями d-элементов (Fe, Zn, Mn) .....	92
3.3.1. Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности системы $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$ ( $x=0, 1, 3, 5$ мол.%) .....	93

3.3.2. Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности системы $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$ ( $x=1, 3, 5$ мол.%) .....	98
3.3.3 Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности систем $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$ ( $x=1, 3, 5$ мол.%) и $70\text{SiO}_2-(26-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{MnO}$ ( $x = 0, 3, 5$ мол.%) .....	106
3.4. Исследования биосовместимости синтезированных систем биостекол .....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	125
Приложение 1. Результаты анализа магнитных свойств железосодержащих образцов	140

**УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

**45S5:**  $45\text{SiO}_2 - 24.5\text{Na}_2\text{O} - 24.5\text{CaO} - 6\text{P}_2\text{O}_5$ , (мас. %);

**58S:**  $58\text{SiO}_2 - 38\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5$ , (мас. %);

**70S30C:**  $70\text{SiO}_2 - 30\text{CaO}$ , (мас. %);

**46S6:**  $46\text{SiO}_2 - 24\text{CaO} - 24\text{Na}_2\text{O} - 6\text{P}_2\text{O}_5$ , (мас. %);

**S53P4:**  $53\text{SiO}_2 - 20\text{CaO} - 23\text{Na}_2\text{O} - 4\text{P}_2\text{O}_5$ , (мас. %);

**13-93:**  $53\text{SiO}_2 - 20\text{CaO} - 6\text{Na}_2\text{O} - 12\text{K}_2\text{O} - 5\text{MgO} - 4\text{P}_2\text{O}_5$ , (мас. %);

**92S66:**  $92\text{SiO}_2 - 6\text{CaO} - 2\text{P}_2\text{O}_5$ , (мас. %);

**ИЮПАК** – IUPAC;

**БС** – биостекла;

**ГА** – гидроксипатит,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ;

**ТСР** – трикальций фосфат;

**TEOS** – тетраэтоксисилан  $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_4$ ;

**КНТ** – тетрагидрат динитрат кальция –  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ;

**ТЭФ** – триэтилфосфат-  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{PO}_4$ ;

**DMEM** – Dulbecco's Modified Eagle Medium;

**МТТ** –  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{S}$ -3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид

**SBF** – симулированная телесная жидкость;

**FTIR** – инфракрасная спектроскопия, ИК спектроскопия;

**ТГ** – термогравиметрический анализ;

**ТГ/ДСК** – совмещенный метод термогравиметрического анализа с дифференциально-сканирующей калориметрией;

**XRD** – метод дифракции рентгеновских лучей;

**ПЭМ** – просвечивающая электронная микроскопия;

**СЭМ** – сканирующая электронная микроскопия;

**ПЭ-СЭМ** – полеэmissiveонная сканирующая электронная микроскопия;

**ICP-OES** или **ИСП-ОЭС** – оптическая эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой;

**EDS** – энергодисперсионная спектроскопия;

**XRF** – рентгенофлуоресцентная спектроскопия;

**БЭТ** – метод Брунауэра - Эмметта – Теллера;

**ВЖН** – Barrett - Joynner - Halend (метод Барретта - Джойнера – Халенда);

**MD** – средний диаметр пор, нм;

**SSA** – площадь удельной поверхности, м<sup>2</sup>/г;

**PV** – объем пор, см<sup>3</sup>/г;

**CCD** – датчик с зарядовой связью.

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. К синтезу неорганических систем  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$  и  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$  в настоящее время наблюдается повышенный научный и практический интерес, поскольку они являются исходным материалом для получения биостекол (БС), используемых для приготовления порошков костной культуры. Допирование подобных систем ионами d-элементов позволяет синтезировать БС с качественно новыми свойствами. В частности, железо Fe, цинк Zn и марганец Mn относятся к биогенным элементам и естественным образом присутствуют в тканях и костях. Поэтому допирование ионами этих элементов придает БС полезные свойства. Так, марганец необходим для нормального развития скелета и роста остеобластов. Цинк выполняет функции, связанные с иммунной системой, делением клеток, фертильностью, что также влияет на костную систему. Допирование БС ионами железа используются для создания биосовместимых магнитных имплантатов, используемых для гипертермии при лечении рака костей. В этой связи разработка новых методик синтеза, отличающихся простотой исполнения, и синтез систем  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$  и  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ , а также их допирование соединениями марганца, цинка, железа, является актуальной задачей неорганической химии.

Системы  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$  и  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$  или допированные ионами d-элементов, если они являются БС, контактируя с тканями и физиологическими жидкостями организма, приводят к образованию карбонизированного слоя гидроксиапатита  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (ГА), являющегося материалом костной ткани и способствующего их восстановлению. С этой точки зрения исследования в области синтеза новых биосовместимых систем БС и совершенствование методик их синтеза являются одной из важных проблем, затрагивающих проблемы, связанные со здоровьем и качественным уровнем жизни. Восстановление костной ткани с помощью таких имплантов, как оксиды титана и его сплавы, пластмассы, керамика известны давно, однако вышеперечисленные материалы являются биоинертными, что не исключает реакций отторжения. Особенность ГА состоит в том, что он является минеральной составляющей костных тканей и образует прочные связи с последними.

Впервые синтез системы  $\text{SiO}_2(45\%)\text{-Na}_2\text{O}(24.5\%)\text{-CaO}(24.5\%)\text{-P}_2\text{O}_5(6\%)$  (**45S5**) осуществила группа ученых, возглавляемая *Larry L. Hench*, используя метод плавления

и выяснив важную роль ГА в стимуляции остеогенеза. К настоящему времени осуществлен синтез БС с различными компонентами и разного состава, например, **46S6**, **58S**, **55S**, **70S30C**, **S53P4**.

Для изготовления систем  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$  или  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$  в настоящее время используется *золь–гель метод*, являющийся альтернативой *методу плавления*. *Золь–гель метод* включает в себя: создание золь-системы из прекурсоров, формирование системы в виде геля, сушка, удаление примесей и термообработка. К его достоинствам следует отнести возможность синтеза при более низкой температуре. Кроме того, образуемые системы имеют большую площадь удельной поверхности, что выражается в увеличении пористости и повышении биореакционной способности БС. Однако *золь–гель метод* имеет сложные синтетические операции и длительное время реализации. Из-за склонности к агломерации на стадии гелеобразования и термообработки затруднен контроль за зернистостью структуры композитов. Также в *золь–гель методе* на стадии гидролиза предшественников для образования золя используются катализаторы, представляющие собой токсичные кислоты.

К началу исследований имелся массив литературных данных по синтезу стеклообразных систем разного состава *методом плавления и методом золь-гель*. Однако данные по синтезу *золь-гель методом без использования кислотных катализаторов (методами зеленой химии)* малочисленны. Разработка подобных способов золь-гель синтеза позволит обеспечить безопасность экспериментальных процедур и расширит потенциал применения стеклообразных систем, являющихся потенциально БС, на практике.

**Цель и задачи работы.** Разработка новых методик золь-гель синтеза для многокомпонентных систем на основе оксида кремния, оксида кальция и оксида фосфора (V), допированных соединениями d-элементов (Zn, Fe, Mn) для дальнейшего использования в качестве биостекол. Для достижения цели решены следующие **задачи**:

1). Разработка и модификация методик золь-гель синтеза на примере системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO**; определение состава, физико-химических и текстурно-морфологических характеристик, биоактивности и биосовместимости;

- 2). Оптимизация методики золь-гель синтеза для системы  $58\text{SiO}_2\text{33CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$ ; определение состава, физико-химических и текстурно-морфологических характеристик, биоактивности и биосовместимости;
- 3). Изучение влияния способа получения на текстурно-морфологические характеристики систем  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  и  $58\text{SiO}_2\text{33CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$ ;
- 4). Оптимизация методик золь-гель синтеза для системы  $\text{SiO}_2\text{--CaO}$ , допированной соединениями железа (III) и цинка (II); определение состава, физико-химических и текстурно-морфологических характеристик, биоактивности;
- 5). Изучение влияния количественного содержания соединений железа (III) и цинка (II) в системе  $\text{SiO}_2\text{--CaO}$  на физико-химические свойства синтезированных систем.
- 6). Оптимизация методик золь-гель синтеза для системы  $\text{SiO}_2\text{--CaO--P}_2\text{O}_5$ , допированной соединениями цинка (II) и марганца (II); определение состава, физико-химических и текстурно-морфологических характеристик, биоактивности и биосовместимости;
- 7). Изучение влияния количественного содержания соединений цинка (II) и марганца (II) в системе  $\text{SiO}_2\text{--CaO--P}_2\text{O}_5$  на физико-химические свойства синтезированных систем.

**Научная новизна.** Разработаны новые методики синтеза системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ . Преимущество гидротермального золь-гель синтеза состоит в сокращении времени гелеобразования, однако кислотный катализатор не исключен. В последующих двух методиках реализован принцип «зеленой химии» с исключением кислотного катализатора: в некаталитическом золь-гель синтезе в горячей воде значительно сокращено время синтеза; для некаталитического гидротермального золь-гель синтеза преимущество заключается в значительном упрощении операций синтеза. Методика некаталитического гидротермального золь-гель синтеза оптимизирована для получения системы  $58\text{SiO}_2\text{33CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$ . Все образцы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , а также образец  $58\text{SiO}_2\text{33CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$  обладают аморфными свойствами и по фазовому составу аналогичны образцам, синтезированным традиционным золь-гель методом.

Впервые с использованием методики некаталитического гидротермального золь-гель синтеза получен широкий ряд стеклообразных систем следующего состава  $60\text{SiO}_2\text{--}(40\text{--}x)\text{CaO--}x\text{Fe}_2\text{O}_3$  ( $x = 0, 1, 3, 5$  мол.%),  $70\text{SiO}_2\text{--}(30\text{--}x)\text{CaO--}x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%),  $60\text{SiO}_2\text{--}(36\text{--}x)\text{CaO--}4\text{P}_2\text{O}_5\text{--}x\text{ZnO}$  ( $x=1, 3, 5$  мол.%),  $70\text{SiO}_2\text{--}(26\text{--}x)\text{CaO--}4\text{P}_2\text{O}_5\text{--}x\text{MnO}$  ( $x=0, 3, 5$  мол.%).

Установлено, что для систем **SiO<sub>2</sub>–CaO** аморфные свойства наблюдаются при допировании Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и ZnO в количествах соответственно  $x = 0, 1$  мол.% и  $x = 1, 3, 5$  мол.%. При этом найдено, что ионы Fe(III) индуцируют магнитные свойства систем с сохранением биоактивности. Для систем **SiO<sub>2</sub>–CaO–P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** аморфные свойства наблюдаются при допировании ZnO и MnO в количествах соответственно  $x = 1, 3, 5$  мол.% и  $x = 0, 3, 5$  мол.%. Температура спекания порошков составляет 700°C кроме железосодержащих систем (750°C). Увеличение содержания ZnO и MnO влияет на термические свойства систем, снижая температуру фазового перехода.

Биоактивность подтверждена наличием кристаллических пиков, типичных для минеральных слоев **ГА** и наблюдаемых в спектре **XRD** при замачивании образцов в растворе SBF, позволяя отнести системы к **БС**. При добавке соединений d-элементов с увеличением содержания Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ZnO, MnO от 0÷1 мол.% до 5 мол.% биоактивность снижается.

**Теоретическая и практическая значимость.** Впервые методика некаталитического гидротермального золь-гель синтеза использована для получения систем **70SiO<sub>2</sub>30CaO**, **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** и найдено, что текстурно-морфологические показатели образцов отличаются незначительно от данных для образцов, полученных традиционным золь-гель методом, а также между собой, зависят от условий синтеза и укладываются в стандартную норму для удельной площади поверхности SSA **БС** (50-400 м<sup>2</sup>/г). Усредненные значения SSA для **70SiO<sub>2</sub>30CaO** составляют 143.64 м<sup>2</sup>/г, для **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** – 104.7 м<sup>2</sup>/г.

Впервые методика некаталитического гидротермального золь-гель синтеза использована для получения системы **SiO<sub>2</sub>–CaO**, допированной ZnO и Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Установлено, что Fe(III) и Zn(II) являются модификаторами стекловидной сетки, замещая ионы кальция и кремния. При этом увеличение содержания ZnO от 1 до 5 мол.% вызывает уменьшение SSA от 133.6 м<sup>2</sup>/г до 74.9 м<sup>2</sup>/г; увеличение содержания Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> от 1 до 3 мол.% вызывает усиление магнитных свойств, что выражается в высоких значениях коэрцитивной силы (1460.35 Э) и намагниченности насыщения (0.2 эме/г) для системы **60S37C3Fe**.

Впервые методика некаталитического гидротермального золь-гель синтеза использована для получения системы **SiO<sub>2</sub>–CaO–P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**, допированной ZnO и MnO.

Показано, что Zn(II) является модификаторами стекловидной сетки при содержании ZnO = 1, 3 мол.%, замещая ионы кальция и кремния. Наличие оксида фосфора (V) препятствует полной модификации и разрушению стекловидной сетки.

Показано, что в присутствии  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ ,  $58\text{SiO}_2\text{33CaO9P}_2\text{O}_5$  и  $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$  ( $x=1, 3, 5$  мол.%) наблюдается высокая жизнеспособность клеточных линий остеобластов SaOS<sub>2</sub> и эндотелиальных клеток Eahy926. Разработанные методы получения стеклообразных систем могут быть использованы для получения биомедицинских материалов БС.

**Методология и методы исследования.** Исследования строятся на разработке новых методик золь-гель синтеза с элементами «зеленой химии» применительно к синтезу многокомпонентных систем на основе SiO<sub>2</sub>, CaO и P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, допированных соединениями d-элементов (Zn, Fe, Mn). Синтезированные соединения являются потенциально БС. Для анализов использованы физико-химические и биотехнологические методы: термогравиметрический анализ/дифференциальная сканирующая калориметрия (ТГ/ДСК), дифракция рентгеновских лучей (XRD), ИК спектроскопия (FTIR), рентгенофлуоресцентная спектроскопия (XRF), низкотемпературная адсорбция/десорбция азота (методы Брунауэра-Эмметта-Теллера и Барретта-Джойнера-Халенда), сканирующая электронная микроскопия (СЭМ); полеэmissiveонная сканирующая электронная микроскопия (ПЭ-СЭМ); просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ), оптическая эмиссионная спектрометрия (ICP-OES), энергодисперсионная спектроскопия (EDS), магнитометрия, исследования биоактивности *in vitro* в симулированной телесной жидкости SBF, исследования биосовместимости *in vitro* на клеточных линиях остеобластов.

**Положения, выносимые на защиту:** 1). Разработанные модифицированные методики золь-гель синтеза для получения системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ ; характеристика физико-химических данных синтезированных образцов, определение биоактивности и биосовместимости; выявление зависимости между способом получения и текстурно-морфологическими данными.

2). Оптимизированная методики золь-гель синтеза для системы  $58\text{SiO}_2\text{33CaO9P}_2\text{O}_5$ ; характеристика физико-химических данных синтезированных образцов, определение

биоактивности и биосовместимости; выявление зависимости между способом получения и текстурно-морфологическими данными.

3). Оптимизированная методика золь-гель синтеза для системы  $\text{SiO}_2\text{--CaO}$ , допированной соединениями железа (III) и цинка (II); характеристика физико-химических данных синтезированных образцов, определение биоактивности; выявление зависимости между количественным содержанием соединений железа (III) и цинка (II) в системе  $\text{SiO}_2\text{--CaO}$  и их физико-химическими свойствами;

4). Оптимизированная методика золь-гель синтеза для системы  $\text{SiO}_2\text{--CaO--P}_2\text{O}_5$ , допированной соединениями цинка (II) и марганца (II); характеристика физико-химических данных синтезированных образцов, определение биоактивности; выявление зависимости между количественным содержанием соединений цинка (II) и марганца (II) в системе  $\text{SiO}_2\text{--CaO--P}_2\text{O}_5$  и их физико-химическими свойствами.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов и обоснованность выводов обеспечены воспроизводимостью и корреляцией экспериментальных данных, полученных с применением независимых взаимодополняющих современных физико-химических методов, согласованностью с литературными данными и использованием научного оборудования высокого разрешения. Результаты работы докладывались и обсуждались на 2-ой Международной конференции по кристаллам (MDPI, 2020 г.) и научной конференции ФГБОУ «КНИТУ» (2023 г.).

**Работа соответствует паспорту научной специальности ВАК 1.4.1. Неорганическая химия.** Согласно формуле специальности работа включает исследования в областях: по п. 2 «дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами; по п. 5 взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений, неорганические наноструктурированные материалы; по п. 8 «моделирование процессов, протекающих в окружающей среде, растениях и живых организмах с участием объектов исследования неорганической химии.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, Scopus и WOS.

**Личный вклад автора** заключается в получении экспериментальных результатов, в участии постановки задач исследований, в обработке, анализе и обсуждении полученных данных, в написании и оформлении публикаций и диссертации.

**Благодарности.** Автор благодарен своему научному руководителю, кандидату химических наук доценту Гусевой Елене Викторовне (*Россия, Казань, КНИТУ*), а также доценту Буй Суан Вьонг (*Вьетнам, Хошимин, университет Сай Гон*) за помощь в проведении экспериментов и ценные советы при обсуждении результатов работы. Автор признателен *всем соавторам* за сотрудничество и/или помощь при проведении синтетических, физико-химических, биотехнологических исследований.

**Структура и объём диссертации:** Работа изложена на 141 странице, состоит из введения, 3 глав, заключения, списка литературы (144 наименования), содержит 73 рисунка, 13 таблиц, 1 приложение. **Глава 1** посвящена обзору литературы по теме исследования. **Во 2-ой главе** приводятся методики синтеза, описание физико-химических и биотехнологических методов анализа. **В 3-ей главе** обсуждаются физико-химические и биотехнологические характеристики соединений. **В заключении**, на основе обобщения полученных экспериментальных результатов сделаны общие выводы.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 1.1. Биомедицинские материалы

Существует много различных мнений по определению биомедицинских материалов. Однако концепция биомедицинских материалов, представленная *D.F. Williams* в 1987 году, получила широкое признание и на настоящий момент является общепризнанной. По мнению *D.F. Williams*: “Биомедицинские материалы — это материалы естественного или искусственного происхождения, используемые для замены или выполнения жизненно важных функций человеческого тела” [1].

В настоящее время биомедицинские материалы широко применяются в медицинской практике для улучшения качества жизни людей (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Применение биомедицинских материалов в организме человека [2]

На практике используются такие материалы как искусственная кожа, искусственный клапан сердца, медицинские швы, зубные протезы, протезы конечностей, искусственные кровеносные сосуды, стоматологические пломбировочные материалы, искусственные костные материалы для ортопедической хирургии.

### 1.1.1. Классификация биомедицинских материалов

В зависимости от характера биомедицинские материалы можно разделить на три группы [3-4].

***а). В составе материала металлы или их сплавы (металлы и сплавы):***

включают металлы и сплавы, такие как нержавеющая сталь, титановые сплавы, сплавы кобальта, они имеют коррозионную стойкость и хорошие механические свойства. Данные материалы применяются в ортопедической хирургии (гвозди, шурупы, протезы конечностей), стоматологии (имплантаты, зубные винты) и для изготовления хирургических инструментов (скальпели, медицинские шины).

***б). В составе керамический материал (керамика):***

включают в себя инертную и биоактивную керамику. Инертная керамика, такая как глинозем и диоксид циркония, в основном используется в зубных имплантах. При имплантации инертная керамика не вызывает никакого взаимодействия с организмом человека. Биоактивная керамика, такая как гидроксипатит, трикальцийфосфат, цемент или биостекло, широко используются в стоматологической и ортодонтной хирургии.

***в). В составе полимерные материалы (полимеры):***

много полимерных материалов используется в качестве биомедицинских материалов. Некоторые из полимеров, имея определенные функциональные группы, образуют связи между материалом и живой тканью. Другие представляют собой абсорбируемые полимеры. Например, сополимеры молочной и гликолевой кислот или аминокислотные полимеры обычно используются в ортопедической хирургии.

### 1.1.2. Биомедицинские материалы естественного происхождения (природные материалы)

Природные материалы имеют естественное происхождение, поэтому они обладают высокой биологической совместимостью при имплантации в организм человека. Биосовместимость - это способность организма не выводить трансплантат.

Примерами подобных материалов могут служить: а) биологические ткани, используемые в хирургии и производстве искусственной кожи и культивируемые или

извлекаемые из животных (дикобразов, коров), панцирей крабов или креветок (хитин и хитозан); б) фекалии, извлеченные из морских водорослей и используемые в качестве антикоагулянта; в) целлюлоза, используемая для диализных мембран; г) кораллы, используемые в ортопедической хирургии костей и зубов; д) коллаген, извлекаемый из кожи животных или плаценты человека и используемый в пластической хирургии для восстановления мягких и твердых тканей, искусственной кожи.

## 1.2. Биомедицинские материалы для замены костей

В ортопедической хирургии можно использовать кости людей или животных, чтобы имплантировать или заменить их. Однако это приводит к боли у донора и к риску появления инфекционных заболеваний. Поэтому синтетические материалы исследуются и разрабатываются для медицинского применения, например, искусственные кости, используемые в имплантатах, ортопедической хирургии, зубных пломбах.

Существует много различных типов биомедицинских материалов, в частности группой биомедицинских материалов, используемых в качестве искусственных костных материалов, могут быть: ортофосфат кальция или трикальцийфосфат  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  (ТСР), гидроксиапатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  или двухфазный фосфат кальция (ГА), биоактивные стекла ( $\text{CaO-SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$ ) или БА, биомедицинские цементы.

Гидроксиапатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Биологическая активность ГА демонстрируется образованием нового слоя гидроксиапатита  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (ГА) на поверхности поврежденной костной ткани, когда материал погружен в физиологический раствор человека или непосредственно имплантируются в человеческое тело. Минеральный слой ГА подобен неорганическому компоненту человеческой кости, поэтому он представляет собой соединительный мост между стеклообразным материалом и естественной костью, через который поврежденная кость восстанавливается и заменяется [5-6]. Синтетические материалы ГА изучены и использованы в качестве искусственных костных материалов в костных имплантатах, при изготовлении таких деталей, как протезы конечностей, протезы зубов или компоненты в цементных пломбах.

ГА является минералом семейства фосфатов кальция с сокращенной формулой  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ , но обычно обозначаемой как  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , чтобы подчеркнуть тот факт, что сеть кристаллической структуры ГА состоит из двух молекул. ГА представляет собой минерал апатитовой группы с гидроксированной структурой (рис. 1.2). Гидроксогруппу  $\text{OH}^-$  можно заменить на фторид-, хлорид- или карбонат- ионы [5-11]. ГА кристаллизуется в гексагональной системе по пространственной группе  $\text{P6}_3/\text{m}$ . Параметры кристаллической структуры ГА:  $a = b = 9,432$  и  $c = 6,881 \text{ \AA}$  [12-13]. ГА похож на минеральную фазу кости как по своей кристаллической структуре, так и по химическому составу.

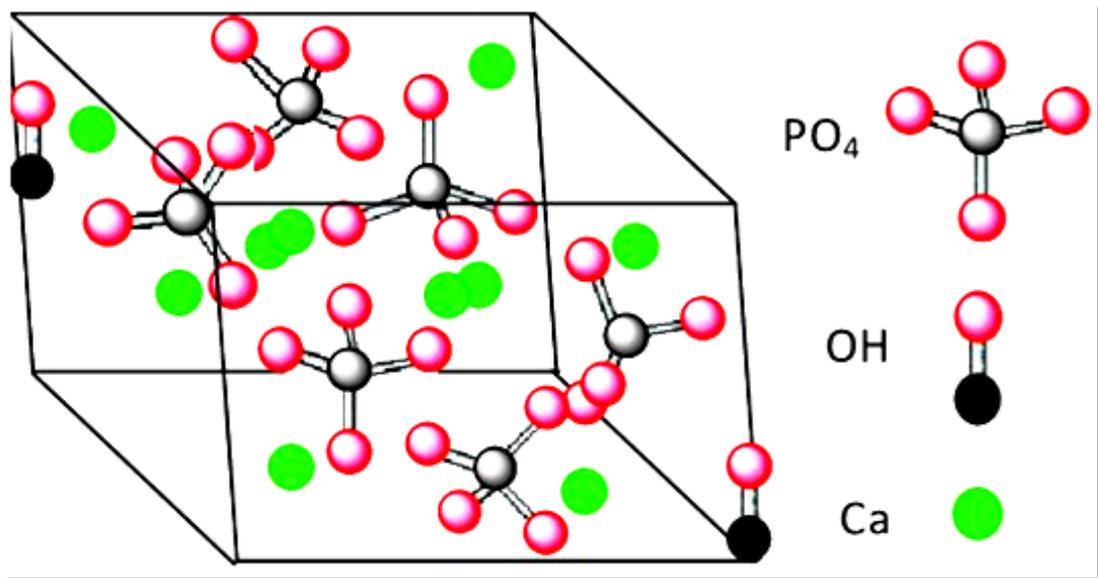


Рис. 1.2. Кристаллическая структура ГА [11]

В костной хирургии ГА используется в ортодонтной, стоматологической или ортопедической хирургии для лечения дефектов костей. ГА также может быть использован в керамической форме для стабилизации трансплантатов или при операциях на позвоночнике [14-16]. ГА может быть получен из биологических источников путем отделения от костей животных. Кроме того, этот материал также может быть синтезирован из *кальцийсодержащих предшественников* [16-18].

**Трикальцийфосфат  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ .** Трикальцийфосфат (ТСР) (другое название *ортофосфат кальция*) имеет молекулярную формулу  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  и существует в двух

полиморфных формах:  $\alpha$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  и  $\beta$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . Причем,  $\beta$ -форма имеет хорошую биопереносимость и имеет подходящие физические и химические свойства для использования в качестве искусственного костного материала [19-21].

**Композитные материалы ГА/ТСП.** Композитные материалы ГА/ТСПЭ содержат ГА и ТСП в разных пропорциях в зависимости от цели использования. Композиты ГА/ТСП известны как бифазные кальций-фосфатные материалы, содержащие преимущества фаз ГА и ТСП, минимизируя их недостатки, если брать ГА и ТСП по отдельности [22].

### 1.3. Биоактивные стеклообразные системы (биостекла)

Биоактивная стеклообразная система или биостекло (БА) — это новое поколение биомедицинских материалов на основе силикатного стекла. Состоит из стекловидной матрицы и микрокристаллов. Биостёкла относятся к керамике, способной взаимодействовать с тканями организма. Используются в качестве искусственных костных материалов для восстановления костей.

Впервые биостекло синтезировано группой профессора *Larry L. Hench* (Ларри Хенч) в 1969 году [23]. Идея биоактивного стеклянного материала пришла к *L.L. Hench* в то время, когда он наблюдал за тем, как солдатам, возвращающимся с войны, ампутировали руки и ноги из-за того, что тело отторгло костные трансплантаты, сделанные из металла и пластика.

*L. L. Hench* исследовал, испытал и ввел в мировую практику материал, используемый в качестве искусственной кости и названный **БС** с символом **45S5**: состав — **45SiO<sub>2</sub>–24.5CaO–24.5Na<sub>2</sub>O–6P<sub>2</sub>O** (мас.%); торговое название биостекло или *Novabone*.

*L. L. Hench* синтезировал **45S5** методом плавления прекурсоров при высоких температурах (выше 1300 °С). При высоких температурах такие оксиды, как SiO<sub>2</sub>, CaO, Na<sub>2</sub>O и P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> не существуют отдельно, а объединяются, образуя сеть, состоящую из аморфной структуры стекла. Формирование аморфной структуры стекла происходит из-за разрыва связей –Si–O–Si– в кристаллической решетке SiO<sub>2</sub> катионами Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, как показано на рисунке 1.3.

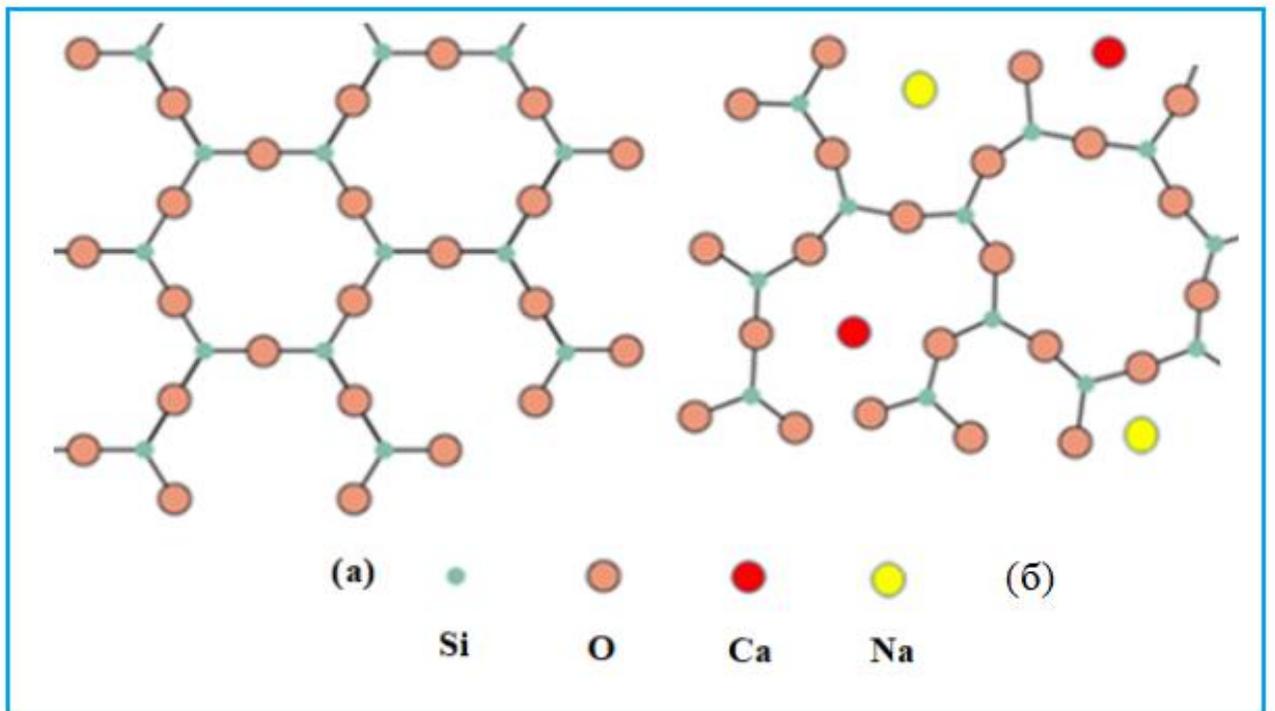


Рис. 1.3. Структурная модель кристаллического SiO<sub>2</sub> (а)  
и аморфного кварцевого стекла (б)

Стекло **45S5** проявляет биологическую активность через образование слоя **ГА** на поверхности при тестировании *in vitro* образцов стекла в **SBF**-растворе, представляющим имитацию физиологической телесной жидкости либо на клеточных линиях остеобластов или *in vivo* при имплантации в организм человека.

После изобретения *L.L. Hench* были синтезированы, исследованы и применены многие системы материалов из биостекол с различными компонентами, такие как **46S6**, **58S**, **55S**, **70S30C**, **S53P4**. В частности, использование биостекол показано на рисунках 1.4 - 1.5



Рис.1.4. Применение биостеклол при костной пластике [24]



Рис. 1.5. Применение биостеклол в костной пластике и зубной пасте  
(источник в Интернете)

Биостекла используются в качестве ингредиента при производстве стоматологического цемента и также включаются в зубную пасту для создания продуктов, представляющих собой «умные зубные пасты», которые обладают способностью восстанавливать дефекты благодаря формированию минерального слоя ГА на поверхности зуба (рис. 1.4 - 1.5). Материалы из биостекла применяются клинически для замены кости среднего уха для восстановления слуха.

### 1.3.1. Структура стеклообразных систем, относимых к биоактивным стеклам

Стекло представляет собой аморфный материал. Решетка стекла имеет трехмерную структуру, но в его микроструктуре упорядоченное расположение существует только на небольших расстояниях [25-26] (рис. 1.6).

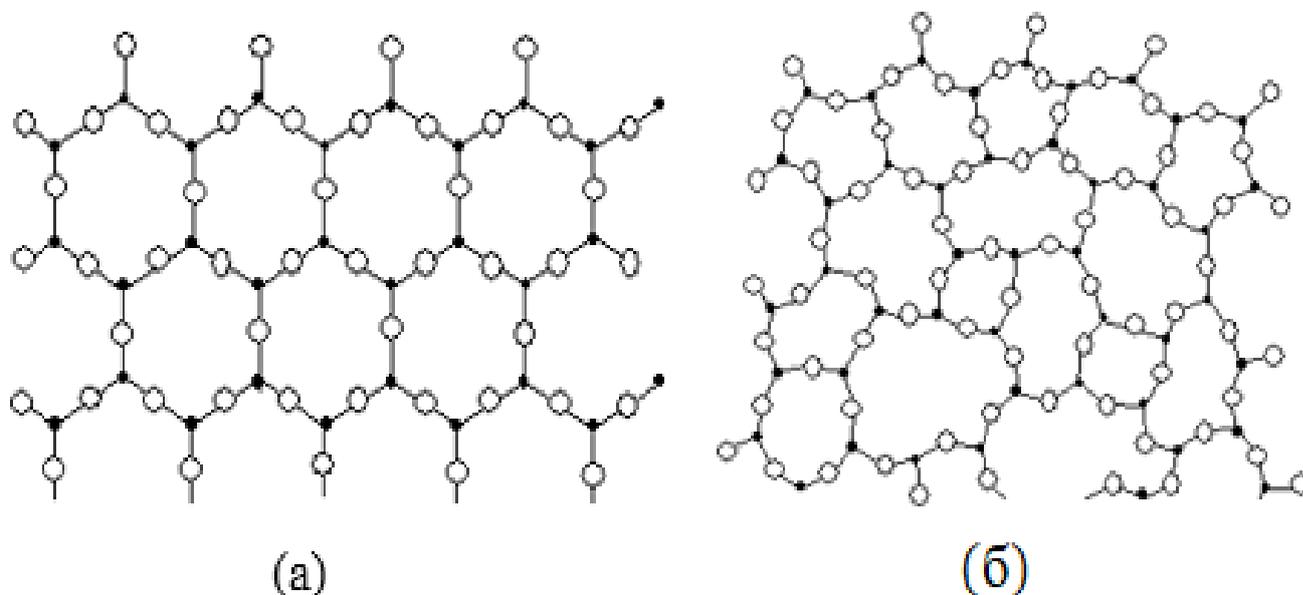


Рис. 1.6. Двумерный разрез  $\text{SiO}_2$  (а) и кремниевого стекла (б)

Сравнивая структуру  $\text{SiO}_2$  и структуру стеклянной решетки, содержащей  $\text{SiO}_2$  (рис. 1.6), мы видим, что в обоих случаях каждый атом кремния Si связан с 4 атомами кислорода O, образующими тетраэдры  $\text{SiO}_4$ . Эти тетраэдры считаются “основными кирпичиками”, из которых строится стеклянная структурная сеть в обоих материалах. Однако индивидуальный  $\text{SiO}_2$  имеет циклическую упорядоченную структуру. Структурная решетка стекла не имеет фиксированного порядка. Таким образом, стекло представляет собой материал со стеклянной сеткой аморфной структуры, в которой оксиды образуют сетку стекла, соединенную вместе через ковалентные связи, такие как Si–O, P–O или ионные связи ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$  с  $\text{O}^{2-}$ . Существует три формы оксидов, которые составляют структурную сеть стеклянных материалов [25-26].

**Оксиды, составляющие упорядоченную стеклянную сеть.** Обычно это  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{GeO}_2$ . В сетчатой структуре эти оксиды образуют в основном тетраэдры или треугольники.

**Оксиды, образующие беспорядочную структуру стекла.** Включают такие оксиды как  $\text{CaO}$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{K}_2\text{O}$ . Когда эти оксиды добавляются в процессе синтеза стекла, их катионы имеют электростатическое притяжение к мостиковым атомам кислорода и разрушают связи между двумя тетраэдрами, как показано на рисунке 1.7.

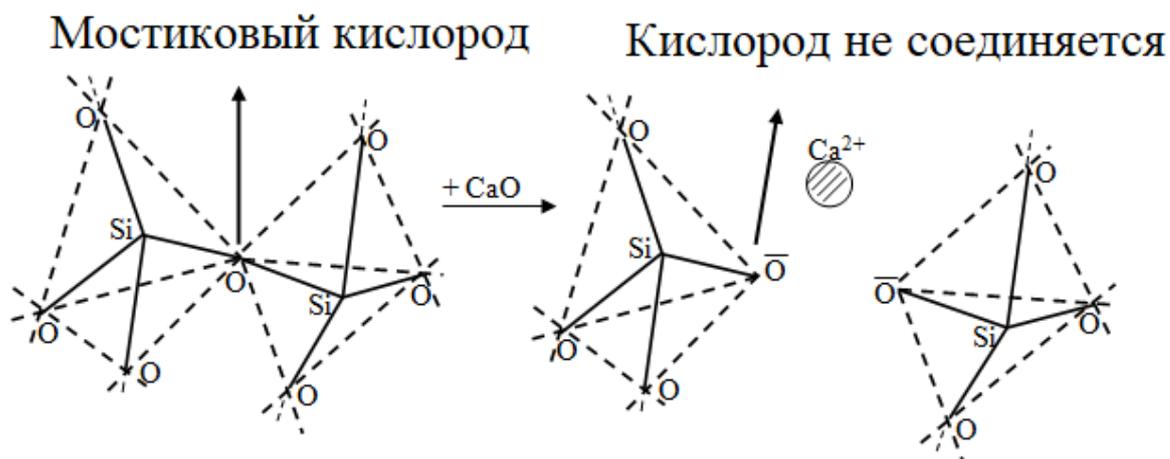


Рис. 1.7. Процесс разрыва связи  $\text{Si-O-Si}$  с оксидом  $\text{CaO}$

Таким образом, вышеуказанные оксиды отвечают за разрушение упорядоченной структуры кристаллической решетки  $\text{SiO}_2$  с образованием специальных типов стеклянной структуры или аморфной структуры.

**Промежуточные оксиды.** Эти оксиды могут участвовать в формировании пространственной сети из стекла, такой, какую образуют  $\text{SiO}_2$  или  $\text{B}_2\text{O}_3$ , и в то же время разрывать мостиковый кислород, разрушая порядок структуры. Некоторые из типичных промежуточных оксидов –  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{PbO}$ .

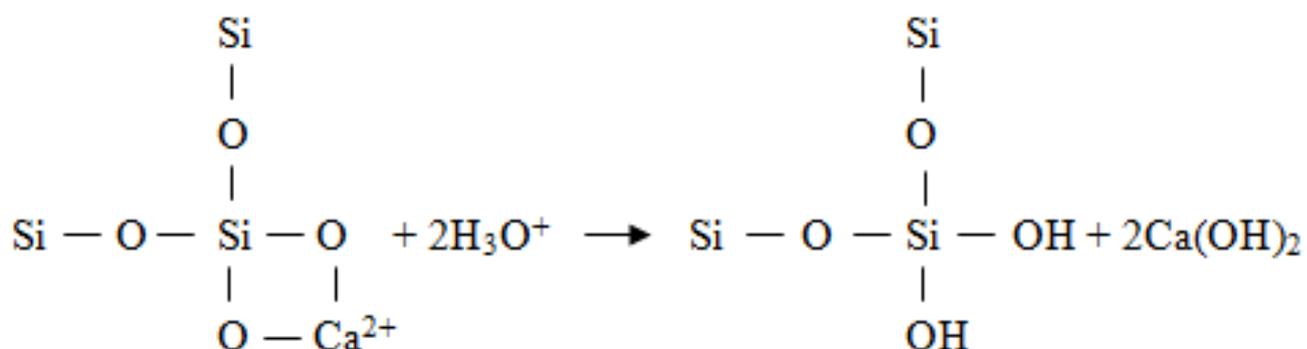
### 1.3.2. Биологическая активность стеклообразных систем

Биологическая активность стеклообразных систем оценивается экспериментальным методом «*in vitro*», разработанным *T. Kokubo & H. Takadama* [27], считающимся быстрым и эффективным методом проверки биоактивности стекломатериала. Образцы стеклянных материалов погружают в **SBF**-раствор, являющийся имитацией жидкости тела. Раствор **SBF** - это раствор с неорганическими ионными компонентами, подобный человеческой крови и синтезированный в

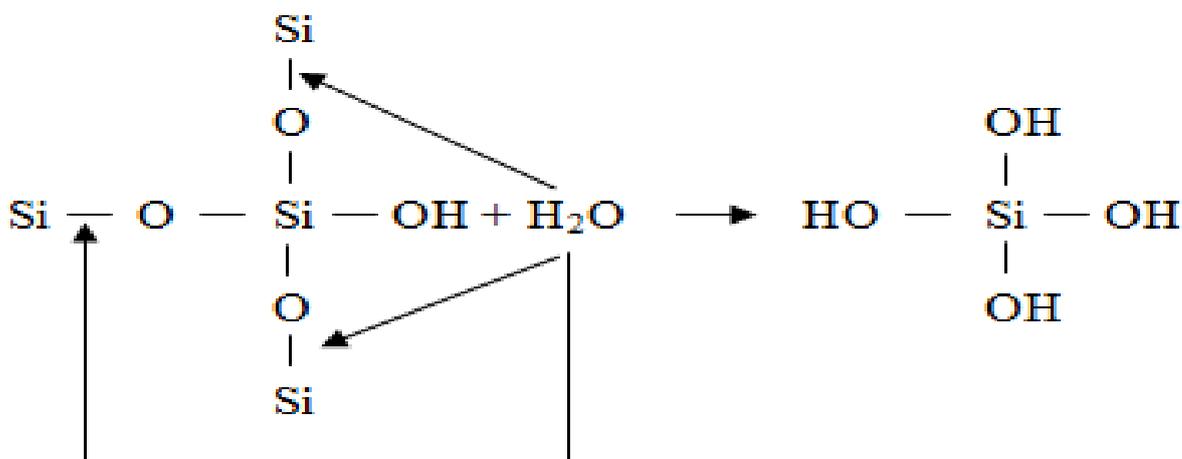
лаборатории. По истечении различных периодов времени на поверхности стеклянного материала образуется минеральный слой **ГА**, если система синтетического стекла является биологически активной.

В случае погружения биостекла в раствор **SBF** или при имплантировании в человеческое тело наблюдается прохождение ряда стадий [27-29]. Образование слоя **ГА** включает следующие стадии.

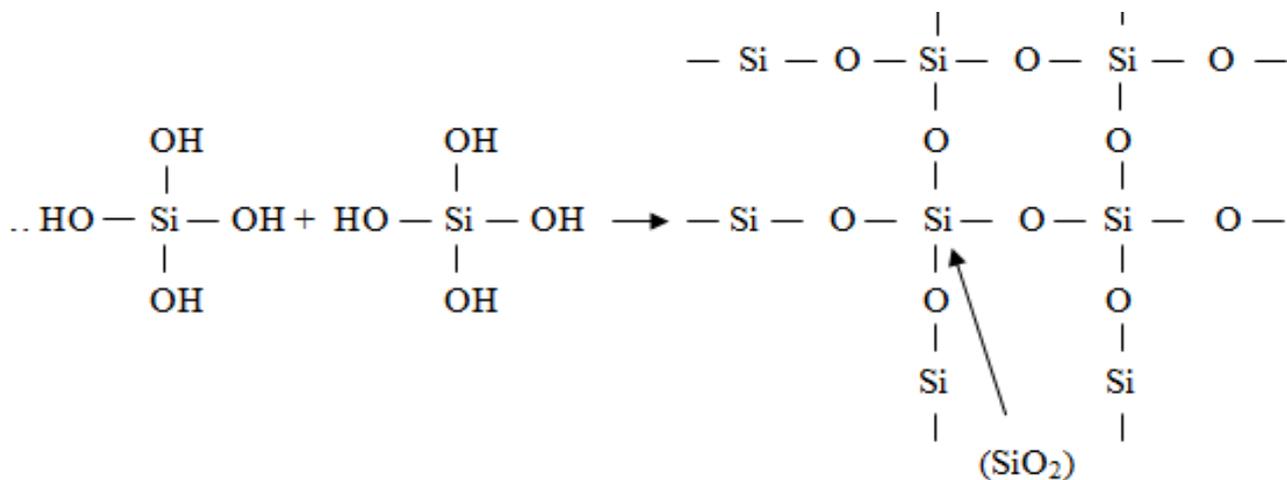
**Стадия 1.** Быстрый обмен катионов  $\text{Na}^+$  или  $\text{Ca}^{2+}$  с ионами гидроксония  $\text{H}_3\text{O}^+$  в окружающей среде создает силанольные связывающие группы ( $\text{Si-OH}$ ) на поверхности стекла:



**Стадия 2:** Выход кремния из  $\text{Si}(\text{OH})_4$  (или  $\text{H}_4\text{SiO}_4$ ) путем разрыва связей  $\text{Si-O-Si}$ .



**Стадия 3:** Кремнеземные кислоты  $\text{Si}(\text{OH})_4$ , выделяющиеся в окружающую среду и достигающие состояния насыщения, полимеризуются с образованием слоя силикагеля  $\text{SiO}_2$  на поверхности стекла.



**Стадия 4.** Движение ионов кальция  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфат-ионов  $\text{PO}_4^{3-}$  в структуре решетки, а также их перемещение из окружающей среды на поверхность слоя геля из  $\text{SiO}_2$ , создающее насыщенный слой из кальция Ca и фосфора P.

**Стадия 5.** Ионы кальция  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфат-ионы  $\text{PO}_4^{3-}$  соединяются с гидроксогруппами  $\text{OH}^-$ , образуя минеральный слой ГА, подобный неорганическому составу кости. Благодаря этому минеральному слою сломанные и поврежденные кости заполняются и восстанавливаются.

#### 1.4. Методы получения стеклообразных систем s-, p-, d-элементов с биологически активными свойствами (биостекло)

С момента открытия *Larry L. Hench* биоактивного стекла **45S5** были синтезированы и исследованы, многие системы биостекло, например, **46S6**, **58S**, **55S**, **70S30C** и **S53P<sub>4</sub>**. Стеклообразные системы синтезируются двумя основными методами: методом плавлением и методом золь-гель [7, 8, 29, 30].

### 1.4.1. Метод плавления

Метод плавления проводится при высокой температуре ( $> 1300\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Этот метод позволяет быстро синтезировать большие объемы биоактивного стекла. Однако, высокотемпературный процесс изготовления ( $> 1300\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) требует дорогостоящего термостойкого нагревательного оборудования и потребления большого количества энергии. Кроме того, высокие температуры синтеза могут представлять опасность для исследователя при заливке жидкого стекла, а также приводят к испарению из стекла одного из компонентов – оксида фосфора  $\text{P}_2\text{O}_5$ , что вызывает отклонение в составе изготовленных материалов. Кроме того, получаемые в результате БС часто имеют низкую удельную площадь поверхности (SSA), что влияет на отклик поверхности и в целом влияет на биоактивность стеклообразной системы [9, 31, 32, 33].

Некоторые типичные биостекла были синтезированы методом плавления, например **45S5** с составом **45SiO<sub>2</sub>–24.5CaO–24.5Na<sub>2</sub>O–6P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (мас.%), и **46S6** с составом **46SiO<sub>2</sub>–24CaO–24Na<sub>2</sub>O–6P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (мас.%). Состав стеклянной системы **46S6**, синтезированной и изученной исследовательской группой профессора *Hassane Oudadess* [34], близок к составу системы **45S5**. Эксперименты *in vitro* в растворе **SBF** и в среде для культивирования культур клеток показали, что биоактивные свойства и свойства биосовместимости для системы **46S6** аналогичны таковым стеклянной системы **45S5**.

По методике плавления были синтезированы допированные другими элементами стеклянные системы, например, **13–93** с составом **53SiO<sub>2</sub>–20CaO–6Na<sub>2</sub>O–12K<sub>2</sub>O–5MgO–4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (мас.%), а также недопированные, например, **S53P4** с составом **53SiO<sub>2</sub>–20CaO–23Na<sub>2</sub>O–4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**, (мас.%) [35-37]. Биологическая активность этих синтетических стекол подтверждена в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Исследования с вышеупомянутыми типичными системами биостекла, такими как **45S5**, **46S6**, **S53P4**, **13-93**, показывают три явления, представляющих интерес при оценке биологической активности *in vitro*:

- 1) увеличение pH среды, окружающей стеклянный материал;
- 2) увеличение концентрации ионов в среде за счет высвобождаемых из стекла ионов;
- 3) появление слоя костного минерала, образующегося на поверхности стекла.

Формирование нового костного минерального слоя на поверхности стеклянных систем в экспериментах *in vitro* зависит от состава исследуемых стеклянных систем и условий эксперимента [38–41]. Способность стекла образовывать минеральные слои кости коррелируется с высвобождением ионов из стекла и изменениями pH раствора для иммерсии.

Биоактивное стекло, синтезированное плавлением, в основном используется в коммерческих целях в виде гранул для восстановления и лечения повреждений и дефектов костей. Кроме того, порошки биостекла комбинируются с органическими соединениями для создания пористых субстратов с целью регенерации мягких тканей.

Глубокое понимание особенностей взаимодействия стеклянных материалов с тканями, физических и химических свойств биостекла имеет важное значение при разработке новых композитных подложек с желаемой пористостью, формой и контролируемым predetermined высвобождением ионов.

Производство пористых или волокнистых композитных систем каркасов ограничено вязкостно-температурными свойствами и склонностью стекла к кристаллизации во время горячей обработки. Биореактивность стекла можно оценить, изучая способность стеклянного материала образовывать слоистые структуры из кремнезема и гидроксиапатита на поверхности *in vitro*. Скорость высвобождения ионов из биостекла при оценке его биоактивности предоставляет дополнительную информацию для оценки скорости растворения стекла и его способности стимулировать и поддерживать регенерацию тканей [42].

#### **1.4.2. Золь–гель метод**

Золь-гель метод преодолевает недостатки метода плавления и дает возможность изготавливать стеклообразные системы при более низкой температуре. Получаемые стеклянные системы могут иметь большую площадь удельной поверхности, вследствие чего повышается их реакционная способность и биоактивность. Благодаря вышеперечисленным преимуществам, золь-гель метод в последние годы широко применяется для синтеза многих систем биоактивного стекла.

Однако, для получения  $\text{Na}_2\text{O}$ -содержащего стекла или стеклокерамики золь-гель метод имеет значительное ограничение вследствие высокой гидролитической реакционной способности оксида натрия по отношению к воде [43].

Золь-гель метод состоит из двух основных стадий. Первая стадия заключается в гидролизе предшественников (*прекурсоров*) с образованием системы золя. На второй стадии происходит превращение частиц золя в систему геля. Далее гель сушат и затем спекают при высокой ( $\sim 700\text{ }^\circ\text{C}$ ) температуре для получения стеклообразной системы, которую затем проверяют на биоактивность для того, чтобы доказать, что данная стеклообразная система действительно является биостеклом [34, 44-45].

Самым привлекательным преимуществом золь-гель метода является возможность обработки золя для получения геля различными способами, а также получения разных текстурно-морфологических характеристик поверхности путем простого изменения параметров обработки, в частности, изменения времени гелеобразования, каталитических условий (основание или кислота) или исходных прекурсоров [46]. Например, золь-гель метод позволяет получать покрытия с использованием различных технологических методов. Например, электроосаждение, используемое для сложных объектов или встроенные покрытия, используемые для 3D-структур и *spin* покрытий либо для получения тонких и однородных покрытий на плоской поверхности, достигаемой путем размещения геля на вращающейся подставке, где размещена подложка [46].

Золь-гель синтез может быть осуществлен гелеобразованием коллоидного раствора, гидролизом и поликонденсацией предшественников алкоксида или нитрата с последующей критической сушкой геля или гидролизом и поликонденсацией предшественников алкоксида с последующим старением и сушкой в окружающей среде [47].

Процесс в методе «золь-гель» в общем виде может быть кратко проиллюстрирован следующими реакциями:



где R - алкильный радикал; n - число частиц золя.

Реакция (1) представляет собой гидролиз предшественников алкоксидов в кислой ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) среде катализатора с образованием частиц золя. Реакция (2) представляет собой агломерацию частиц золя с образованием системы геля -  $n(\text{SiO}_2)$ . При синтезе биологически активных стеклянных систем катионы, такие как  $\text{Ca}^{2+}$  или  $\text{Na}^+$ , вводятся для разрушения порядка связи и создания аморфной структуры стекла.

### 1.4.3. Стеклообразные системы вида $\text{SiO}_2\text{-CaO}$ и $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$

В последние годы *золь–гель метод* широко применяется для синтеза многих стеклообразных биологически активных систем.

*J. Roman* с коллегами синтезировали биостеклянные системы с двумя компонентами **70SiO<sub>2</sub>30CaO** (мол.%) и тремя компонентами **55SiO<sub>2</sub>41CaO4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (мол.%) золь–гель методом в среде, содержащей концентрированную азотную кислоту  $\text{HNO}_3$  [48]. Аналитические результаты показывают что композиты представляют аморфную форму биоактивного стекла при температуре обработки геля 700 °C или в форме стеклокерамики в случае повышения температуры обработки геля. Аморфные и стеклокерамические формы проявляют биоактивность. Однако, биологическая активность зависит от состава стеклообразной системы, а также температуры обработки геля.

*J. Ma* и коллеги синтезировали систему **58S** с составом **58SiO<sub>2</sub>38CaO4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (мол.%) [49] следующим способом. Смесь прекурсоров - **TEOS**, **ТЭФ**, **КНТ** гидролизировали в водной среде с катализатором (2N  $\text{HNO}_3$ ) с образованием системы золя, который через несколько дней превращался в гель. Стеклообразная система с аморфной структурой получалась при обработке сухого геля при 700 °C. Эксперименты *in vitro* в растворе **SBF** подтвердили биологическую активность системы **58S** за счет образования нового минерального слоя **ГА** после 7 дней тестирования.

С другой стороны, кристаллический фазовый переход биостекла **58S** также оценивали путем анализа фазового состава системы прокаливанием сухого геля при температура 700 °C, 900 °C, 1000 °C и 1200 °C. Результаты показывают, что при температуре прокаливания выше 900 °C, происходит кристаллизация с образованием

фаз «*pseudowollastonite*»  $\text{Ca}_3\text{Si}_3\text{O}_9$  и «*wollastonite*»  $\text{CaSiO}_3$ . Образование кристаллических фаз вызывает снижение биоактивности образцов биостеклол.

*A. Martínez и коллеги* синтезировали бинарную стеклообразную систему «CaO-SiO<sub>2</sub>» с различным содержанием оксида кремния (50–90 мол. %) *золь-гель* методом [50]. Результаты исследования показывают, что данная бинарная стеклообразная система очень проста по сравнению с ранее известными третичными и четвертичными биоактивными стеклянными системами. В ее составе нет фосфора, а наличие всего двух компонентов (CaO и SiO<sub>2</sub>) позволяет лучшему их распределению.

Обнаружено [50], что фосфорный компонент не требуется, поскольку развитая апатитоподобная поверхность забирает фосфор **SBF**. Данное исследование открывает новые перспективы в поисках стеклообразных биоактивных систем (**БС**) для системы, состоящей из двух компонентов – CaO и SiO<sub>2</sub>: необходимо изучить диапазон 50-90 мол.% состава SiO<sub>2</sub> для того, чтобы узнать предел биоактивности подобной стеклообразной системы и найти различия в реактивности при физиологическом воздействии.

В настоящее время наблюдается растущий спрос на материалы для восстановления костных тканей вследствие широкого распространения таких заболеваний, как остеопороз, а также в связи с ростом числа пожилых людей или людей с избыточным весом. Несмотря на широкое распространение, аутографты (*autograft*) и аллотрансплантаты (*allograft*) имеют ограничения, связанные как с эффективностью, так и с проблемами в поставках. Это приводит к необходимости в синтетических биоматериалах более подходящих для замены натуральной кости, которые могут быть квазиинертными или биоактивными.

Поэтому *J.A. Juhasz с S.M. Best*, запустили исследования *биоактивной керамики*, которые включают изучение способов синтеза, изучение структуры и свойств, стремясь более подробно и активно обсудить биоактивные имплантаты, покрытия и подложки из керамики, биостекла, стеклокерамики и композитов [51]. Эти вещества могут образовывать химическую связь между с костными тканями и могут также абсорбироваться либо не абсорбироваться.

#### 1.4.4. Стеклообразные системы вида $\text{SiO}_2\text{-CaO}$ и $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ , допированные соединениями d-элементов

Цинк является важным и полезным микроэлементом, содержащимся в организме человека. Несмотря на то, что цинк содержится в небольшом количестве, он выполняет множество различных функций, связанных с иммунной системой, делением клеток, фертильностью, а также *ростом костных клеток и поддержанием организма*.

*Y.F. Goh и его коллеги* сравнивали «*in vitro*» наноразмерные биостекла, полученные методом плавления и быстрым щелочным золь-гель методом при содержании цинка Zn 5% и 10% от общего содержания компонентов, а также при различном содержании кальция Ca. Поверхностный отклик цинкосодержащего биоактивного стекла оценивался путем изучения морфологии и состава слоя апатита, образовавшегося после погружения в имитацию биологической жидкости **SBF**. Установлены различия в морфологии и составе слоя апатита, который формируется на биостеклах, синтезированных методом плавления и быстрым щелочным золь-гель методом [52]. Более высокое содержание цинка Zn увеличивает биоактивность за счет образования связывающего кость кальцита, а также образованием частиц апатита, имеющих сферическую форму. В большинстве предыдущих исследований содержание цинка Zn увеличивалось с увеличением содержания кальция Ca. В то время как более низкое содержание кальция Ca могло приводить к уменьшению образования апатита. Кроме того, содержание цинка Zn выше 20% по массе может значительно уменьшить количество эндотелиальных клеток.

*L. Courthéoux с коллегами* изучали контроль биологической активности в стеклообразных системах  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$ , синтезированных золь-гель методом и допированных либо недопированных соединениями цинка [53]. Исследования биологической активности *in vitro* проводили путем погружения стеклянных порошков в биологическую жидкость на срок до 4 дней. Поверхностные характеристики допированных и недопированных ионами цинка биостекол охарактеризованы в микрометровом масштабе с высокой степенью эффективности с использованием рентгеновского эмиссионного излучения (PIXE) в сочетании со спектроскопией

обратного рассеяния Резерфорда (**RBS**). Состав биостекла охарактеризован методом **ICP-OES**.

По сравнению с недопированной бинарной системой **SiO<sub>2</sub>-CaO** при допировании небольшим количеством соединения цинка наблюдается улучшение характеристик. Обнаружено, что ионы цинка улучшают удельную поверхность системы и увеличивает количество мест для осаждения фосфата кальция. Кроме того, допирование ионами цинка замедляет растворение стекла и усиливает рост слоя фосфата кальция на поверхности системы **ZnO-SiO<sub>2</sub>-CaO**. Это является необходимым условием для того чтобы система обладала соответствующей биологической активностью.

Поскольку ионы цинка влияют на образование костной ткани, минерализацию, развитие и поддержание здоровья костей, то ряд исследователей сосредоточился на изучении использования соединений цинка в биоактивных стеклах на силикатной основе для инженерии костной ткани. Анализ работ по оцинкованному биоактивному стеклу для остеогенеза, стоматологии и ортопедии проведен *P. Balasubramanian и его коллегами* в [54]. Результаты показали, что биоактивные стекла, содержащие цинк, рассматриваются для использования в качестве опор для костной ткани, костных наполнителей, биоактивных покрытий и костных цементов, при этом подчеркивая оставшийся прогресс и проблемы.

*N. Rocton и коллеги* представили сравнительное исследование нанобиоактивного и микробиоактивного стекла для использования в качестве костного биоматериала [55]. Это исследование основано на изучении кинетики биоактивности в зависимости от размера стеклянных частиц. Биоактивное стекло изготовлено в трехкомпонентной системе **SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**. Нанобиоактивное стекло и микробиоактивное стекло были синтезированы с использованием двух различных процессов. Сравнительный анализ проводился по кинетике роста слоя фосфата кальция на их поверхности после погружения в **SBF**. Микробиоактивное стекло (**BG**) представляло собой расплавленное стекло с размером частиц около 60 мкм. Нанобиоактивное стекло (**NBG**) представляло собой стекло, изготовленное с помощью *золь-гель синтеза* через эмульсионную систему синтетических частиц размером около 110 нм. Рост слоя фосфата кальция на поверхности стекла отслеживали с помощью ряда физико-химических методов.

Полученные результаты для обоих видов биостекол показывают развитие слоя фосфата кальция, аналогичного карбонизированному ГА. Он кристаллизуется в гексагональной системе с пространственной группой  $R63/m$ .

Однако для выращивания кристаллоподобного карбонизированного слоя ГА из расплавленного стекла требуется 14 дней. Для выращивания кристаллоподобного карбонизированного слоя ГА для стекла, полученного золь-гель синтезом, требуется 3 дня. Это различие представляет множество возможностей и дополнений для использования **BG** или **NBG** в биомедицинской области. Основное внимание уделялось исследованию влияния размеров биоактивных частиц на кинетику их биоактивности.

Марганец - это элемент, который естественным образом присутствует в тканях и костях и необходим для нормального развития скелета, роста остеобластов [56]. *S. Canaveral* с коллегами синтезировали систему стекла **58S**, допированную ионами марганца Mn. Авторы синтезировали стеклянные системы, легированные 3 и 5% молями ионов марганца Mn в качестве замены кальцию Ca. В этом случае в качестве катализаторов для гидролиза прекурсоров использовались 1.4M и 2.8M азотная кислота  $HNO_3$ . Полученные результаты показали, что при увеличении концентрации кислоты  $HNO_3$  время образования геля сокращалось с 5 дней до 1 дня; при этом ионы марганца Mn равномерно распределялись по системе. Более того, элементарное легирование марганцем Mn улучшило биоактивность за счет более быстрого образования слоя ГА после эксперимента *in vitro* по сравнению с исходной системой биостекла **58S**.

*X. V. Bui* и *T. H. Dang* синтезировали и оценили систему биоактивного стекла **58S** с помощью усовершенствованного золь-гель метода [57]. После гидролиза предшественников в кислой среде к полученному золю добавляли аммиак  $NH_3$  для стимулирования образования геля, что сокращало время гелеобразования по сравнению с обычными методиками золь-гель. Результаты анализа показывают, что система биостекла **58S**, синтезированная улучшенным золь-гель методом, дает аморфную структуру в соответствии с природой материала стекла. Эксперименты *in vitro* с погружением образцов стекла в раствор **SBF** показали высокую биологическую активность такой системы, что отражается в формировании минерального слоя ГА на поверхности образцов материала после 2 дней тестирования.

Автор *X. V. Vui* дал оценку образования и биоактивности биоактивного стекла, синтезированного с помощью нового метода золь-гель [58]. При оценке данного метода синтезированы системы: **50SiO<sub>2</sub>50CaO** (А), **45SiO<sub>2</sub>45CaO10P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (Б) и **40SiO<sub>2</sub>40CaO20P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (В) (мас.%). Оценка проводилась с учетом следующих факторов: состав стекла, температура нагрева.

Методика синтеза включала следующее. Смесь прекурсоров, TEOS и ТЭФ, растворяли в дистиллированной воде. Для гидролиза прекурсоров добавляли 1М раствор HNO<sub>3</sub>. Реакционную смесь перемешивали 60 мин при комнатной температуре. Затем, медленно добавляли Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O и непрерывно перемешивали для получения на первом этапе прозрачного золя. Концентрированный гель полностью сформировался за 5 дней. Далее влажный гель сушили при 60 °С в течение 1 дня, а затем обрабатывали при 650, 750, 850 и 950 °С в течение 3 часов для получения керамического порошка. Рентгеноструктурный анализ трех золь-гель керамических композиций **50SiO<sub>2</sub>50CaO** (А), **45SiO<sub>2</sub>45CaO10P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (Б) и **40SiO<sub>2</sub>40CaO20P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (В) (мас.%) показал, что только образец (В) образует структуру биоактивного стекла.

Также оценивалась температура обработки и время нагрева. Аналитические данные показывают, что биостекло В с составом **40SiO<sub>2</sub>40CaO20P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (мас.%) может быть успешно получено при обжиге керамического порошка при 750 °С в течение 3 часов. Эксперимент *in vitro* был проведен для исследования биологической активности биостекла **40SiO<sub>2</sub>40CaO20P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** путем погружения образца порошка в раствор SBF. Полученные результаты подтверждают образование фазы ГА на поверхности стекла после 15 дней погружения в воду.

*S. M. Ahmadi* с коллегами синтезировали трехкомпонентные системы биостекол «SiO<sub>2</sub>–CaO–P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>» с различным соотношением CaO/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в в кислой среде – в 1М азотной кислоте HNO<sub>3</sub> [59]. Результаты экспериментов *in vitro* с образцами биостекол показали, что для образца с соотношением CaO/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> = 9.5 наблюдается наивысшая биологическая активность. Кроме того, результаты теста на цитотоксичность (*Cytotoxicity*) также подтверждают биосовместимость (*Biocompatibility*) этого материала.

*N. Letaief* и его коллеги использовали поверхностно-активные вещества (ПАВ) C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>BrN, C<sub>19</sub>H<sub>42</sub>BrN, C<sub>22</sub>H<sub>48</sub>BrN в качестве структурирующего субстрата (*темплата*) в обычном золь-гель процессе для синтеза биостекла **92S6** с составом **92SiO<sub>2</sub>6CaO2P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**

(мол.%) [60]. Физико-химический анализ показывает что системы биостекол, синтезированные с использованием ПАВ, имеют среднюю пористую структуру (*мезопористые*) с размером пор от 2 до 50 нм. Системы биостекол на основе  $C_{10}H_{20}BrN$  обладают более высокой биологической активностью, чем синтезированные на основе двух других ПАВ.

*L. Cacciottie и его коллеги* исследовали и изготовили четырехкомпонентную систему биомедицинского стеклянного материала с тем же составом, что и стекло *L. L. Hench* (система **45S5** или  $45SiO_2 \cdot 6P_2O_5 \cdot 24.5CaO \cdot 24.5Na_2O$ , мол.% по массе оксидов) на основе золь-гель метода [61]. Прекурсоры TEOS, ТЭФ, КНТ и  $NaNO_3$  гидролизовали в 0.1М растворе азотной кислоты  $HNO_3$  в качестве катализатора. Результаты показывают что время и температура прокаливания сильно влияют на фазовое развитие кристаллической фазы, микроструктуру и спекаемость композитов: образцы находились в состоянии аморфной структуры при температуре прокаливания 800 °С, при обжиге от 900 до 1000 °С образцы содержали кристаллическую фазу  $CaSiO_3 \cdot Na_2SiO_3$ ; при температуре прокаливания 1100 °С образцы содержали только фазу  $CaSiO_3$ . Кристаллизация различных кристаллических фаз во время прокаливания влияет на пористость, размер пор и свойства агломерации композитов. Кроме того, температура керамизации также влияет на биологическую активность исследуемых материалов, что отражается в различной скорости образования минеральной фазы **ГА** после эксперимента «*in vitro*» с погружением синтетических образцов в водный раствор **SBF**.

*F. Vaino и его коллеги* синтезировали методом золь-гель стекла и стеклокерамику легированную ионами железа для магнитной гипертермии [62]. Это исследование посвящено синтезу и характеристике новых железосодержащих золь-гель материалов, полученных путем корректировки состава бинарного базового стекла  $SiO_2$ -CaO с добавлением  $Fe_2O_3$ . Исследовалось влияние различных условий обработки (обжиг на воздухе по сравнению с обработкой в аргоне) на образование магнитных кристаллических фаз.

Состав, микроструктура кристаллической фазы и структура поверхности биостекол также анализировались с помощью ряда методов: горячая фазовая микроскопия, дифференциальный термический анализ и дифференциальная калориметрия, дифракция рентгеновских лучей. Измерение адсорбции/десорбции азота

позволили определить, что эти материалы имеют SSA от 40 до 120 м<sup>2</sup>/г и MD от 18 до 30 нм. В работе также показано, что оценку магнитных свойств действительно можно отрегулировать, контролируя содержание железа Fe и условия окружающей среды (окислительная атмосфера по сравнению с инертной атмосферой) во время процесса прокаливания. Биоактивное стекло и стеклокерамика, разработанные в этом исследовании, демонстрируют большие перспективы для применения в заживлении костной ткани, где требуется использование биосовместимых магнитных имплантатов, например, для лечения рака костей магнитной гипертермией.

С другой стороны, F. Vaino с коллегами синтезировали золь-гель вспениванием каркасы из биоактивного стекла, легированные железом [63]. Техника работ заключалась в следующем. Используемая смесь прекурсоров, включая TEOS, КНТ и FeCl<sub>3</sub>, использовалась в качестве источника SiO<sub>2</sub>, CaO и Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, которые подвергались гидролизу в водной среде. Для образования пены золя использовали катализатор - 2N азотная кислота HNO<sub>3</sub>. Пену термостабилизировали при 700 °С в течение 3 ч (скорость нагрева 1 °С/мин) в электрической печи в присутствии воздуха. Прокаленные образцы исследовали для оценки пористости с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). В этой работе биоактивное стекло синтезируется золь-гель методом с добавлением железостеклокерамики, содержащей ферромагнитную фазу, для потенциального использования в лечении рака с помощью гипертермии. Это клиническое лечение основано на действии внешнего магнитного поля на материал тепловыделяющего магнитного импланта, который имплантирован в место опухоли. Железосодержащие стеклокаркасы производятся путем специальной оптимизации состава в процессе вспенивания. В результате исследований охарактеризованы многофункциональные матрицы из биоактивного стекла, полученного вспениванием железосодержащего золя.

*Перечисленные выше работы являются частью множества публикаций в ряде научных журналах по исследованию и производству биомедицинских стеклянных материалов золь-гель методом. Множество престижных международных публикаций предоставляет разнообразный набор научных и экспериментальных данных о материалах из биоактивного стекла в качестве основы для практического применения.*

Однако, в большинстве опубликованных работ приводятся методики синтеза БС золь-гель методом, требующим длительного времени. В процессе синтеза также всегда используются кислотные или основные катализаторы для проведения реакции гидролиза *прекурсоров*, которые загрязняют окружающую среду и вредны для здоровья человека, такие как соляная и азотная кислоты ( $\text{HCl}$ ,  $\text{HNO}_3$ ), амиак  $\text{NH}_3$  [8,48,49,56,57,59-63]. Данные факты противоречат тенденциям «зеленой химии», направленной на поощрение разработки процессов синтеза материалов, минимизирующих использование или образование опасных веществ [64].

Только одна из опубликованных работ связана с синтезом БС состава  $75\text{SiO}_2\text{16CaO5Na}_2\text{O4P}_2\text{O}_5$  (мол.%) золь-гель методом без использования кислотного катализа [65]. Синтез проводили путем перемешивания реакционной смеси при высокой скорости (1100 об/мин). Гидролиз алкоксидов-предшественников с образованием прозрачного золя наблюдался через пять часов. Полученное БС имело структуру аморфного материала. Однако о биоактивности полученного синтетического стекла в этом исследовании не сообщалась. Кроме того, процедура синтеза в этом исследовании трудна для реализации, а время эксперимента довольно длительное.

Таким образом, поиск быстрых и простых, эффективных и экологически безопасных методов синтеза биоактивных стеклянных систем является актуальным как для ученых-исследователей, так и для практического применения биоактивных стеклянных материалов.

## 1.5. Постановка задачи исследования

Из проанализированных материалов обзора литературы следует, что синтез неорганических систем s-, p-элементов на основе оксида кремния, оксида кальция и оксида фосфора (V) вида  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$  и  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$  представляет научный и практический интерес. Данные системы являются исходным материалом для получения порошков костной культуры – БС.

Для изготовления систем вида  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$  и  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$  в настоящее время используется золь-гель метод, являющийся альтернативой методу плавления. Золь-гель метод включает в себя: создание золь-системы из прекурсоров, формирование системы

в виде геля, сушка, удаление примесей и термообработка. К его достоинствам следует отнести возможность синтеза при более низкой температуре. Кроме того, образуемые системы имеют большую площадь удельной поверхности, что выражается в увеличении пористости и повышении биореакционной способности **БС**. Однако *золь-гель метод* имеет сложные синтетические операции и длительное время реализации. Из-за склонности к агломерации на стадии гелеобразования и термообработки затруднен контроль за зернистостью структуры композитов. Также в *золь-гель методе* на стадии гидролиза предшественников для образования золя используются катализаторы, представляющие собой токсичные вещества [8,48,49,56,57,59-63].

Упрощение состава стеклообразных систем до двух основных компонентов с помощью метода *золь-гель* является одним из направлений в исследованиях синтеза и применения стеклообразных систем, поскольку упрощение состава способствует более равномерному распределению компонентов в аморфной системе, что позволяет получить более однородные системы. Кроме того экспериментами показано [50], что фосфорный компонент для **БС** может быть не востребован, поскольку развитая апатитоподобная поверхность может забирать фосфор из **SBF** или из физиологической жидкости. Однако фосфор является важным компонентом костной ткани

Поэтому нами была выбрана известная система **70SiO<sub>2</sub>30CaO** [48], синтезированная традиционным *золь-гель* методом, для которой изучены текстурно-морфологические показатели, и были опробованы способы модификации *золь-гель* синтеза с помощью внесения различных синтетических приемов. Предлагаемые модифицированные методики *золь-гель* синтезов могут стать альтернативой для синтеза стеклообразных систем вида **SiO<sub>2</sub>-CaO**, а также систем вида **SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**.

Допирование систем вида **SiO<sub>2</sub>-CaO** и **SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** соединениями d-элементов позволяет получить **БС** с качественно новыми свойствами [52-63]. В частности, железо Fe, цинк Zn и марганец Mn относятся к биогенным элементами (микроэлементам) и естественным образом присутствуют в тканях и костях. Поэтому допирование ионами этих элементов придает **БС** полезные свойства. Так, марганец необходим для нормального развития скелета и роста остеобластов. Цинк выполняет функции, связанные с иммунной системой, делением клеток, фертильностью, что также влияет на костную систему. Допирование **БС** ионами железа используется для создания

биосовместимых магнитных имплантатов, необходимых для гипертермии при лечении рака костей. В этой связи разработка и использование модифицированных методик золь-гель синтеза, отличающихся простотой исполнения для систем вида  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$  и  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ , допированных соединениями марганца, цинка, железа, является актуальной задачей неорганической химии.

К началу наших исследований имелся массив литературных данных по синтезу стеклообразных систем разного состава *методом плавления и методом золь-гель*. Однако данные по синтезу *золь-гель методом без использования кислотных катализаторов* (методами *зеленой химии*) малочисленны [65]. Разработка подобных способов золь-гель синтеза позволит обеспечить безопасность экспериментальных процедур и расширит потенциал применения стеклообразных систем, являющихся потенциально **БС**, на практике.

## ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

### 2.1. Исходные и вспомогательные соединения

В таблице 2.1 приведены соединения, используемые в синтезах, и их некоторые характеристики.

Таблица 2.1

#### Свойства соединений

№	Название химического вещества	Брутто-формула	Источни к	Чистота	Молекулярная масса
1	Тетраэтоксисилан (ТЕОС)	$\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_4$	Sigma	99.999%	208.3275 г/моль
2	Триэтилфосфат (ТЭФ)	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{PO}_4$	Sigma	$\geq 99.8\%$	182.1547 г/моль
3	тетрагидрат динитрат калия (КНТ)	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Merck	$\geq 99.0\%$	236.1489 г/моль
4	Азотная кислота	$\text{HNO}_3$	Merck	65%	63.0128 г/моль
5	Гексагидрат хлорида железа (III)	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Merck	97%	270.2957 г/моль
6	Гексагидрат динитрата цинка	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Sigma	98%	297.5105 г/моль
7	Гидрат нитрата марганца (II)	$\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	Sigma	98%	178.9478 г/моль
8	Трис (гидроксиметил)аминометан	$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3$	Merck	$\geq 99.9\%$	121.136 г/моль
9	Дигидрат хлорида кальция	$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Merck	$\geq 99\%$	147.0146 г/моль
10	Гексагидрат хлорида магния	$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Merck	$\geq 99.0\%$	203.3027 г/моль
11	тригидрат гидрофосфата калия	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Merck	$\geq 99.0\%$	228.2217 г/моль
12	Гидрокарбонат натрия	$\text{NaHCO}_3$	Merck	$\geq 99.7\%$	84.0066 г/моль
13	Хлорид калия	$\text{KCl}$	Merck	$\geq 99\%$	74.555 г/моль
14	Натрия хлорид	$\text{NaCl}$	Merck	$\geq 99\%$	58.443 г/моль
15	Соляная кислота	$\text{HCl}(\text{водный})$	Merck	37%	36.4609 г/моль

### 2.2. Получение стеклообразной системы состава $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$

Упрощение состава стеклообразных систем до двух основных компонентов с помощью метода *золь-гель* является одним из направлений в исследованиях синтеза и

применения стеклообразных систем. *Золь–гель метод* включает в себя: создание золь-системы из прекурсоров, формирование системы в виде геля, сушка, удаление примесей и термообработка. К его достоинствам следует отнести возможность синтеза при более низкой температуре. Кроме того, образуемые системы имеют большую площадь удельной поверхности (**SSA**), что выражается в увеличении пористости и повышении биореакционной способности **БС**. Однако *золь–гель метод* имеет сложные синтетические операции и длительное время реализации - от нескольких дней до недель. Из-за склонности к агломерации на стадии гелеобразования и термообработки затрудняется контроль за зернистостью структуры композитов. Также в традиционном *золь–гель методе* на стадии гидролиза предшественников для образования золя используются катализаторы, представляющие собой токсичные кислоты. Поэтому нами была выбрана известная система **70SiO<sub>2</sub>30CaO**, синтезированная традиционным золь-гель методом, для которой изучены текстурно-морфологические показатели, и были опробованы способы модификации золь-гель метода с помощью внесения различных синтетических приемов. На основе обычного золь-гель метода мы предлагаем три различных варианта методики синтеза стеклообразной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO**.

### **2.2.1. Получение стеклообразной системы 70SiO<sub>2</sub>30CaO» по методике 1 - гидротермальный золь-гель синтез**

Первая методика *сочетает золь-гель и гидротермальный синтез - гидротермальный золь-гель синтез*. Для синтеза системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** (мол.%) данная методика применена впервые [72]. О синтезе биостекла **70SiO<sub>2</sub>30CaO** (мол.%) традиционным золь–гель методом сообщалось ранее в [50, 73-74].

Аналогия с обычным золь-гель методом наблюдается при создании золя с использованием азотной кислоты в качестве катализатора. Далее золь переносится в гидротермальный реактор, где под действием высокой температуры и давления частицы золя быстро объединяются, образуя гель. *В результате время реакции значительно сокращается*. Методика основана на золь-гель методе, но модифицирована на стадии гелеобразования в гидротермальном реакторе.

В синтезе использовались: **TEOS** (99.0%, Sigma-Aldrich), **КНТ** ( 98%, Merck).

**Методика синтеза.** 29.2 г **TEOS** и 14.2 г **КНТ** добавляют в 25.2 г дистиллированной воды. Молярное соотношение  $\text{H}_2\text{O}/\text{TEOS} = 10$ . Далее в полученную смесь медленно добавляют 1М раствор  $\text{HNO}_3$  до тех пор, пока значение рН не составит 1.5. Затем смесь перемешивают в течение 1 часа при температуре 32.2 °С до образования золя. Полученный золь превращают в гель в гидротермальном реакторе, представляющем собой автоклав из нержавеющей стали с тефлоновым покрытием. Нагревание производят при 150 °С в течение 12 часов. Полученный гель сушат при 150 °С в течение 24 часов. Высушенный гель спекают при 700 °С в течение 3 часов для получения синтетического стекла. Для проверки фазового состава образцы высушенного геля также нагревали при 800 °С, 1000 °С и более высоких температурах. Состав (мол.%):  $\text{SiO}_2$  (теор.) ~70.00,  $\text{SiO}_2$  (практ.) ~ 73.60± 0.05;  $\text{CaO}$  (теор.) ~ 30.00,  $\text{CaO}$  (практ.) ~ 26.40± 0.09.

Таким образом, для бинарной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** время перемешивания прекурсоров для образования золя 1 час. Время образования геля 12 часов. Время сушки образовавшегося геля 24 часа при 150 °С. Общее время реакции до образования высушенного геля 37 часов. Время спекания геля - 3 часа при 700 °С. Общее время реакции 40 часов.

### **2.2.2. Получение стеклообразной системы 70SiO<sub>2</sub>30CaO по методике 2 - некаталитический золь-гель синтез в горячей воде**

Данная методика синтеза использует концепцию «зеленой химии». Гидролиз прекурсоров проводят в горячей воде для ускорения реакций гидролиза без использования катализаторов. В условиях высокой температуры (~ 70°С) частицы золя быстро объединяются, превращаясь в гель. *Преимущество методики в том, что не используется токсичный кислотный катализатор и сокращается время синтеза.* Данная методика для синтеза стеклообразных систем 70SiO<sub>2</sub>30CaO (мол.%) применена впервые [75]. В синтезе использовались **TEOS** (99.0%, Sigma-Aldrich), **КНТ** ( 98%, Merck), вода дистиллированная.

**Методика синтеза.** 21.3 г **КНТ** растворяют в 38.3 г горячей дистиллированной воде (60°С). Полученный раствор непрерывно перемешивают при 500 об/мин. Затем в реакционную колбу прикапывают по каплям 43.8 г **TEOS**. Прозрачный золь образуется

через 2 часа. Затем золь помещают в сушильный шкаф при 70 °С и через сутки он превращается в гель. Влажный гель инкубируют при 100 °С в течение 1 дня и сушат при 150 °С в течение 6 часов. Температура спекания для получения синтетического стекла 700 °С в течение 3 ч. Состав (мол.%): SiO<sub>2</sub> (теор.) ~70.00, SiO<sub>2</sub> (практ.) ~ 74.60± 0.05; CaO (теор.) ~ 30.00, CaO (практ.) ~ 25.4± 0.09. Синтетическое стекло также образуется при спекании при 800, 900, 1000 °С в течение 3 ч.

Таким образом, для бинарной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** время перемешивания прекурсоров для образования золя 2 часа. Время образования геля 24 часа (70 °С). Время сушки образовавшего геля 6 часов при 150 °С. Общее время реакции до образования высушенного геля 32 часа. Время спекания - 3 часа при 700 °С, но температура спекания колеблется от 700 до 1000 °С. Общее время реакции – 35 часа. Процессы сушки и спекания использовались аналогично работам [48, 74, 76], но с некоторыми изменениями.

### **2.2.3. Получение стеклообразной системы 70SiO<sub>2</sub>30CaO» по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез**

Данная методика синтеза используют концепцию «зеленой химии». Смесь прекурсоров сразу загружается в гидротермальный реактор. В условиях высокой температуры и высокого давления происходят реакции образования золь-системы и реакции гелеобразования. *Таким образом, простота в операциях синтеза является преимуществом третьей методики по сравнению с двумя вышеприведенными методиками. Безкислотная технология является преимуществом третьей методики по сравнению с первой методикой. Данная методика для синтеза стеклообразной системы 70SiO<sub>2</sub>30CaO (мол.%) применена впервые [77].*

В синтезе использовались **TEOS** (99.0%, Sigma-Aldrich), **КНТ** ( 98%, Merck), вода дистиллированная. Состав стекла был взят аналогично предыдущим исследованиям [76]. **Методика синтеза.** 15.59 г **TEOS**, 7.09 г **КНТ** и 12.6 г H<sub>2</sub>O смешиваются в гидротермальном реакторе, представляющем автоклав из нержавеющей стали с тефлоновым покрытием. Систему нагревают при 150 °С в течение 24 часов. Полученный гель сушат в течение 24 часов при 150 °С, затем спекают при 700 °С в течение 3 часов.

Состав синтетического стекла, проанализированный методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии (**XRF**), показывает, что молярное отношение Si/Ca равно 2.78, указывая на некоторую разницу экспериментального и рассчитанного состава вследствие неравномерного распределения компонентов в аморфной стеклянной решетке. Пересчет показал следующий состав (мол.%): SiO<sub>2</sub> (теор.) ~70.00, SiO<sub>2</sub> (практ.) ~ 73.60± 0.05; CaO (теор.) ~ 30.00, CaO (практ.) ~ 26.40± 0.09.

Для бинарной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** время перемешивания прекурсоров до образования золя 1 час. Реакции гелеобразования 24 часа при 150 °С. Время сушки образовавшего геля 24 часа при 150 °С. Общее время реакции до образования высушенного геля 49 часов. Время спекания - 3 часа при 700 °С. Общее время реакции – 52 часа.

### **2.3. Получение стеклообразной системы состава 58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез**

Экспериментами показано [50], что фосфорный компонент для БС может быть не востребован, поскольку развитая апатитоподобная поверхность может забирать фосфор из **SBF** или из физиологической жидкости. Однако фосфор является важным компонентом костной ткани. Поэтому методика некаталитического гидротермального золь-гель синтеза как более прогрессивная и простая в исполнении *опробована впервые на трехкомпонентной системе 58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (мас.%) [78].* Методика использовалась с учетом подбора условий. Состав стеклообразной системы выбран аналогично работам, в которых синтез проводился золь-гель методом. Выбрана известная система **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**, синтезированная традиционным золь-гель методом [44, 57, 79, 80] с изученными текстурно-морфологическими показателями, которые мы могли бы сравнить с показателями синтезированной системы. В синтезе использовались **TEOS** (99.0%, Sigma-Aldrich), **КНТ** ( 98%, Merck), **ТЭФ** (Sigma-Aldrich, 98.0%), вода дистиллированная. Молярное соотношение H<sub>2</sub>O /**TEOS** исследовано и выбрано равным 60.

**Методика синтеза.** Смесь, содержащую 10.42 г **TEOS**, 1.21 г **ТЭФ**, 7.09 г **КНТ** и 54 г дистиллированной H<sub>2</sub>O перемешивали в течение 30 мин. После тщательного

перемешивания смесь помещали в гидротермальный реактор, представляющий автоклав из нержавеющей стали с тефлоновым покрытием. Систему нагревают при 160 °С в течение 24 часов. Полученный гель сушат в течение 24 часов при 100 °С до образования порошка. Согласно данным термического анализа стекла получают путем спекания порошка при температуре 700 °С и скоростью нагрева 10 °С/мин в течение 3 ч.

Анализ **EDS** дает молярное отношение (мол.%) Si: Ca: P = 7.52: 4.41: 1.0, что близко к теоретическим данным по молярному отношению для синтетического стекла состава **60SiO<sub>2</sub>36CaO4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (моль %) - Si: Ca: P = 7.5/ 4.5/ 1.0.

Для трехкомпонентной системы **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (мас.%) время перемешивания прекурсоров до образования золя 0.5 часа (30 мин). Реакции гелеобразования 24 часа при 160 °С. Время сушки образовавшего геля 24 часа при 100 °С. Общее время реакции до образования высушенного геля 48.5 часов. Время спекания - 3 часа при 700 °С. Общее время реакции – 51.5 часа.

#### **2.4. Получение стеклообразных систем s-, p-элементов SiO<sub>2</sub>–CaO и SiO<sub>2</sub>–CaO–P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, допированных соединениями d-элементов (Zn, Fe, Mn) по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез**

В ходе исследований и синтеза стеклообразной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** с помощью методик 1-3 и стеклообразной системы **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** методикой 3 обнаружено, что некаталитический гидротермальный золь-гель синтез (3 методика) является простым в исполнении и экологически безвредным, что является его преимуществом перед другими разработанными методиками. Поэтому методика *некаталитического гидротермального золь-гель синтеза* опробована для стеклообразных систем s-, p-элементов **SiO<sub>2</sub>–CaO** и **SiO<sub>2</sub>–CaO–P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**, допированных соединениями d-элементов, в частности соединениями железа(III), цинка(II), марганца(II). Вышеперечисленные d-элементы являются биогенными.

*Впервые с использованием некаталитического гидротермального золь-гель синтеза синтезированы ряды стеклообразных систем, являющихся БС с составами: 60SiO<sub>2</sub>–(40–x)CaO–xFe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (x = 0, 1, 3, 5 мол.%); 70SiO<sub>2</sub>–(30–x)CaO–xZnO (x = 1, 3, 5*

мол.%);  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%),  $70\text{SiO}_2-(26-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{MnO}$  ( $x = 0, 3, 5$  мол.%).

#### 2.4.1. Получение стеклообразной системы состава $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$ по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез

Основными прекурсорами, используемыми для синтеза стеклообразной системы  $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$  [81] являются **TEOS** (99.0%, Sigma-Aldrich), **КНТ** (99.0%, Merck), и  **$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$**  (99.0%, Sigma-Aldrich). Методика приведена с учетом подбора условий. Для синтеза стеклообразной системы  $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$  ( $x = 0, 1, 3, 5$  мол.%) методика некаталитического гидротермального золь-гель синтеза применена впервые.

Таблица 2.2

Количества исходных прекурсоров для синтеза стеклообразной системы  $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$  ( $x = 0, 1, 3, 5$  мол.%)

название	Мол. состав.%	TEOS (г)	КНТ (г)	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (г)	$\text{H}_2\text{O}$ (г)
<b>60S40C</b>	$60\text{SiO}_2-40\text{CaO}$	12.50	9.45	0.00	64.60
<b>60S39C1Fe</b>	$60\text{SiO}_2-39\text{CaO}-1\text{Fe}_2\text{O}_3$	12.50	9.21	0.54	64.60
<b>60S37C3Fe</b>	$60\text{SiO}_2-37\text{CaO}-3\text{Fe}_2\text{O}_3$	12.50	8.74	1.62	64.60
<b>60S35C5Fe</b>	$60\text{SiO}_2-35\text{CaO}-5\text{Fe}_2\text{O}_3$	12.50	8.27	2.70	64.60

Системы  $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$  с  $x = 0, 1, 3, 5$  мол.% обозначены соответственно **60S40C**, **60S39C1Fe**, **60S37C3Fe**, **60S35C5Fe**.

**Методика синтеза.** Смесь прекурсоров (**TEOS**, **КНТ**,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) в дистиллированной воде после тщательного перемешивания в течение 60 мин. переносят в гидротермальный реактор (автоклав из нержавеющей стали и тефлоновым покрытием), где при  $150^\circ\text{C}$  и самопроизвольном давлении в течение 24 часов ведут процесс до образования геля. Полученный гель сушат при  $150^\circ\text{C}$  в течение 24 ч до постоянной массы. Синтетическое стекло получали путем спекания порошка и сушки при температуре  $750^\circ\text{C}$  в течение 4 ч.

Состав синтетических стекол  $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$  при  $x = 0, 1, 3$  мол.% — **60S40C**, **60S39C1Fe**, **60S39C3Fe** определен методом XRF (табл.2.3).

Экспериментальный состав систем  $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$  ( $x = 0, 1, 3$  мол.%):

**60S40C, 60S39C1Fe, 60S39C3Fe**

Образцы стекла (мол.%)	SiO <sub>2</sub>	CaO	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>60S40C</b>	61.2	38.8	0.0
<b>60S39C1Fe</b>	60.8	38.3	0.9
<b>60S37C3Fe</b>	60.6	36.6	2.8

Полученные результаты подтверждают однородность синтетических стекол, синтезированных некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом.

**2.4.2. Получение стеклообразной системы состава  $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$  по методике 3 - некаталитический гидротермальным золь-гель синтез**

Основными прекурсорами, используемыми для синтеза стеклообразной системы  $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) [78, 82] являются **TEOS** (99.0%, Sigma-Aldrich), **КНТ** (99.0%, Merck),  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Merck, 98%). Методика приведена с учетом подбора условий. Для синтеза стеклообразной системы  $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) методика некаталитического гидротермального золь-гель синтеза применена впервые.

**Методика синтеза.** Смесь прекурсоров (**TEOS**, **КНТ**,  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) в дистиллированной воде после тщательного перемешивания в течение 60 мин переносят в гидротермальный реактор (автоклав из нержавеющей стали и тефлоновым покрытием), где при 150°C и самопроизвольном давлении в течение 24 часов ведут процесс до образования геля. Полученный гель сушат при 150 °C в течение 24 ч до постоянной массы. Синтетическое стекло получают путем спекания порошка при температуре 700 °C и в течение 3 ч.

Систему  $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$  с  $x = 1$  мол.% **ZnO** обозначим соответственно **Z1**; систему  $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$  с  $x = 3$  мол.% **ZnO** — **Z3**; систему  $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$  с  $x = 5$  мол.% **ZnO** — **Z5** [83].

Для определения состава использовался метод EDS, данные по которому приведены в § 3.3.2 на рисунке 3.29. Метод EDS при пересчете показал следующий состав (мол.%): для **Z1** – SiO<sub>2</sub> (теор.) ~ 70.00, SiO<sub>2</sub> (практ.) ~ 70.3 ± 0.09, CaO (теор.) ~

29.00, CaO (практ.)  $\sim 28.89 \pm 0.01$ , ZnO (теор.)  $\sim 1.00$ , ZnO (практ.)  $\sim 0.81 \pm 0.03$ ; для **Z3** – SiO<sub>2</sub> (теор.)  $\sim 70.00$ , SiO<sub>2</sub> (практ.)  $\sim 70.18 \pm 0.02$ , CaO (теор.)  $\sim 27.00$ , CaO (практ.)  $\sim 27.02 \pm 0.01$ , ZnO (теор.)  $\sim 3.00$ , ZnO (практ.)  $\sim 2.8 \pm 0.09$ ; для **Z5** – SiO<sub>2</sub> (теор.)  $\sim 70.00$ , SiO<sub>2</sub> (практ.)  $\sim 69.8 \pm 0.06$ , CaO (теор.)  $\sim 25.00$ , CaO (практ.)  $\sim 25.6 \pm 0.09$ , ZnO (теор.)  $\sim 5.00$ , ZnO (практ.)  $\sim 4.6 \pm 0.21$ .

### 2.4.3. Получение стеклообразной системы состава $60\text{SiO}_2 - (36-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{ZnO}$ по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез

Состав стеклообразной системы  $60\text{SiO}_2 - (36-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) подобран в соответствии с биостеклами, ранее синтезированными традиционным золь-гель методом [67, 80, 84-85]. Методика приведена с учетом подбора условий. Для синтеза стеклообразной системы  $60\text{SiO}_2 - (36-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) методика некаталитического гидротермального золь-гель синтеза применена впервые. Основными прекурсорами используемыми для синтеза биостекла, являются **TEOS** (99.0%, Sigma-Aldrich), **ТЭФ** (99.0%, Sigma-Aldrich), **КНТ** (98.0%, Merck), Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (Merck, 98%). Молярное соотношение H<sub>2</sub>O/TEOS исследовалось и выбрано равным 60. Состав биостекол по данным **XRD** представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Состав (мол.%) синтетического стекла  $60\text{SiO}_2 - (36-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{ZnO}$

Образец	SiO <sub>2</sub>	CaO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	ZnO
x = 1	60	35	4	1
x = 3	60	33	4	3
x = 5	60	31	4	5

**Методика синтеза.** Исходные прекурсоры с 30-минутными интервалами последовательно добавляют в реакционную колбу, содержащую дистиллированную воду в условиях непрерывного перемешивания. Затем реакционную смесь переносят в гидротермальный реактор (автоклав из нержавеющей стали и тефлоновым покрытием), где при 160°C и самопроизвольном давлении в течение 24 часов ведут процесс до образования геля. Полученный гель сушат при 100 °C в течение 12 ч до постоянной

массы. Синтетическое стекло получают путем спекания порошка при температуре 700 °С и в течение 3 ч.

#### 2.4.4. Получение стеклообразной системы состава $70\text{SiO}_2\text{--}26\text{CaO--}4\text{P}_2\text{O}_5\text{--}x\text{MnO}$ по методике 3 - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез

Состав стеклообразной системы  $70\text{SiO}_2\text{--}(26-x)\text{CaO--}4\text{P}_2\text{O}_5\text{--}x\text{MnO}$  ( $x = 0, 3, 5$  мол.%) подобран в соответствии с биостеклами, ранее синтезированными традиционным золь-гель методом [86-88]. Методика приведена с учетом подбора условий. Для синтеза стеклообразной системы  $70\text{SiO}_2\text{--}(26-x)\text{CaO--}4\text{P}_2\text{O}_5\text{--}x\text{MnO}$  ( $x = 0, 3, 5$  мол.%) методика некаталитического гидротермального золь-гель синтеза применена впервые.

Основными прекурсорами используемыми для синтеза биостекла, являются **TEOS** (99.0%, Sigma-Aldrich), **ТЭФ** (99.0%, Sigma-Aldrich), **КНТ** (98.0%, Merck) и  $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (Merck) Молярное соотношение  $\text{H}_2\text{O}/\text{TEOS}$  исследовалось и выбрано равным 60.

**Методика синтеза.** Исходные прекурсоры с 30-минутными интервалами последовательно добавляют в реакционную колбу, содержащую дистиллированную воду в условиях непрерывного перемешивания. Затем реакционную смесь переносят в гидротермальный реактор (автоклав из нержавеющей стали и тефлоновым покрытием), где при 160°C и самопроизвольном давлении в течение 24 часов ведут процесс до образования геля. Полученный гель сушат при 100 °С в течение 12 ч до постоянной массы. Синтетическое стекло получают путем спекания порошка при температуре 700°C и в течение 3 ч. Метод EDS показал следующий состав (мол.%): для  $70\text{SiO}_2\text{26CaO4P}_2\text{O}_5$  –  $\text{SiO}_2$  (теор.) ~ 70.00,  $\text{SiO}_2$  (практ.) ~  $71 \pm 0.08$ ,  $\text{CaO}$  (теор.) ~ 26.00,  $\text{CaO}$  (практ.) ~  $25.1 \pm 0.07$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  (теор.) ~ 4.00,  $\text{P}_2\text{O}_5$  (практ.) ~  $3.9 \pm 0.04$ ; для  $70\text{SiO}_2\text{23CaO4P}_2\text{O}_5\text{3MnO}$  –  $\text{SiO}_2$  (теор.) ~ 70.00,  $\text{SiO}_2$  (практ.) ~  $70.1 \pm 0.03$ ,  $\text{CaO}$  (теор.) ~ 23.00,  $\text{CaO}$  (практ.) ~  $23.09 \pm 0.09$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  (теор.) ~ 4.00,  $\text{P}_2\text{O}_5$  (практ.) ~  $3.77 \pm 0.12$ ,  $\text{MnO}$  (теор.) ~ 3.00,  $\text{MnO}$  (практ.) ~  $3.04 \pm 0.05$ ; для  $70\text{SiO}_2\text{21CaO4P}_2\text{O}_5\text{5MnO}$  –  $\text{SiO}_2$  (теор.) ~ 70.00,  $\text{SiO}_2$  (практ.) ~  $70.3 \pm 0.07$ ,  $\text{CaO}$  (теор.) ~ 21.00,  $\text{CaO}$  (практ.) ~  $20.8 \pm 0.01$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  (теор.) ~ 4.00,  $\text{P}_2\text{O}_5$  (практ.) ~  $3.8 \pm 0.04$ ,  $\text{MnO}$  (теор.) ~ 5.00,  $\text{MnO}$  (практ.) ~  $5.1 \pm 0.17$ .

## 2.5. Simulated Body Fluid – SBF:

### эксперименты *in vitro* в растворе симулированной телесной жидкости (SBF)

Стеклообразные синтетические системы тестируются «*in vitro*» на биоактивность для проверки соответствия биомедицинскому материалу согласно требованиям, предъявляемым к ним, перед имплантацией в живой организм. Эксперимент «*in vitro*» осуществляется в культуральной среде вне живого организма. Эксперимент «*in vitro*» проводится путем погружения синтетических стекол в симулированную телесную жидкость (Simulated Body Fluid, кратко SBF) для исследования возможности образования новых костных минералов после погружения.

Раствор **SBF** (имитация биологической жидкости) представляет собой раствор для моделирования жидкости человеческого тела с ионным составом, аналогичным составу крови в человеческом теле. Раствор **SBF** синтезирован из прекурсоров солей в лаборатории. Ионный состав раствора **SBF** представлен в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Концентрация ионов в растворе **SBF** ( $1 \cdot 10^{-3}$  М)

Ионы	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
SBF	142.0	5.0	2.5	1.5	148.8	4.2	1.0
Плазма	142.0	5.0	2.5	1.5	103.0	27.0	1.0

**Методика приготовления.** Готовится два отдельных раствора, называемых **Ca-SBF** и **P-SBF**. Для приготовления каждого из растворов отмеряется по 990 мл дистиллированной воды. Затем добавляют химические реактивы (табл. 2.6, рис. 2.1) в соответствии с содержанием в таблице 2.5 каждые 30 минут.

Таблица 2.6

Химические вещества, используемые для синтеза растворов **Ca-SBF** и **P-SBF**

<b>Ca-SBF</b>	м (г)	<b>P-SBF</b>	м (г)
Трис : C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	6.057	Трис : C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	6.057
CaCl <sub>2</sub>	0.5549	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·3H <sub>2</sub> O	0.4566
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0.6095	NaHCO <sub>3</sub>	0.7056
		KCl	0.4473
		NaCl	16.1061

Оба раствора **Ca-SBF** и **P-SBF** доводят до pH 7.4, равным pH человеческой гуморальной среды с помощью 6N раствора HCl (рис. 2.10). Затем для округления объема в колбы добавляют воду, доводя до 1000 мл.

Растворы **Ca-SBF** и **P-SBF** хранят в холодильнике при 5–10 °C в течение 2–3 недель. Преимущество этого метода приготовления в том, что растворы могут храниться несколько недель [27, 57, 89].

Когда требуется приготовить раствор **SBF**, смешивают равные объемы растворов **Ca-SBF** и **P-SBF**, далее раствор нагревают в термостатической бане, поддерживая постоянную температуру ~ 37°C (температура тела) на протяжении всего синтеза. Используют магнитную мешалку для перемешивания раствора. Для создания буферного раствора с pH = const используется трис(гидроксиметил) аминометан ( $C_4H_{11}NO_3$ ).



Рис. 2.1 Чистые химические вещества для синтеза **SBF**



Рис. 2.2. Регулировка pH 7.4 и температуры (37°C) во время синтеза **SBF**

Порошки синтетического стекла замачивают в растворе **SBF** на разное время. Температуру замоченных образцов поддерживают на уровне 37°C, аналогичной температуре тела (рис. 2.2). Скорость встряхивания замоченных образцов составляла 50 об/мин (рис. 2.3).

После периодов замачивания, порошок синтетического стекла отделяют от раствора и промывают дистиллированной водой для удаления избыточных ионов, далее промывают этиловым спиртом для полного удаления свободных ионов. Образцы порошка сушат и далее используют для анализа физических и химических характеристик современными аналитическими методами.



Рис. 2.3. Экспериментальное погружение порошковых материалов *in vitro* в раствор **SBF**

Оставшийся после замачивания раствор **SBF** проверяется на содержание элементов, таких как кальций Ca, кремний Si и фосфор P, для выяснения процессов обмена этими ионами между синтетическим стеклом и средой раствора **SBF**.

## 2.6. Эксперименты *in vitro* в клеточной среде

Синтезированные синтетические стекла также тестируются в клеточной среде для оценки биосовместимости композитной системы материалов. В эксперименте используют стандартную питательную среду DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium – Sigma Aldrich) [90].

Линия фибробластов (фибробласт L-929 или L-929 fibroblast) культивировалась в стандартной среде при 37 °С, 95% влажности и 5% CO<sub>2</sub>. Существование клеточной линии определяли колориметрическим методом с помощью МТТ. Соединение МТТ с химической формулой 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид, молекулярная формула C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>S, представляет собой желтый тетразол, который превращается в пурпурный формазан при взаимодействии с митохондриями живых клеток. Количество формазана определяли путем измерения его поглощения на длинах волн между  $\lambda=500$  нм и  $\lambda=570$  нм с использованием UV–VIS спектрофотометра. Количественное определение формазана позволяет напрямую определять количество жизнеспособных клеток.

## **2.7 Методы исследования физико химических характеристик стеклообразных систем**

**Термогравиметрический анализ/ дифференциальная сканирующая калориметрия (ТГ/ДСК).** ТГ/ДСК метод позволяет определить физические и химические изменения в соединении, такие как разложение, испарение, химические реакции и фазовые переходы при изменении температуры. Кривая ТГ показывает изменение массы образца при изменении температуры. Кривая ДСК показывает физико-химические явления (разложение, испарение, химические реакции и фазовые переходы) в виде эндо- и экзопиков [91]. ТГ/ДСК анализ позволяет определить термическую стабильность вещества, реакцию возникающую в процессе термического разложения. При синтезе стеклообразных систем это необходимо для того, чтобы найти и выбрать наиболее стабильную температуру для ее создания.

Принцип одновременной работы ТГ/ДСК (рис. 2.4): одновременно измеряется поток тепла и изменение веса в материале в зависимости от температуры или времени в контролируемой среде. Одновременное измерение этих двух свойств материала не только повышает производительность, но и упрощает интерпретацию результатов. Полученная дополнительная информация позволяет различать экзотермические и экзотермические явления, не связанные с потерей веса.

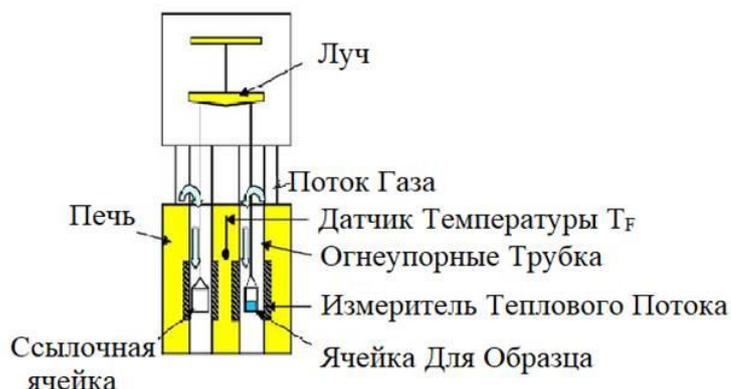


Рис. 2.4. Схематическое изображение экспериментальной установки: ТГ/ДСК[92]

Синтезированные образцы стеклообразных систем анализировали на приборе ТГ/ДСК (Labsys Evo Setaram, Thermal Analysis Labs Ltd., Fredericton, NB, Canada), платиновый тигель, температура 30-1000 °С, скорость нагрева 10 °С/мин в аргоне.

**Метод дифракции рентгеновских лучей (XRD).** Метод рентгеновской дифракции (XRD – дифракция рентгеновского излучения, рентгенофазовый анализ) используется для изучения структуры материалов, позволяя быстро и точно определять кристаллические фазы. Это важнейший метод исследования соединений и материалов. По измеренной дифрактограмме по сравнению со стандартным спектром можно определить фазы, присутствующие в соединении или соединении, присутствующие в образце [93].

Метод **XRD** основан на явлении дифракции — интерференции рентгеновского луча на поверхность измеряемого образца материала (рис. 2.5).

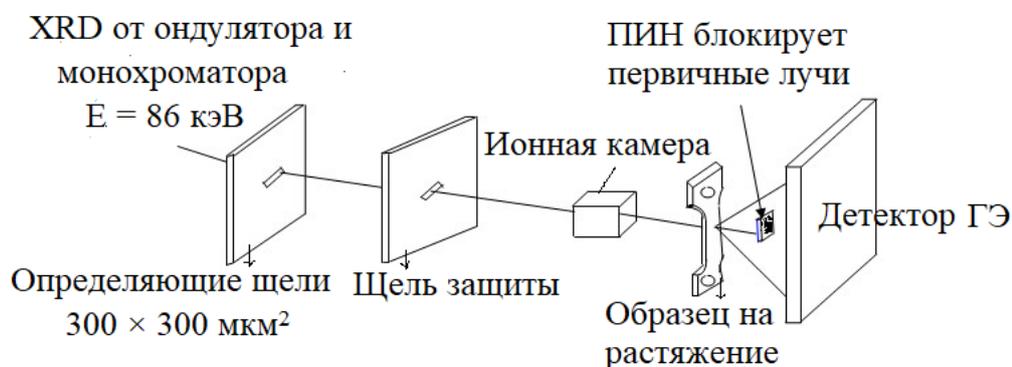


Рис. 2.5. Схема рентгеновской дифракционной экспериментальной установки (XRD)[94]

Если материалы имеют упорядоченную периодическую структуру (кристаллическую решетку), допускается интерференция рентгеновского луча. Атомы в кристаллической решетке рассматриваются как интерференционные сайты. Интерференция приводит к увеличению или уменьшению интенсивности отраженных рентгеновских лучей. Повышение интенсивности дает резкие лучи, показанные резкими пиками в спектрах дифракции рентгеновских лучей. Материалы с неупорядоченной циклической структурой не будут иметь интерференции вообще либо в спектре **XRD** будут широкие сглаженные пики или дифракционные гало. Основой метода **XRD** является закон Брэгга, выражающей условия дифракции рентгеновских лучей:

$$2 \cdot d \cdot \sin\theta = n\lambda,$$

где  $d$  – расстояние между двумя параллельными плоскостями,  $\theta$  – угол между рентгеновским лучом и отражающей плоскостью,  $n$  – порядок отражения (положительное целое число),  $\lambda$  – длина волны рентгеновского излучения, достигающего поверхности образца. Данное уравнение является основным уравнением для изучения структуры кристаллической решетки. На основании максимального значения на рентгенограмме (значение  $2\theta$ ) можно вычислить  $d$ . С помощью этого метода можно определять структуру кристаллической решетки изучаемых соединений.

Синтезированные образцы стеклообразных систем анализировали на приборе D8-Advance (Bruker, Billerica, MA, USA) с использованием  $\text{CuK}_\alpha$  излучения ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ). Образцы сканировались в диапазоне  $5\text{--}80^\circ$  ( $2\theta$ ) с шагом  $0.02^\circ$ . Идентификация **XRD** выполнена с помощью программного обеспечения X-Pert High Score Plus.

**Метод ИК спектроскопии (FTIR-метод или с Фурье-преобразованием).** Поглощение инфракрасного излучения вещества изучается путем трансформации математической функции Fourier (Метод FTIR – инфракрасный преобразователь Фурье) для регистрации характерных колебаний химических связей между атомами, что позволяет проводить структурный, качественный и количественный анализ с высокой чувствительностью с малым количеством образца. Принцип работы FTIR-спектрометра - инфракрасный абсорбционный спектрометр с преобразованием Фурье (рис. 2.6):

1) каждое химическое соединение поглощает инфракрасную энергию с определенной частотой;

2) основную структуру вещества можно определить по положению линий

поглощения принятого спектра.

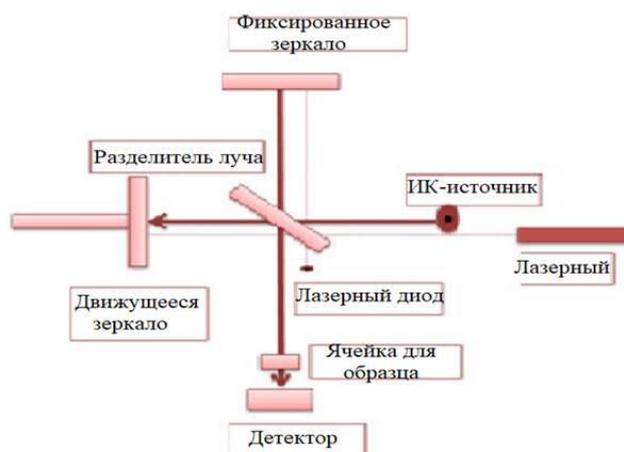


Рис. 2.6. Принципиальная схема FTIR[96]

В данной работе ИК спектроскопия является дополнительным аналитическим методом для нахождения молекулярной топологии синтезированных соединений для обеспечения информацией данных по **XRD** [95]. ИК спектр (FTIR-спектр) используется для идентификации функциональных групп, присутствующих в стеклообразном порошке. Синтезированные образцы стеклообразных систем анализировали на приборе Bruker Equinox 55 (Bruker, Billerica, MA, USA). Спектральное сканирование проводилось в диапазоне  $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$  с разрешением  $2\text{ см}^{-1}$ .

**Исследование текстурных характеристик. Метод БЭТ (Брунауэра-Эмметта-Теллера).** Значения площади удельной поверхности (SSA), диаметр пор (MD) и объем пор (PV) стеклообразных систем определены путем измерения низкотемпературной адсорбции/ десорбции азота с помощью микрометрического порозиметра (Quantachrome Instruments, Boynton Beach, FL, USA). Данные по значениям SSA, MD и PV получают из ветви изотермы десорбции и автоматически рассчитываются в системе прибора на основе метода ВЖН (Barrett-Joyner-Halenda или Барретта-Джойнера-Халенда) на системе Micrometrics, Georgia, USA.

Две фазы связаны с областью оценки в методе БЭТ (рис. 2.7) [97]. Сначала физическая изотерма преобразуется в «график БЭТ», по которому определяется объем адсорбента  $V_m$ , необходимый для покрытия всей свободной поверхности твердого образца с толщиной в один слой. Удельная поверхность второй ступени (S) рассчитывается с использованием  $V_m$  и площади поперечного сечения молекулы.

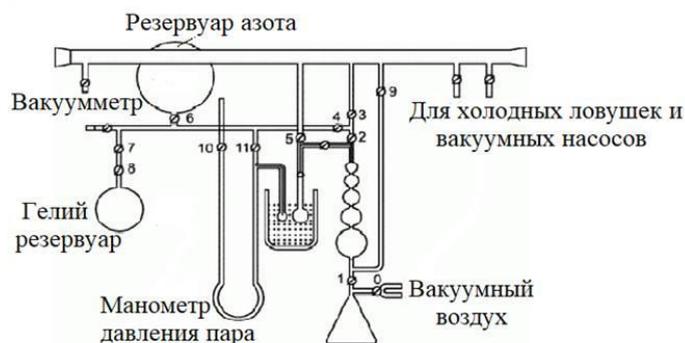


Рис. 2.7. Схематическое изображение прибора для измерения площади поверхности по методу БЭТ [98, 99]

Толщина монослоя по БЭТ и  $V_m$ , рассчитывается из изотермы адсорбции с использованием уравнения БЭТ:

$$\frac{P}{V(P_0 - P)} = \frac{1}{V_m \cdot C} + \frac{(C - 1)P}{V_m \cdot C \cdot P}$$

где  $V$  – объем газа, адсорбированного при давлении,  $P$ ,  $P_0$  – давление насыщения адсорбирующего газа при температуре жидкого азота (77 К),  $C$  – константа, которая экспоненциально связана с теплотой адсорбции побочных продуктов и сжижение газа.

**Исследование морфологии поверхности (сканирующая электронная микроскопия СЭМ; полеэmissiveонная сканирующая электронная микроскопия ПЭ-СЭМ; просвечивающая электронная микроскопия ПЭМ).** Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) позволяет проводить анализ микроструктуры с высоким разрешением с поверхности образцов без необходимости разложения образцов. Полеэmissiveонная сканирующая электронная микроскопия ПЭ-СЭМ позволяет измерять изображения с разрешением и увеличением в несколько десятков раз больше, чем у обычных сканирующего электронного микроскопа.

Принцип работы сканирующего электронного микроскопа (рис. 2.8) заключается в сканировании электронного луча на поверхности образца. Электроны взаимодействуют с поверхностью образца и излучают вторичное излучение, которое используется для получения микроструктуры изображений с высоким разрешением материалов [101].

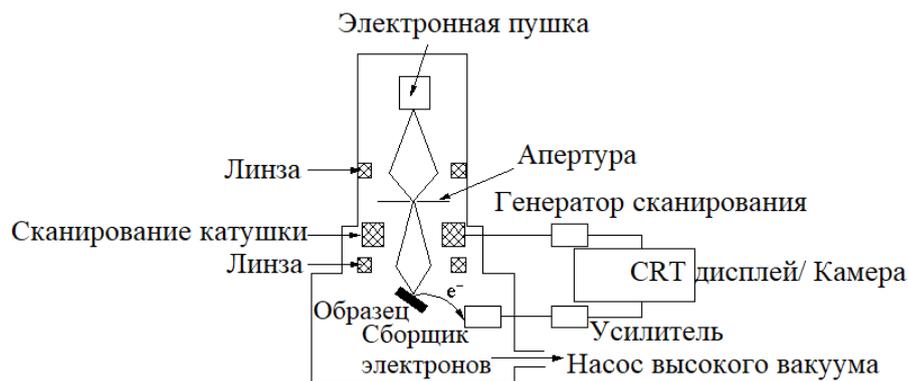


Рис. 2.8. Схема сканирующего (растрового) электронного микроскопа (СЭМ) [100]

Электронный пучок, генерируемый катодом, фокусируется на исследуемом образце. Электронный луч, падающий на образец, испускает вторичные отраженные электроны. Каждая эмиссия электронов через ускоряющее напряжение на приемнике преобразуются в световые сигналы с разной яркостью на экране.

Каждая точка на выборке исследования дает одну точку на экране. Яркость экрана зависит от количества вторичных электронов, испускаемых в приемник, в то же время также зависит от поверхности образца исследований. Преимущество метода СЭМ заключается в том, что он позволяет получать четкие трехмерные изображения и не требует сложной пробоподготовки.

Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ) относится к электронной микроскопии, в которой для исследования образцов используются высокоскоростные электронные пучки с малой длиной волны Бройля. ПЭМ анализирует сигналы от электронов, проходящих через тонкие образцы, толщина которых обычно меньше чем 10 нм. Электроны после взаимодействия и прохождения через образец, будут фокусироваться на устройстве вывода изображения, таком как флуоресцентный экран, фотопленка или датчик с зарядовой связью (CCD) [102].

ПЭМ работает как кинопроектор (рис.2.9). В кинопроекторе луч света проходит через пленку на проекционный экран. Изображение, напечатанное на пленке, позволяет некоторым частям света проходить через пленку и таким образом формировать изображение на экране.

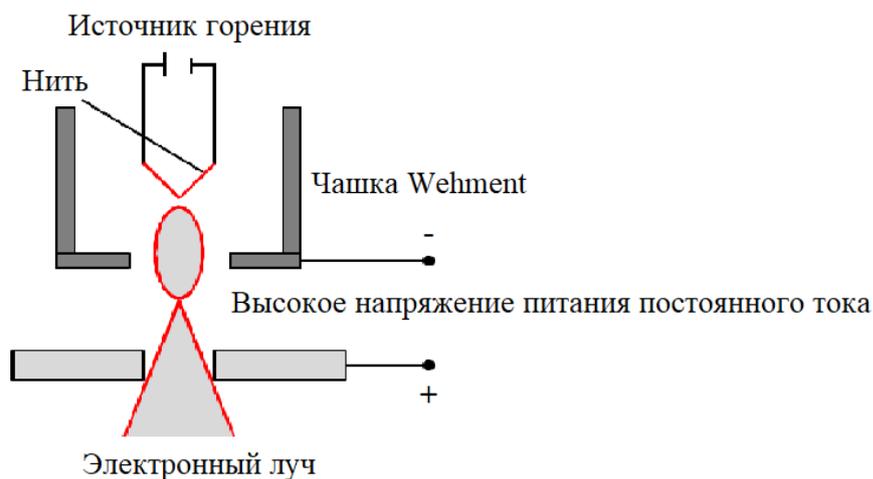


Рис. 2.9. Принципиальная схема источника генерации электронов

В ПЭМ электроны, проходящие через образец, сильно зависят от свойств исследуемого материала такие как плотность, состав, структура. Пористые материалы пропускают больше электронов чем твердые образцы. ПЭМ использует пучок электронов вместо видимого света. Поэтому контроль за формированием изображения осуществляется с помощью магнитных линз. Магнитная линза является по существу электромагнитом и структурирована в виде катушки на сердечник из мягкого магнитного материала. Магнитное поле, генерируемое в магнитной щели, будет распределено так, что передаваемый электронный пучок будет иметь соответствующее отклонение для каждого типа объектива. Фокусное расстояние объектива регулируется через магнитное поле в щели

Принцип визуализации ПЭМ аналогичен тому, что происходит с оптическими стеклами. Основное различие между ПЭМ изображением и оптическим изображением является контраст. Если изображение в оптическом микроскопе имеет контраст в основном из-за эффекта поглощения света, то контраст изображения ПЭМ в основном происходит из-за способности рассеяния электронов.

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) в сочетании с энергодисперсионную рентгеновской спектроскопией (EDX) позволяет определить морфологию и элементный состав образцов порошков одновременно.

Для исследования морфологии поверхности использовали методы и приборы: ПЭ-СЭМ в сочетании с EDX (S-4800, Hitachi, Токио, Япония), ПЭМ (JEOL JEM-1400).

**Метод оптической эмиссионной спектроскопии ICP-OES.** Оптическая эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой (ICP-OES) является методом измерения излучения, испускаемого элементами в пробе, помещенными в индуктивно-связанную плазму. Использовалась для анализа содержания элементов Ca, Si, P, обмененных между образцом материала и испытательной средой SBF «in vitro». По этим данным можно оценить химические взаимодействия, происходящие между образцом материала БС и SBF или физиологической средой человека.

Каждый химический элемент в состоянии плазмы может испускать различное излучение, специфичное только для этого элемента. Измерение интенсивности испускаемого излучения позволяет количественно определить содержание элементов в образце. Этот метод более точен, чем метод EDS (энергодисперсионная спектроскопия).

Принцип возникновения и природа спектра излучения индуктивной плазмы в методе ICP-OES объясняется следующим (рис. 2.10).

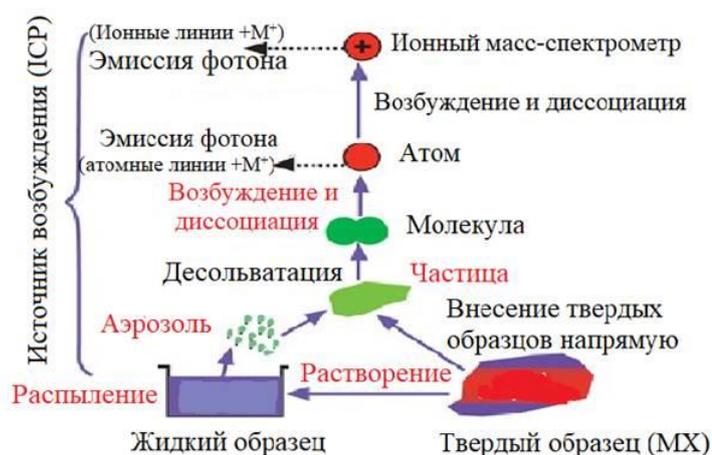


Рис. 2.10. Процессы происходящие в ICP-OES [103]

При нормальных условиях электроны в атомах располагаются и существуют на множестве различных уровней энергии; когда атом находится в парообразном и возбужденном состоянии, электроны во внешней оболочке атома переходят на более высокий энергетический уровень, а затем атом находится в возбужденном состоянии. Но это состояние нестабильно, поэтому электрон стремится вернуться к своему исходному энергетическому уровню и в то же время высвободить поглощенную энергию при возбуждении. Энергия высвобождается в виде луча светового излучения,

или точнее фотонного пучка, который представляет собой спектр излучения свободных атомов и ионов в парообразном состоянии при возбуждении.

Влияние времени погружения на pH и концентрации Si, Ca и P определяли с помощью оптико-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (прибор ICP 2060, Agilent, California, USA).

**Метод рентгенофлуоресцентной спектроскопии (XRF).** Рентгенофлуоресцентная спектроскопия или энергодисперсионная рентгенофлуоресцентная спектроскопия (XRF) используется для качественного и количественного определения элементного состава образца материала, а также для измерения покрытий и систем покрытий. XRF используется как в лабораторных, так и в промышленных условиях [104, 105, 106]. Функциональный принцип прибора для XRF представлен на рисунке 2.11.

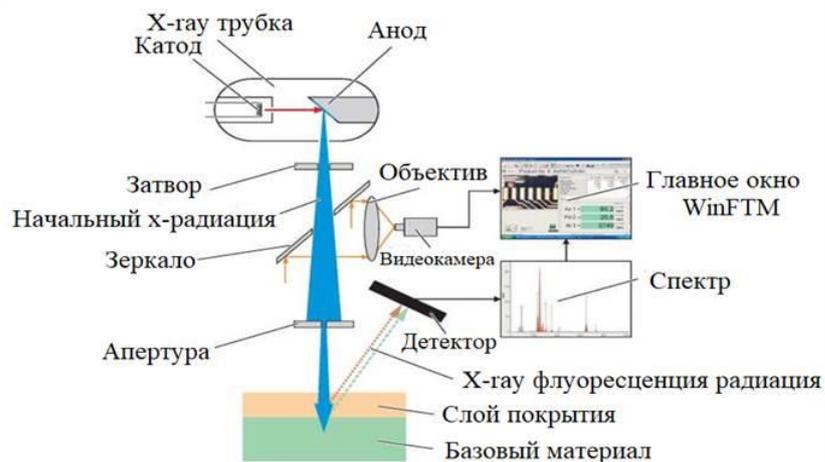


Рис. 2.11. Функциональный принцип прибора для рентгенофлуоресцентной спектроскопии (XRF)

Принцип работы следйующий:

1. Рентгеновская трубка генерирует первичное рентгеновское излучение. Электронагреваемый катод испускает электроны. Ускоренные приложенным высоким напряжением до очень высоких скоростей, электроны бомбардируют материал анода. Это генерирует первичное рентгеновское излучение.
2. Затвор служит предохранительным устройством и при необходимости закрывает доступ первичного рентгеновского излучения в измерительную камеру.
3. Источник света (на рисунке 2.11 не показан) освещает образец. Зеркало и объектив направляют изображение места измерения на цветную видеокамеру. Зеркало имеет

отверстие в центре, через которое проходит первичное излучение.

4. Апертура (коллиматор) ограничивает поперечное сечение первичного луча, чтобы возбудить пятно измерения определенного размера.

5. Первичное рентгеновское излучение воздействует на атомы на поверхности образца (слой покрытия и основной материал) и при этом выбивает электроны из внутренней электронной оболочки. Электроны с внешних электронных оболочек заполняют образующиеся пустоты, испуская флуоресцентное излучение, характерное по энергетическому распределению для конкретного материала.

6. Энергодисперсионный детектор измеряет энергетическое распределение флуоресцентного излучения. Многокаскадная электронная схема обрабатывает сигналы измерения.

7. Измеренный спектр показывает линии или пики, характерные для химических элементов в образце.

8. Программное обеспечение WinFTM вычисляет толщину покрытия (покрытий) и/или результат анализа. Видеоизображение образца отображается в окне WinFTM. Точное положение места измерения и точки измерения возможно благодаря специальной конструкции оптической и рентгеновской систем наведения.

Состав синтетического стекла определяли рентгенофлуоресцентным анализом (прибор PW2400, PHILIPS).

**Метод исследования магнитных свойств.** Для исследования магнитных свойств используются магнитные весы (рис. 2.12), с помощью которых получается кривая намагничивания. Кривая намагничивания (или полностью начальная кривая намагничивания) представляет собой график, описывающий процесс медленного намагничивания объекта до ненамагниченного начального состояния (состояние размагничивания), что отображается на графике как изменение магнитных свойств (например, через величину магнитного градуса или магнитной индукции) в зависимости от величины внешнего магнитного поля. В масштабе микроструктуры процесс намагничивания представляет собой изменение магнитной структуры (доменной структуры) посредством различных механизмов

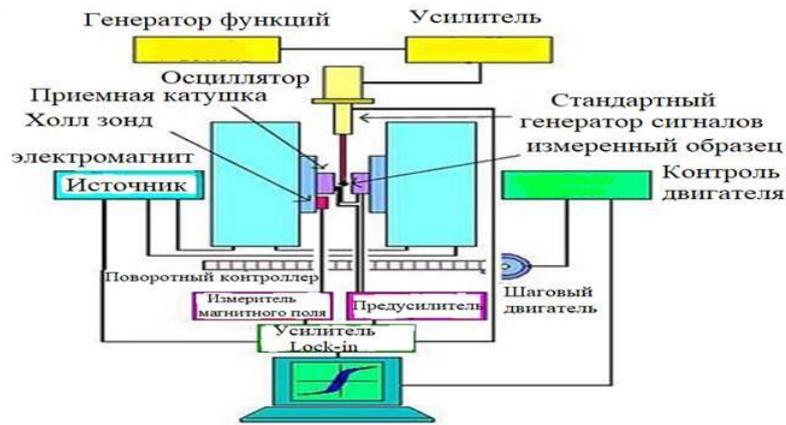


Рис. 2.12. Блок-схема магнитных весов для измерения намагниченности

Общие принципы измерения намагниченности (гистерезиса) следующие. Измеряется изменение магнитного момента или магнитной индукции при изменении магнитного поля. Приложенное магнитное поле изменяется в цикле от 0 до максимального значения, затем постепенно уменьшается и меняется на противоположное направление, а затем возвращается к исходному максимальному значению. Для проведения измерения образец вибрируют с заданной частотой в области однородного магнитного поля электромагнита. Это магнитное поле намагничивает образец, и когда образец вибрирует, создается наведенное напряжение на катушке приема сигнала. Сигнал принимается, усиливается, фильтруется, преобразуется, оцифровывается, а затем обрабатывается на компьютере. В результате получают значения для кривой намагничивания образца [107, 108].

Магнитные свойства синтетических стекол исследовали с помощью вибрационного магнитометра (VSM, MicroSense EV11)

## ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 3.1. Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности стеклообразной системы s-, p-элементов $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной по методикам 1-3

Упрощение состава в системах вида  $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$  до двух основных компонентов -  $\text{CaO}$  и  $\text{SiO}_2$  с помощью метода *золь-гель* является одним из направлений в исследованиях синтеза и применения стеклообразных систем, поскольку упрощение состава способствует более равномерному распределению компонентов в аморфной системе. Кроме того экспериментами показано [50], что фосфорный компонент не требуется, поскольку развитая апатитоподобная стадия забирает фосфор из моделированной жидкости организма (**SBF**).

*Золь-гель метод* включает в себя: создание золь-системы из прекурсоров, формирование системы в виде геля, сушка, удаление примесей и термообработка.

К достоинствам *золь-гель метода* следует отнести возможность синтеза при более низкой температуре. Кроме того, образуемые системы имеют большую площадь удельной поверхности, что выражается в увеличении пористости и повышении биореакционной способности стеклообразных систем.

Однако традиционный *золь-гель метод* имеет ряд недостатков. Сложные синтетические операции, использование катализатора, представляющего собой токсичную неорганическую кислоту и длительное время реализации. Так, фаза гелеобразования обычно занимает большой промежуток времени – от нескольких дней до недель. Кроме того, из-за склонности к агломерации на стадии гелеобразования и термообработки затруднен контроль за зернистостью структуры композитов.

Поэтому нами выбрана известная система  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  [48], синтезированная традиционным *золь-гель методом*, для которой изучены текстурно-морфологические показатели, и были опробованы способы модификации *золь-гель метода* с помощью внесения различных синтетических приемов. На основе обычного *золь-гель метода* мы

предлагаем три различных варианта методики синтеза стеклообразной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO**.

В первой методике, *сочетающей золь-гель и гидротермальный метод (гидротермальный золь-гель синтез)*, аналогия с обычным золь-гель методом наблюдается при создании золя с использованием азотной кислоты в качестве катализатора. Далее золь переносится в гидротермальный реактор, где под действием высокой температуры и давления частицы золя быстро объединяются, образуя гель. Таким образом, время реакции сокращается. Методика основана на золь-гель методе, но модифицирована на стадии гелеобразования в гидротермальном реакторе.

Для бинарной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** время перемешивания прекурсоров для образования золя 1 час. Время образования геля 12 часов. Общее время реакции до образования высушенного геля 37 часов. Таким образом, время реакции значительно сокращается, что является преимуществом этого способа синтеза. Следующие две методики синтеза используют концепцию зеленой химии.

Во второй методике, названной *некаталитический золь-гель синтез в горячей воде*, гидролиз прекурсоров проводят в горячей воде для ускорения реакций гидролиза без использования катализаторов. В условиях высокой температуры (около 70°C) частицы золя быстро объединяются, превращаясь в гель. Преимущество в том, что в нем не используются токсичный кислотный катализатор и время синтеза сокращается. Методика для синтеза биоактивных стеклянных систем используется впервые.

Для бинарной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** время перемешивания прекурсоров до образования золя 2 часа. Затем проводят гидролиз предшественников (24 часа) в горячей воде (70°C) для ускорения реакций гидролиза. Общее время реакции до образования высушенного геля 32 часа. Таким образом, время реакции значительно сокращается, что является вторым преимуществом в совокупности с безкислотной методикой.

В третьей методике, названной *некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом*, смесь прекурсоров сразу загружается в гидротермальный реактор. В условиях высокой температуры и высокого давления происходят реакции образования золь-системы и реакции гелеобразования. Таким образом, простота в операциях синтеза и безкислотная технология является преимуществом третьего метода по сравнению с двумя вышеприведенными методами. Для бинарной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** время

перемешивания прекурсоров до образования золя 1 час. Реакции гелеобразования 24 часа при 150 °С. Общее время реакции до образования высушенного геля 49 часов.

В первой и третьей методике время сушки образовавшего геля 24 часа при 150 °С. Во второй методике время сушки образовавшего геля 6 часов при 150 °С. Во всех методиках время спекания 3 часа, однако, в первой и третьей методиках температура спекания 700 °С, но во второй методике температура спекания колеблется от 700 до 1000 °С. Таким образом, третья методика, хотя и более длительная, но безкислотная и наиболее простая в осуществлении, является оптимальной. Схемы трех процессов представлены на рисунке 3.1.

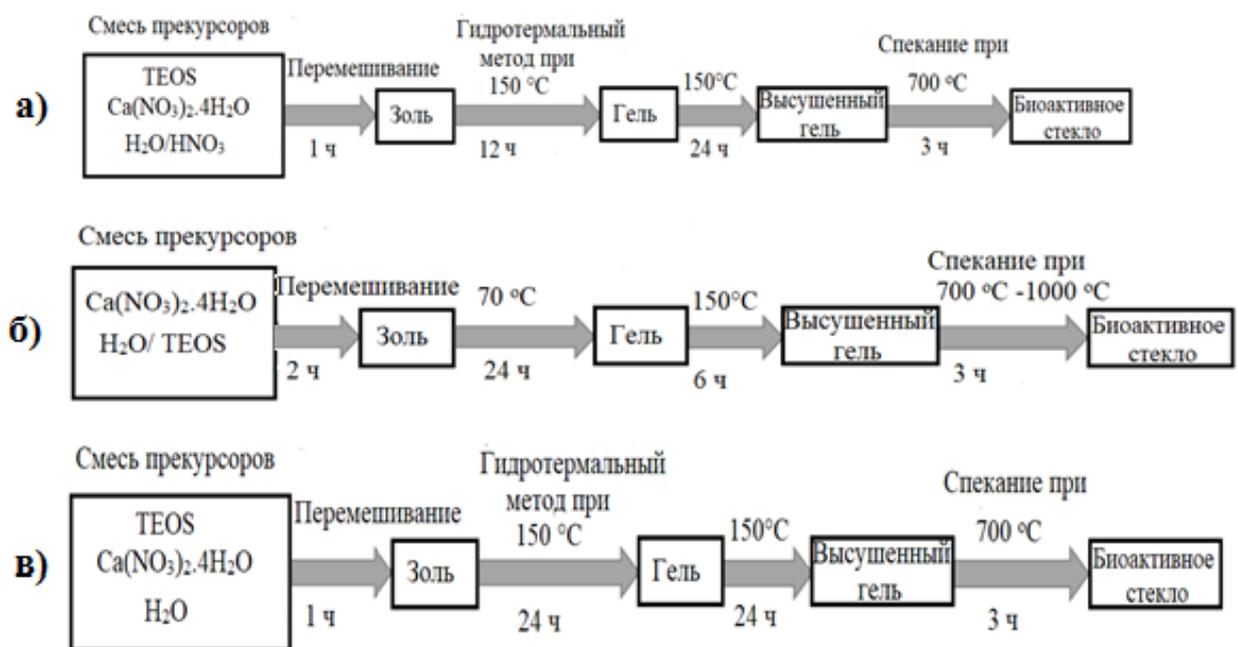


Рис. 3.1. Схемы синтезов системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO**:

- а) **1 методика** – гидротермальный золь-гель синтез; б) **2 методика** - некаталитический золь-гель синтез в горячей воде; в) **3 методика** - некаталитический гидротермальный золь-гель синтез

Схему образования системы в общем виде в соответствии с двумя основными стадиями процесса – образованием золя и геля, можно описать следующими химическими реакциями (3, 4):

- 1). Процесс грануляции золя  $\text{Si}(\text{OH})_4$ :  $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_4 + 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Si}(\text{OH})_4 + 4\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , (3);
- 2). Частицы золя  $\text{Si}(\text{OH})_4$  связываются вместе, образуя гель  $n(\text{SiO}_2)$ :  $n\text{Si}(\text{OH})_4 \rightarrow n(\text{SiO}_2) + 2n\text{H}_2\text{O}$ , (4)

Состав стеклообразной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** проанализирован разными методами, в частности методом рентгенофлуоресцентной (XRF) и энергодисперсионной (EDS) спектроскопии. Анализ состава образцов **70SiO<sub>2</sub>30CaO**, синтезированной согласно методикам 1-3 (табл. 1); показал незначительную разницу между теоретическими и экспериментальными значениями. Таким образом, все исходные реагенты полностью превратились в конечный продукт, что указывает на успешность предложенных синтетических методик. Незначительное отклонение объясняется аморфной структурой стеклообразной системы, что приводит к неравномерному распределению оксидов кальция и кремния.

Таблица 3.1

Состав образцов системы **70SiO<sub>2</sub> 30CaO**

Образец системы 70SiO <sub>2</sub> -0CaO (мол.%), синтезированный по	SiO <sub>2</sub> (теор.)	SiO <sub>2</sub> (практ.)	CaO (теор.)	CaO(практ.)
1 методика	70.00	73.6± 0.05	30.0	26.4± 0.09
2 методика	70.00	74.6± 0.05	30.0	25.4± 0.09
3 методика	70.00	73.6± 0.05	30.0	26.4± 0.09

Рассмотрим физико-химические характеристики стеклообразной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO**, синтезированной по методикам 1-3 [72, 75, 77].

### 3.1.1. Исследование стеклообразной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO**, синтезированной по методикам 1-3, методами ТГ/ДСК и рентгеновской дифракции (XRD)

Для стеклообразных систем одним из способов исследования являются методы ТГ/ДСК и XRD. Стеклообразные системы являются материалом с аморфными свойствами. Поэтому на дифрактограммах появляются широкие гладкие полосы (дифракционные гало). На рисунках 3.2-3.7 приведены ТГ/ДСК и дифрактограммы системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO**, синтезированной согласно методикам 1-3.

Из данных ТГ/ДСК-анализа высушенного геля, полученного по методике 1 [72], следует (рис. 3.2), что наблюдается два интервала потери массы в диапазонах 30–279 (эндопик при 155.6 °С) и 279–658 °С (эндопик при 492.6 °С): первый интервал связан с удалением молекул воды [76, 72], второй - с разложением нитрогрупп NO<sub>3</sub><sup>-</sup> [50]. Экзопик при 944.5 °С без потери массы связан с кристаллизацией фазы CaSiO<sub>3</sub> [50, 76].

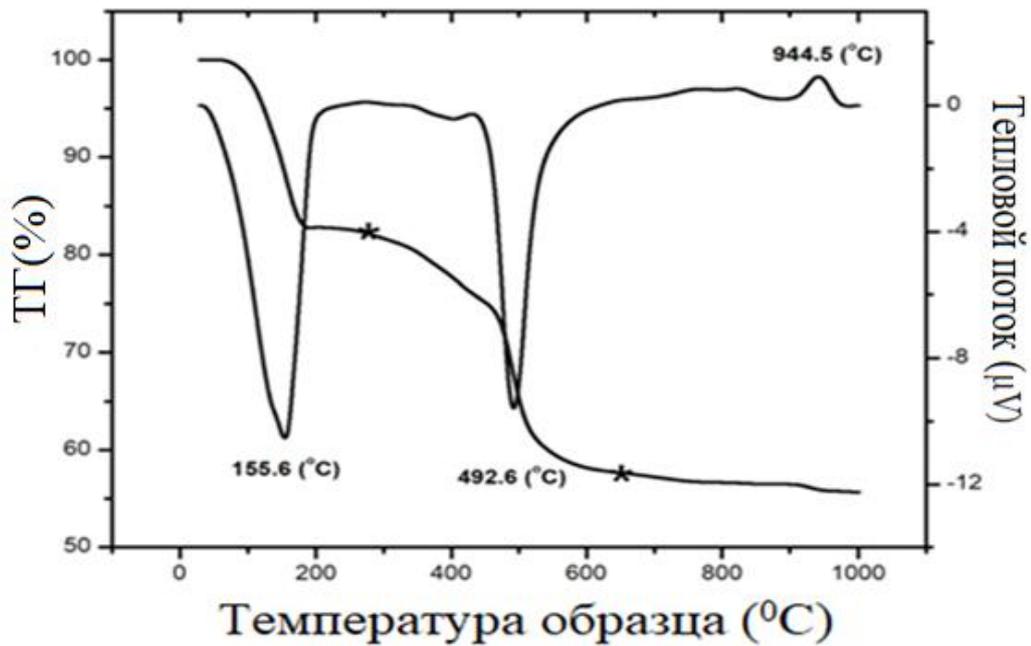


Рис. 3.2. ТГ/ДСК анализ системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** (1 методика)

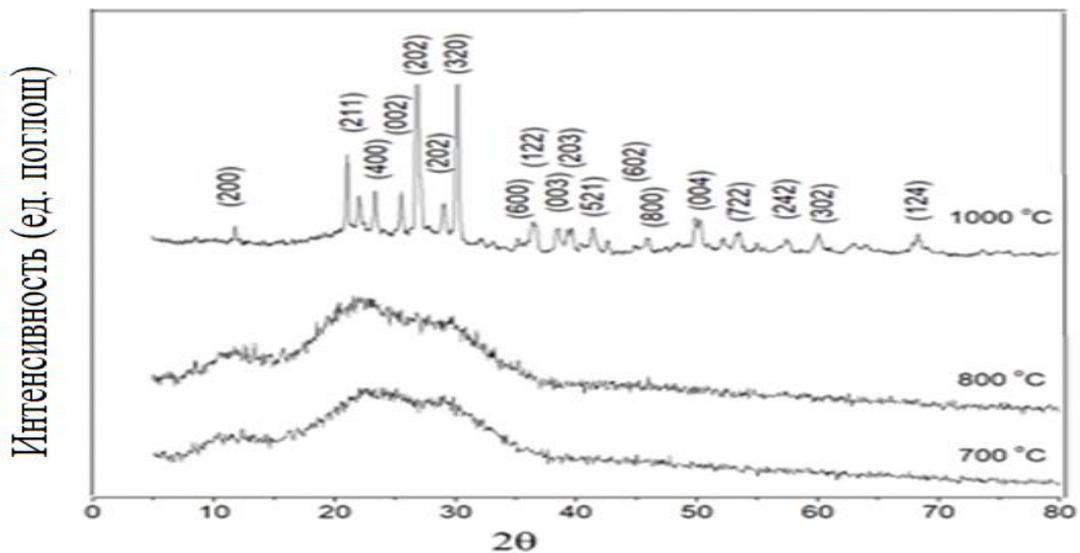


Рис. 3.3. Дифрактограммы системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** при 700, 800, 1000 °C (1 методика)

Таким образом, для получения системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** в виде аморфной фазы необходимая температура спекания высушенного геля 700 °C, при которой удаляются нитрогруппы. Дифрактограмма образца системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO**, полученной по 1 методике, (рис. 3.3), подтверждает кристаллизацию фазы CaSiO<sub>3</sub> при 1000 °C, что согласуется с анализом ТГ/ДСК, где фазовое превращение отмечено при 944.5 °C. При этом для образцов, нагретых до 700 или 800 °C наблюдаются лишь широкие дифракционные гало, характерные для аморфного материала [50, 76].

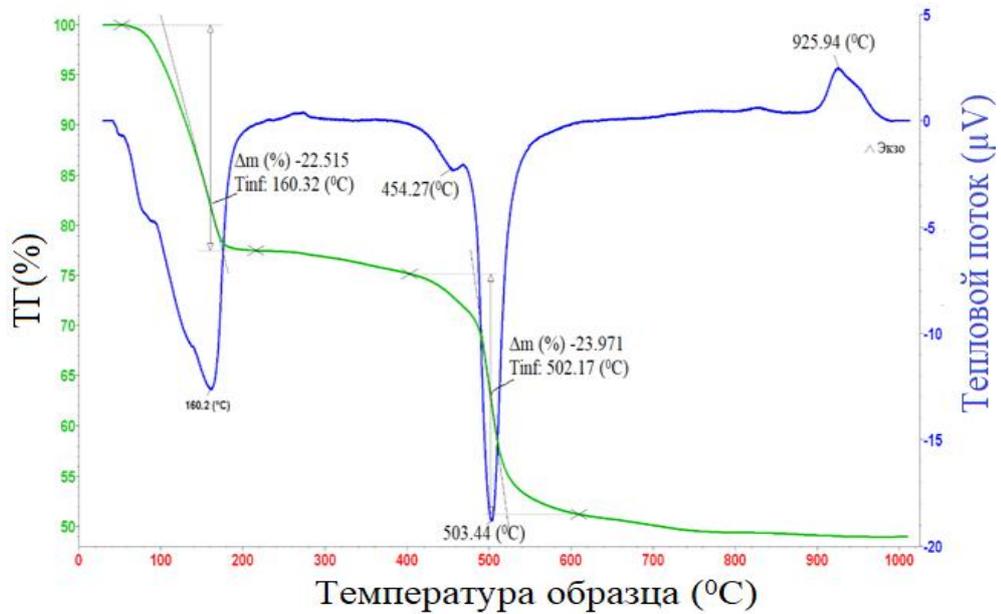


Рис. 3.4. ТГ/ДСК анализ системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$  (2 методика)

Из данных ТГ/ДСК-анализа высушенного геля, полученного по методике 2 [75], следует (рис. 3.4), что наблюдается два интервала потери массы в диапазонах 30–210 (эндопик при 160.2 °С) и 400–610 °С (эндопики при 454.27, 503.44 °С): первый интервал связан с удалением молекул воды, второй - с разложением нитрогрупп  $\text{NO}_3^-$ . Экзопик при 925.94 °С без потери массы связан с кристаллизацией фазы  $\text{CaSiO}_3$ . Таким образом, для получения системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$  в виде аморфной фазы необходимая температура спекания высушенного геля 700° С, при которой удаляются нитрогруппы.

Дифрактограмма образца системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$ , полученной по 2 методике, (рис. 3.5), подтверждает кристаллизацию фазы  $\text{CaSiO}_3$  при 1000°С, что согласуется с анализом ТГ/ДСК, где фазовое превращение отмечено при 925.94 °С. При этом для образцов, нагретых до 700 или 800°С наблюдаются лишь широкие дифракционные гало, характерные для аморфного материала.

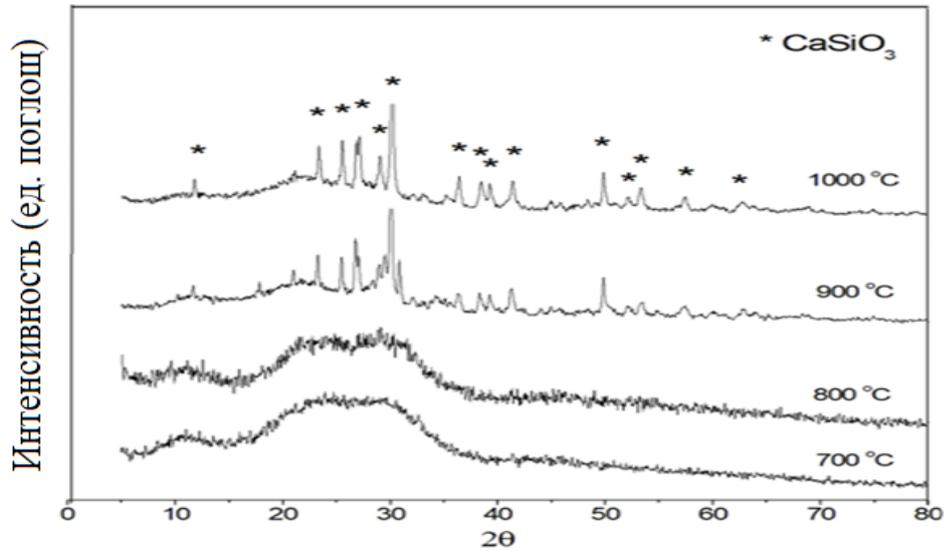


Рис. 3.5. Дифрактограммы системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$  при 700, 800, 1000 °C (2 методика)

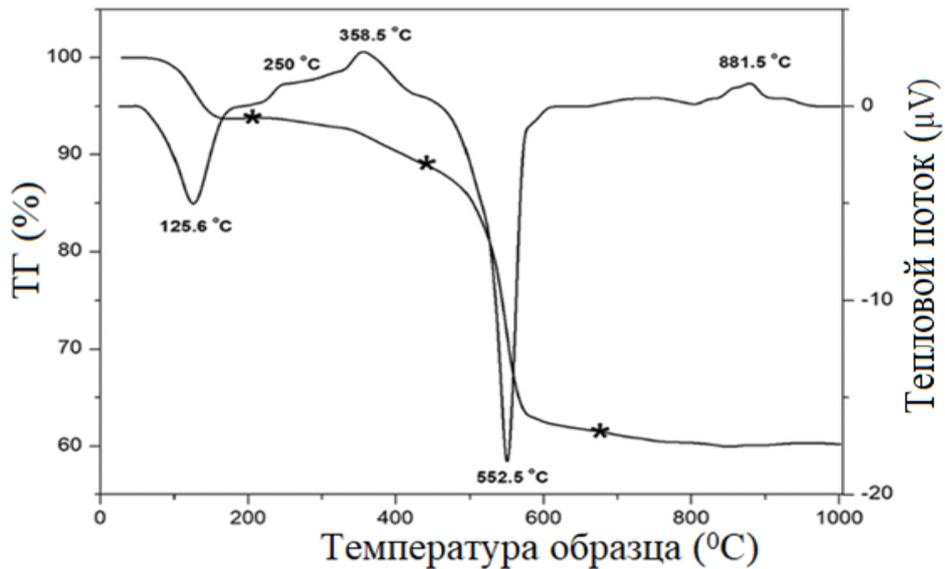


Рис. 3.6. ТГ/ДСК анализ системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$  (3 методика)

Из данных ТГ/ДСК-анализа высушенного геля, полученного по методике 3 [77], следует (рис. 3.6), что наблюдается три интервала потери массы: 50–200 °C (эндопик при 125.6 °C) связан с удалением воды [117]; 200–450 °C (эндопики при 250.00, 355.8 °C) связан с дегидратацией этанола за счет его остатков внутри высушенного геля [118]; эндопик при 552.5 °C для третьего интервала связан с разложением нитрогрупп [48]. Экзопик при 881.5 °C без потери массы связан с кристаллизацией фазы  $\text{CaSiO}_3$  [48].

Таким образом, для получения системы « $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ » в виде аморфной фазы необходимая температура спекания высушенного геля  $700^\circ\text{C}$ , при которой удаляются нитрогруппы.

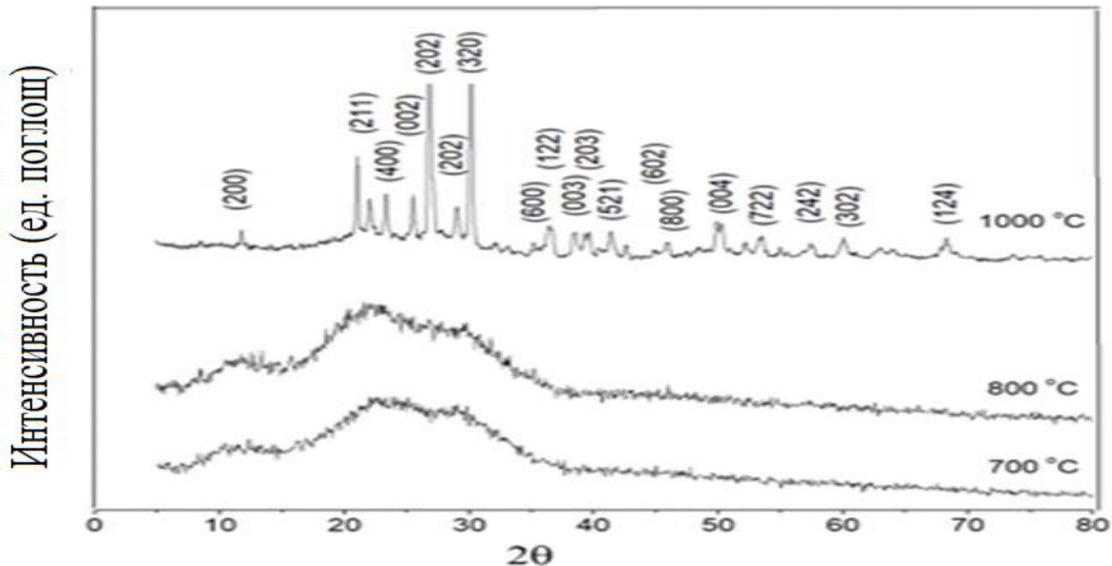


Рис. 3.7. Дифрактограммы системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  при 700, 800,  $1000^\circ\text{C}$  (3 методика)

На дифрактограмме образца системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , полученной по 3 методике, (рис. 3.7), при  $700^\circ\text{C}$  наблюдаются широкое дифракционное гало, характерное для соединений аморфной природы; при  $1000^\circ\text{C}$  наблюдается кристаллизация фазы  $\text{CaSiO}_3$ .

Вышеперечисленные результаты анализов ТГ/ДСК и дифрактограмм позволяют сделать вывод, что образцы системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной по методикам 1-3 аналогичны, сохраняя свои свойства. Кроме того, они аналогичны данным образца системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной традиционным золь-гель синтезом [72, 77, 75, 76, 48, 50].

### 3.1.2. Исследование морфологии поверхности и текстурных характеристик стеклообразной системы $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной по методикам 1-3

Исследование поверхности образцов системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной по методикам 1-3, с помощью методов ПЭ–СЭМ или ПЭМ позволяет выявить схожесть или различия в структурно-морфологических характеристиках.

Так, для системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной согласно методике 1, на изображениях ПЭ–СЭМ (рис. 3.8), наблюдаются четкие агрегаты, состоящие из мелких частиц, которые связаны друг с другом с образованием нейтральной структуры синтетического стекла. Согласно [112-113], иммобилизация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  на поверхности частиц кремнезема изменяет химический состав их поверхности, что приводит к агрегации частиц. Под действием гидротермальной реакции, ионы  $\text{Ca}^{2+}$  могут диффундировать и действовать как сшивающие агенты между частицами кремнезема, что приводит к образованию значительного количества агломерированных частиц.

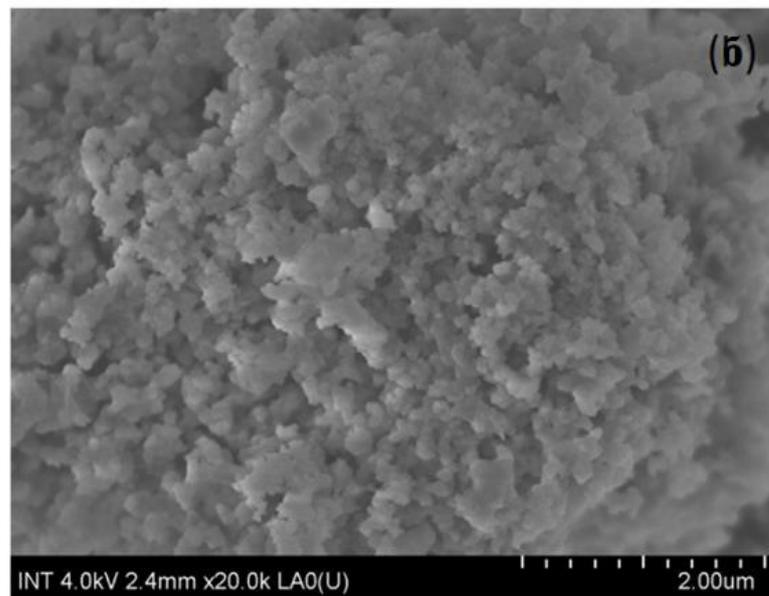


Рис. 3.8. Изображения ПЭ–СЭМ для системы  $70\text{SiO}_2\text{–}30\text{CaO}$  (1 методика)

Для системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной согласно методике 2, на изображениях ПЭМ (рис. 3.9) наблюдаются сферические частицы, размер которых находится в диапазоне 11–20 нм. Очевидно, частицы объединяются, чтобы сформировать нейтральную структуру синтетического стекла. Данное явление согласуется с исследованиями, проведенными в [89, 90].

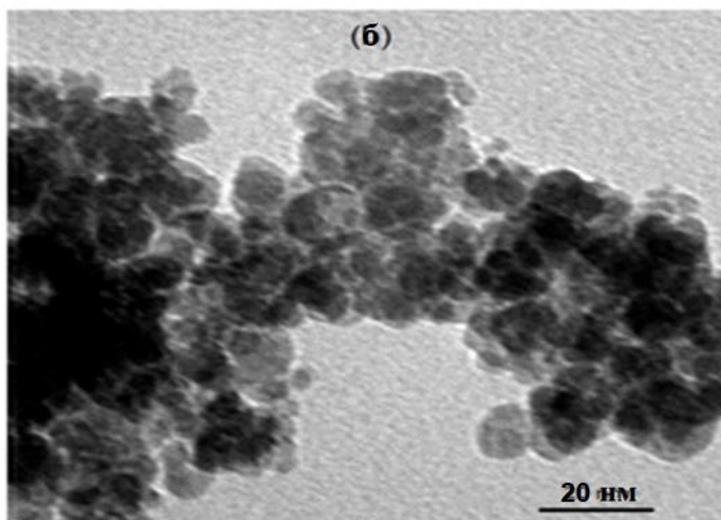


Рис. 3.9. Изображения ПЭМ для системы  $70\text{SiO}_2\text{-}30\text{CaO}$  (2 методика)

Для системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной согласно методике 3, изображение ПЭ-СЭМ показывает четкую агломерацию мелких частиц, образующих нейтральную структуру синтетического стекла (рис. 3.10а).

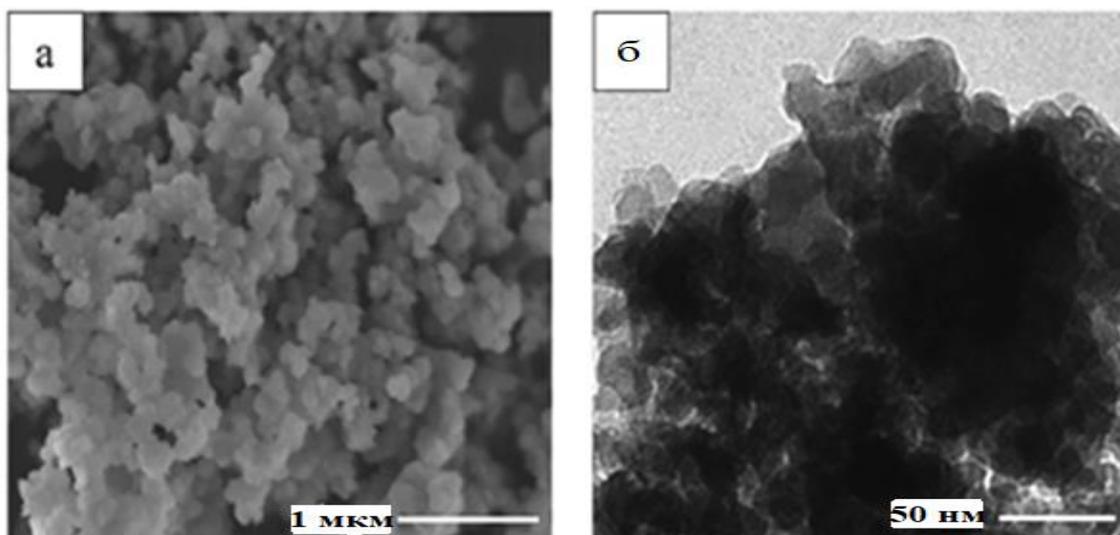


Рис. 3.10. Изображения ПЭ-СЭМ (а) и ПЭМ (б) для системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  (3 методика)

Согласно [112, 113], поглощение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  на поверхности частиц диоксида кремния изменяет химический состав поверхности, что приводит к агломерации частиц. Под действием гидротермальной реакции ионы  $\text{Ca}^{2+}$  могут разделяться и действовать как сшивающие агенты, создавая прочные стеклянные сетки между молекулами кремнезема, в результате чего образуются значительная агломерация частиц. На ПЭМ-

изображениях видны частицы практически сферической формы размером от 20 до 30 нм (рис. 3.10б).

Важными текстурными характеристиками являются для стеклообразных систем являются площадь удельной поверхности (**SSA**), объем (**PV**) и диаметр (**MD**) пор, которые получают методом Брунауэра - Эмметта – Теллера (**БЭТ**) при измерении низкотемпературной адсорбции/десорбции азота. Значения **SSA**, **PV**, **MD** выводятся из анализа плеча изотермы адсорбции и автоматически рассчитываются в системе прибора с использованием модели Barret - Joyner - Halenda (**ВЖН**).

Изотермы низкотемпературной адсорбции/ десорбции азота на образцах **70SiO<sub>2</sub>30CaO**, полученных по методикам 1-3 (рис. 3.11-3.13) имеют вид гистерезиса. Для всех трех образцов изотермы имеют петлю капиллярно-конденсационного гистерезиса, поэтому относятся к IV типу изотерм согласно классификации изотерм адсорбции Брунауэра и номенклатуре ИЮПАК и соответствуют физической сорбции, присущей типичным мезопористым материалам с диаметром пор 2–50 нм [109–111] (рис. 3.11-3.13)

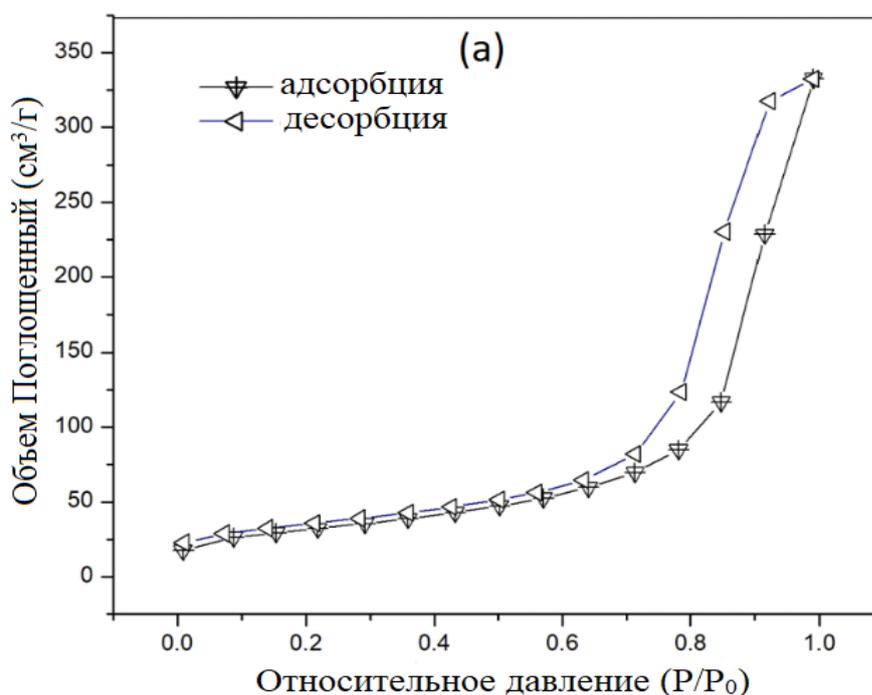


Рис. 3.11. Изотермы низкотемпературной адсорбции/ десорбции азота для системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO** (1 методика; нижняя ветвь адсорбции; верхняя ветвь десорбции)

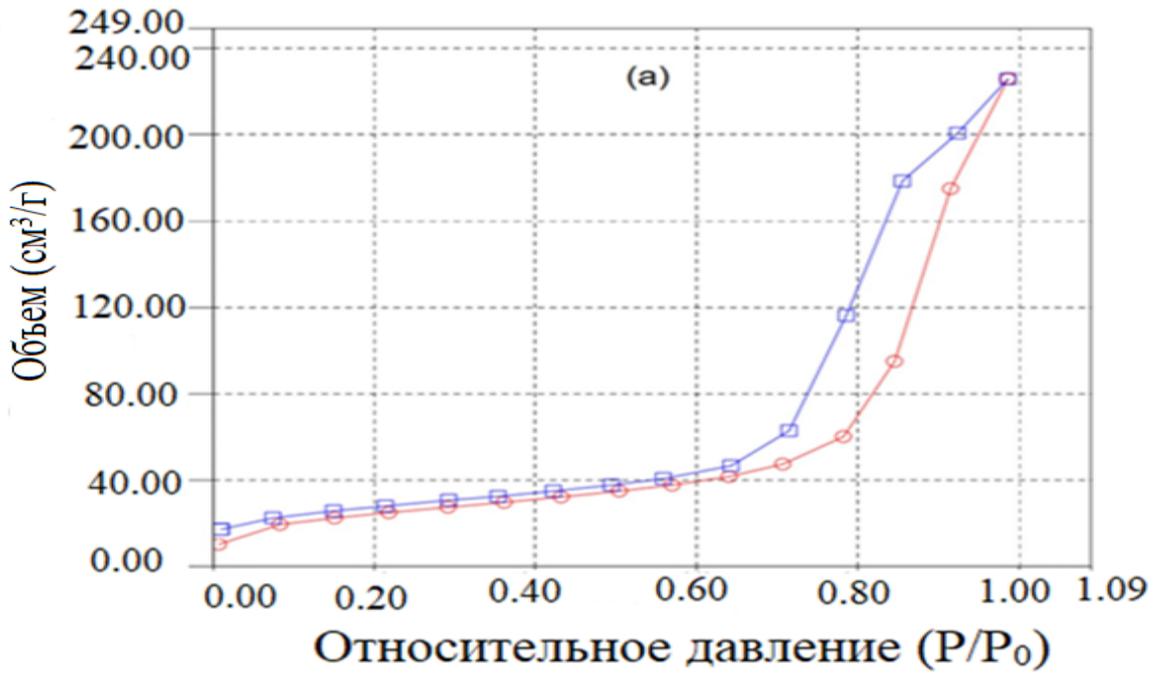


Рис. 3.12. Изотермы низкотемпературной адсорбции/ десорбции азота (а) для системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$  (2 методика; нижняя ветвь адсорбции; верхняя ветвь десорбции)

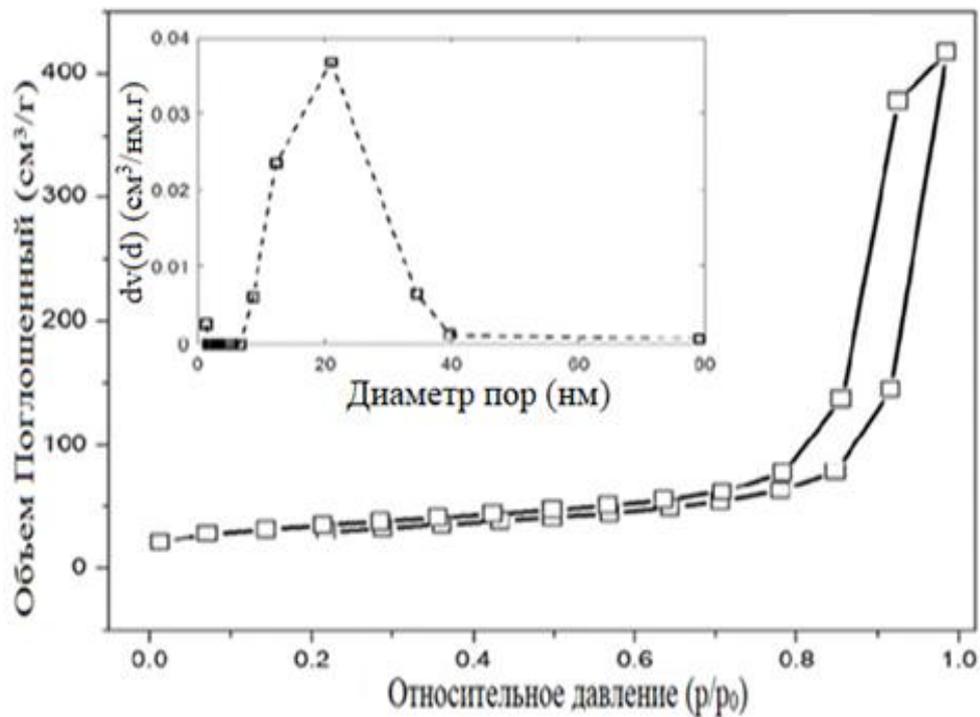


Рис. 3.13. Изотермы низкотемпературной адсорбции/ десорбции азота для системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$  (3 методика; нижняя ветвь адсорбции; верхняя ветвь десорбции)

Можно выделить следующее. Для всех образцов петля гистерезиса относится к типу H2, создаваемому сложной структурой пор, в которой играет роль эффект решетки синтетического стекла. Начало конденсации адсорбата также наблюдается в близких пределах: примерно при  $P/P_0 \sim 0.5 \div 0.6$ . Крутая ветвь десорбции может быть объяснена блокированием пор или смачиванием в узком диапазоне пор [110, 111].

В таблице 3.2 сравниваются текстурные характеристики образцов системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , полученных согласно методикам 1-3 и традиционным золь-гель методом.

Таблица 3.2

Текстурные характеристики образцов системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ 

$70\text{SiO}_2\text{30CaO}$	SSA ( $\text{м}^2/\text{г}$ )	PV ( $\text{см}^3/\text{г}$ )	MD (нм)
Традиционный золь-гель синтез [50, 76]	126.0	0.47	15.0
Гидротермальный золь-гель синтез [72]	140.4	0.67	20.9
Некаталитический золь-гель синтез в горячей воде [75]	150.13	0.37	11.84
Некаталитический гидротермальный золь-гель синтез [77]	140.4	0.67	20.9

Размер пор колеблется в пределах от 11.84 нм до 20.9 нм и отличается незначительно для всех трех образцов, полученных по методикам 1-3 и традиционным золь-гель методом. Усредненные значения **SSA**, **MD**, **PV** по трем новым методикам равны соответственно **143.64  $\text{м}^2/\text{г}$** , **17.88 нм**, **0.57  $\text{см}^3/\text{г}$**

Увеличение **SSA** наблюдается, если частицы имеют поры. Чем больше **MD** и **PV** у частиц, тем больше **SSA**. Высокое значение SSA для биостекол колеблется в пределах 50-400  $\text{м}^2/\text{г}$ <sup>1</sup>. Таким образом, системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированные согласно методикам 1-3, имеют более высокие значения **SSA**, чем система  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированная традиционным золь-гель методом, однако все они укладываются в норму. В данном случае преимущество заключается в использовании методик с безкислотной (зеленой) технологией с упрощенными операциями синтеза или сокращением времени синтеза.

<sup>1</sup> Патент RU2251405C2, 2001.

### 3.1.3. Исследование биоактивности стеклообразной системы $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной по методикам 1-3

Для доказательства биоактивности стеклообразной системы, ее замачивают в так называемой симулированной биологической жидкости **SBF**. У биоактивной стеклообразной системы нарастает слой гидроксиапатита (аналог костной ткани). Далее опять систему характеризуют с помощью набора физико-химических методов.

**Оценка биологической активности системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной по методике 1.** Для оценки биологической активности исследованы дифрактограммы образцов системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  после погружения в **SBF** на 1, 2 и 7 дни, а также изображения ПЭ–СЭМ этих образцов, представленные на рисунках 3.14 и 3.15.

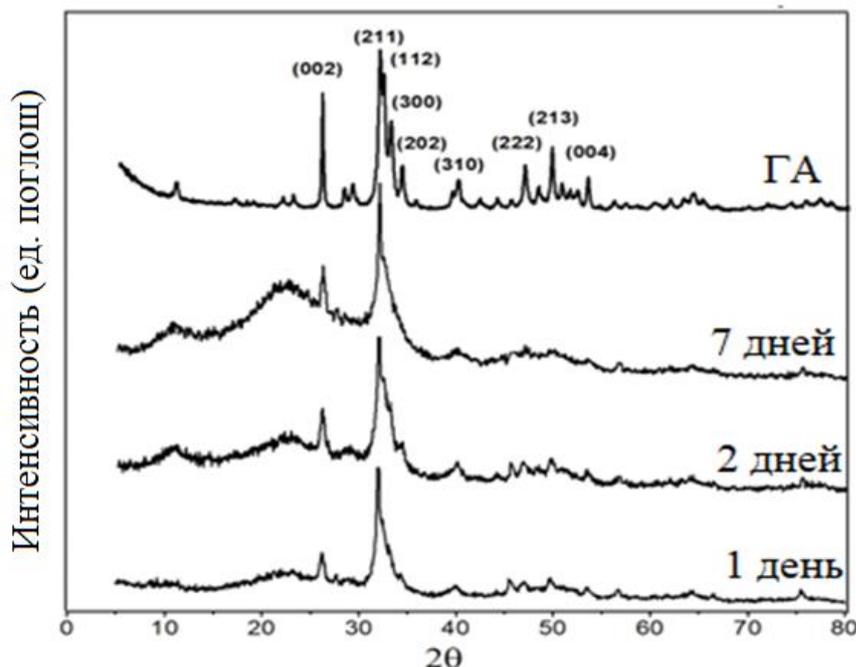


Рис. 3.14. Дифрактограммы образцов системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  после погружения в **SBF** на 1, 2, 7 дней

На дифрактограммах (рис. 3.14) системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  после погружения в **SBF** на 1, 2 и 7 дни наблюдается наличие двух пиков **ГА** при  $2\theta = 26^\circ$  (002) и  $32^\circ$  (211), что указывает на биоактивность синтезированной системы.

Данный результат сравнивался с образцом до погружения, который представлен ранее на рис. 3.3. Кроме того, результаты исследований системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  аналогичны результатам исследований подобной системы, но синтезированной традиционным золь-гель методом [50,76].

На рис. 3.15 показаны изображения ПЭ-СЭМ, полученные в разные дни выдержки системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  в SBF. Образование нового слоя ГА определяется по новому покрытию кристаллического слоя на поверхности стеклообразного образца после погружения по сравнению с образцом до погружения, который представлен ранее на рисунке 3.8.

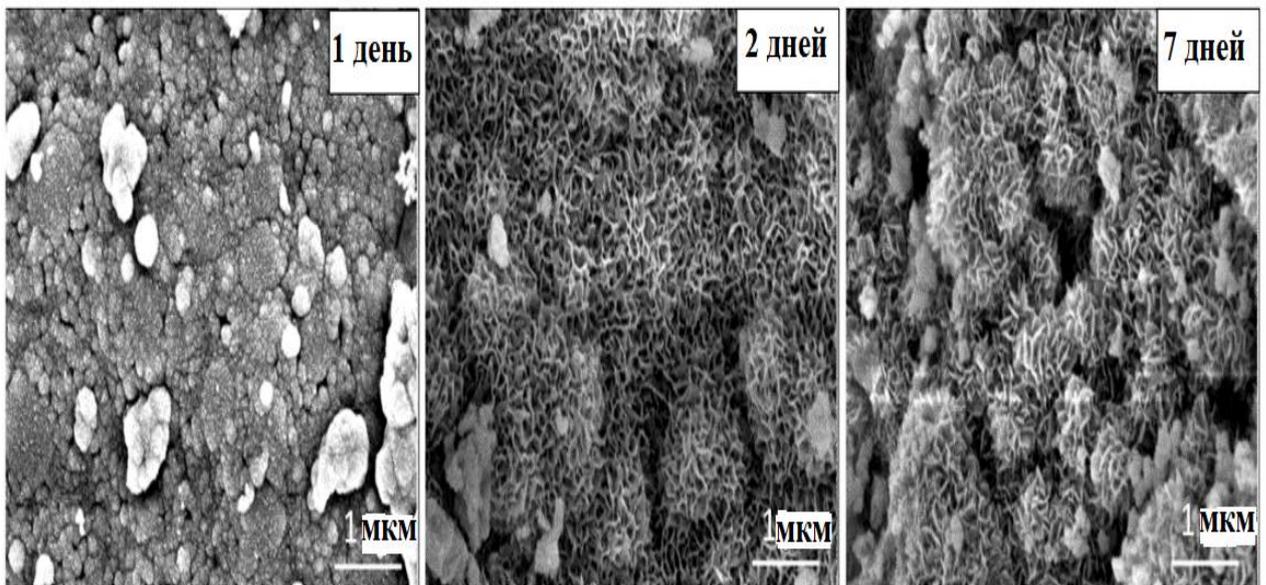
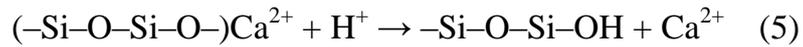


Рис. 3.15. ПЭ-СЭМ изображения образцов системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  после погружения в SBF на 1, 2, 7 дней

Разложение образца системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  в растворе SBF. В случае погружения образца в раствор SBF в составе раствора наблюдаются ионные изменения, связанные с поверхностной реакцией между образцом и раствором SBF [42, 114]. Концентрации ионов в растворе SBF как функции времени погружения, показаны ниже на рисунке 3.16. Значительное увеличение значения pH наблюдается в течение первых семи дней погружения, что соответствует обмену ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из образца и гидратированных ионов  $\text{H}^+$  из раствора SBF следующим образом (реакция 5):



Расход гидратированных ионов  $\text{H}^+$  в реакции (5) приводит к увеличению значения рН. После этого значение рН становится практически постоянным в связи с окончанием реакции (5).

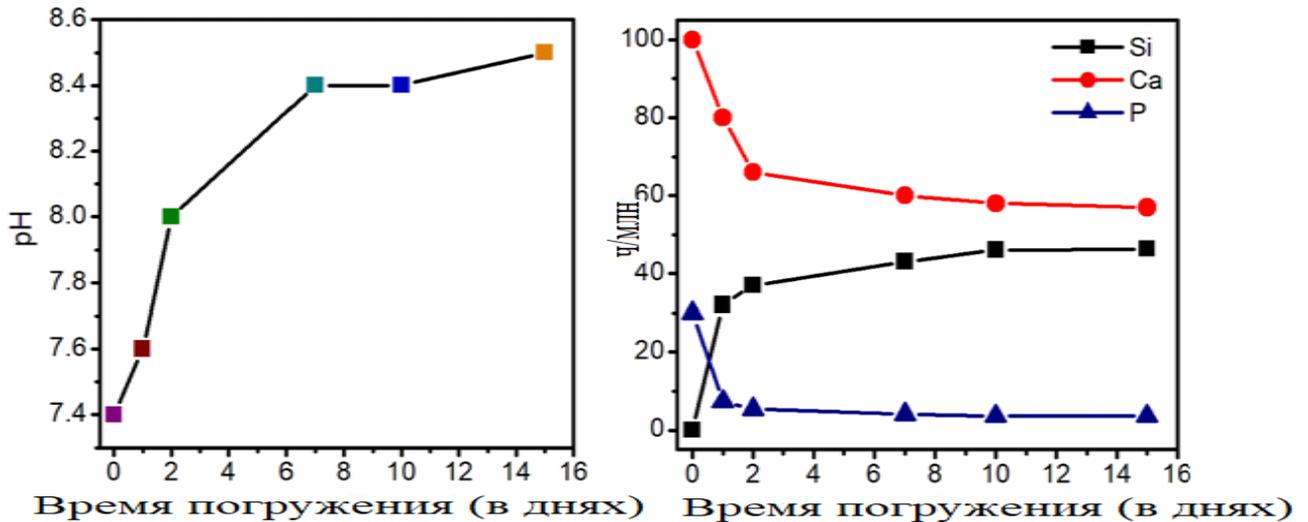


Рис. 3.16. Ионная концентрация раствора **SBF** в эксперименте «в пробирке»

Кремний Si высвобождается за счет растворения кристаллической решетки стекла в растворе **SBF**, происходящим при разрыве ковалентных связей  $-\text{Si}-\text{O}-\text{Si}-\text{OH}$  по реакции (6):



Концентрация ионов Si резко увеличивалась в течение двух дней с момента погружения и затем в течение пяти дней менее значительно, во время которых происходила полимеризация кремниевой кислоты  $\text{Si}(\text{OH})_4$  с образованием слоя кремнезема  $\text{SiO}_2$  на поверхности образца.

Наличие Ca и P в растворе SBF объясняется двумя источниками. Первый — это компоненты кальция Ca и фосфора P, имеющиеся в исходном растворе. Второй — некоторые количества кальция Ca и фосфора P, высвобождаемые в результате реакции биостекла с раствором SBF. После реакции (6) концентрация Ca в растворе SBF увеличилась. Однако, в составе биостекла количество ионов Ca значительно уменьшилось в течение всего периода замачивания. Аналогичное наблюдение сделано и для ионов фосфора P. Уменьшение в составе содержания Ca и P связано с их расходом

на осаждение слоя ГА на поверхности образца. Очевидное потребление Са и Р в течение первых двух дней погружения в SBF подтвердило высокую биоактивность синтетического биоактивного стекла. После 2 дней замачивания концентрация Са и Р была почти стабильной, а значение рН увеличилось. Это явление можно объяснить непрерывным разложением биостекла в соответствии с реакцией (5), а также ассоциацией компонентов Са и Р с образованием слоя ГА на поверхности образца стекла. Полученные результаты согласуются с приведенной выше дифрактограммой, в которой слой ГА образуется после 1 и 2 дней замачивания.

**Оценка биологической активности системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной по методике 2.** Для оценки биологической активности исследованы дифрактограммы образцов системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  после погружения в SBF на 1, 2 и 7 дни, а также изображения ПЭ–СЭМ этих образцов, представленные на рисунках 3.17 и 3.18.

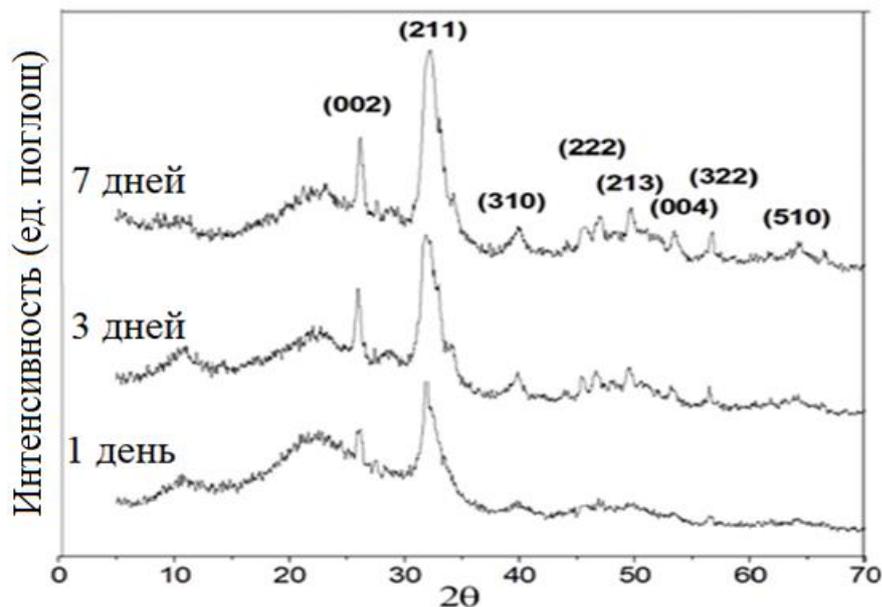


Рис. 3.17. Дифрактограммы образцов системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  после погружения в SBF на 1, 2 и 7 дней

Из рисунка 3.17 следует, что после замачивания образца в течение 1 дня в растворе SBF на дифрактограмме появляется два пика фазы ГА около  $2\theta = 26^\circ$  (002) и  $32^\circ$  (211) при его нагревании. С увеличением времени замачивания эти два пика становятся более резкими по форме и интенсивности. После семи дней также наблюдается появление новых пиков на дифрактограмме при  $2\theta = 40^\circ$  (310),  $48^\circ$  (222),

50° (213), 54° (004), 56° (322), 65° (510). Образование ГА после теста «*in vitro*» оценивали путем сравнения дифрактограммы образцов с дифрактограммой для стандартного ГА (файл JCPDS. № 09432) [115–116]. Приведенные результаты исследований подтверждают биоактивность синтезированной стеклообразной системы.

На рис. 3.18 представлены изображения ПЭ-СЭМ в разные дни выдержки в SBF.

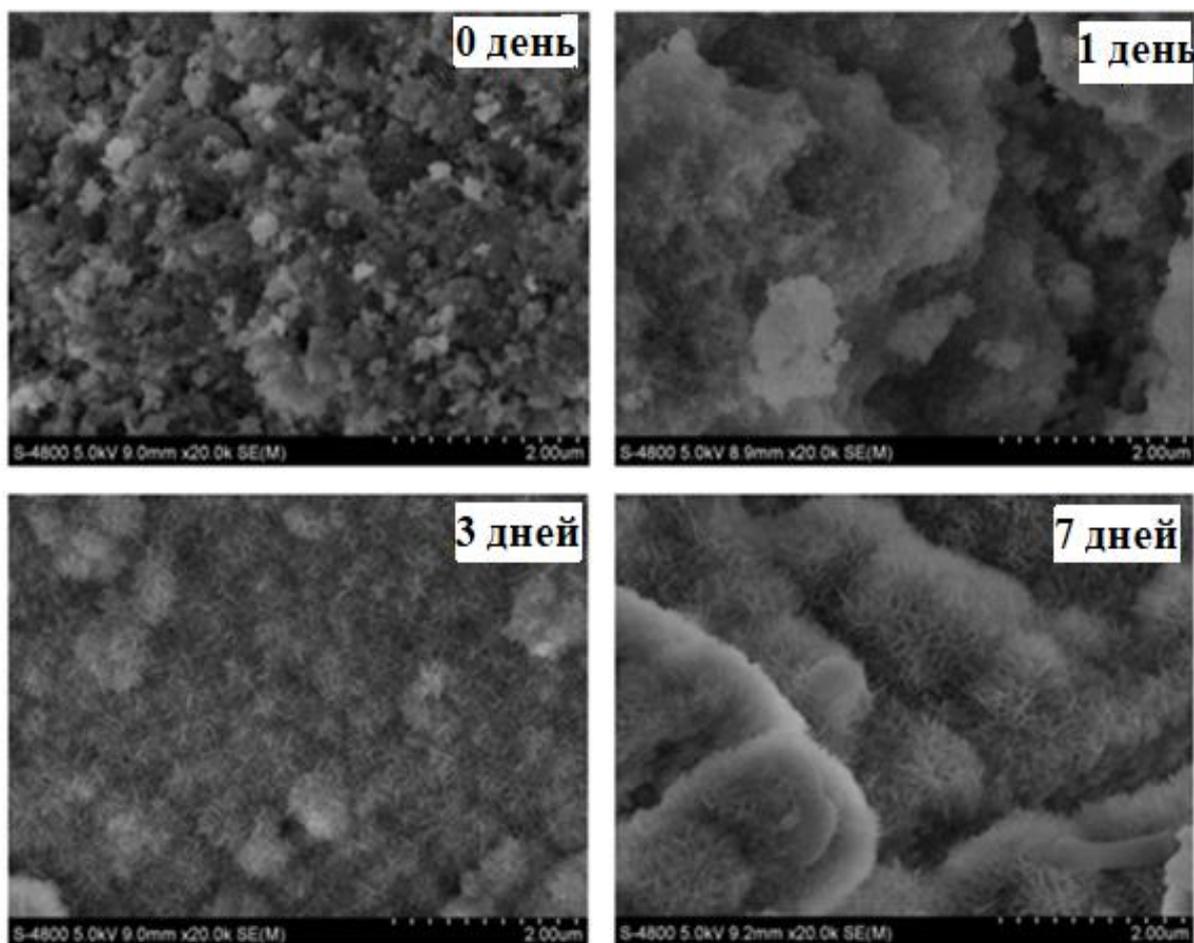


Рис. 3.18. ПЭ-СЭМ изображения образцов системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$  после погружения в SBF

Биоминерализация подтверждена формированием новых кристаллов ГА, которые покрывают поверхность образцов после погружения при сравнении с исходным образцом биостекла. Кристаллы ГА росли постепенно в зависимости от времени погружения.

Через 7 дней слой ГА становится отчетливо ровным и полностью покрывает поверхность биостекла (рис. 3.18).

Подтверждением образования слоя ГА на образцах, погруженных в раствор SBF на 7 дней, являются также данные анализа EDS (рис. 3.19).

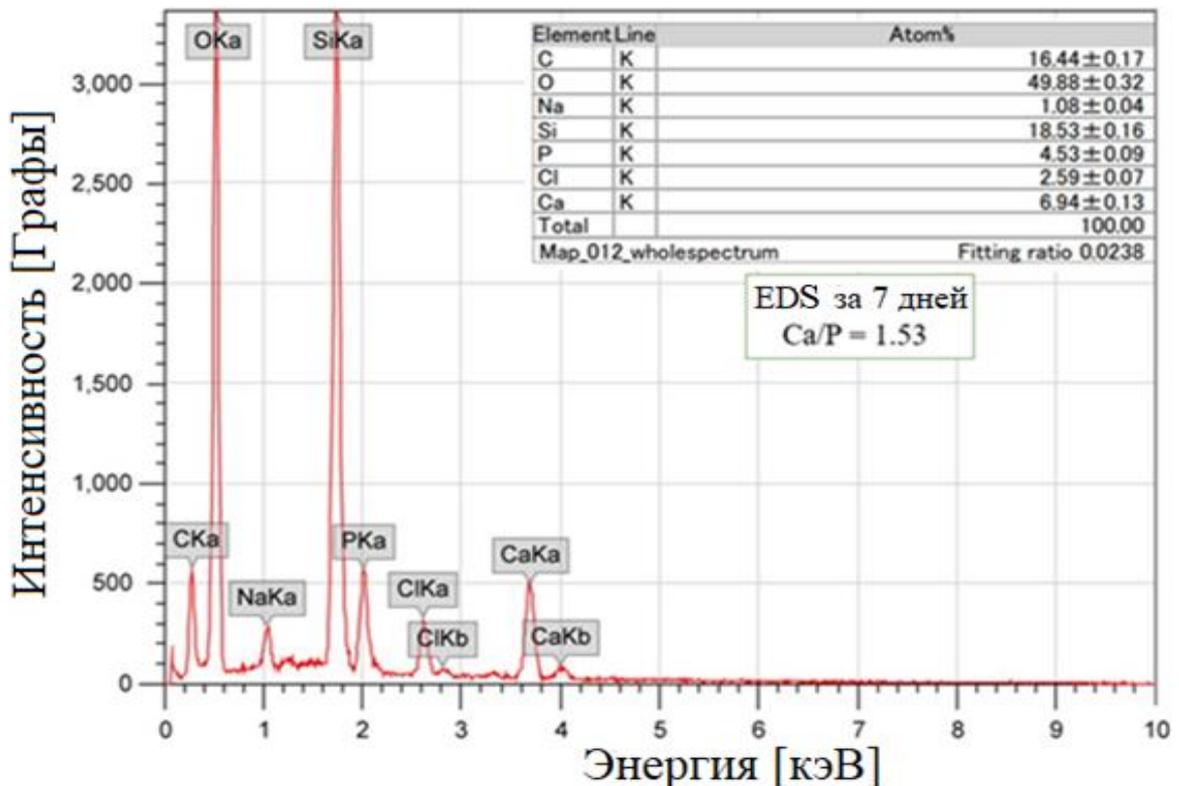


Рис. 3.19. EDS-анализ образцов системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$  после погружения в моделируемую жидкость тела (SBF)

Мольное отношение Ca/P равно 1.53, что достаточно близко к теоретическому значению для ГА (1.67). Кристаллизация Ca/P может продолжаться с образованием кристаллического слоя ГА.

**Оценка биологической активности системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$ , синтезированной по методике 3.** Согласно рисунку 3.20а минерализация подтверждается двумя четко выраженными пиками ГА, обнаруженными при  $2\theta = 26^\circ$  (002) и  $32^\circ$  (211). Это наблюдение аналогично исследованию [48, 114].

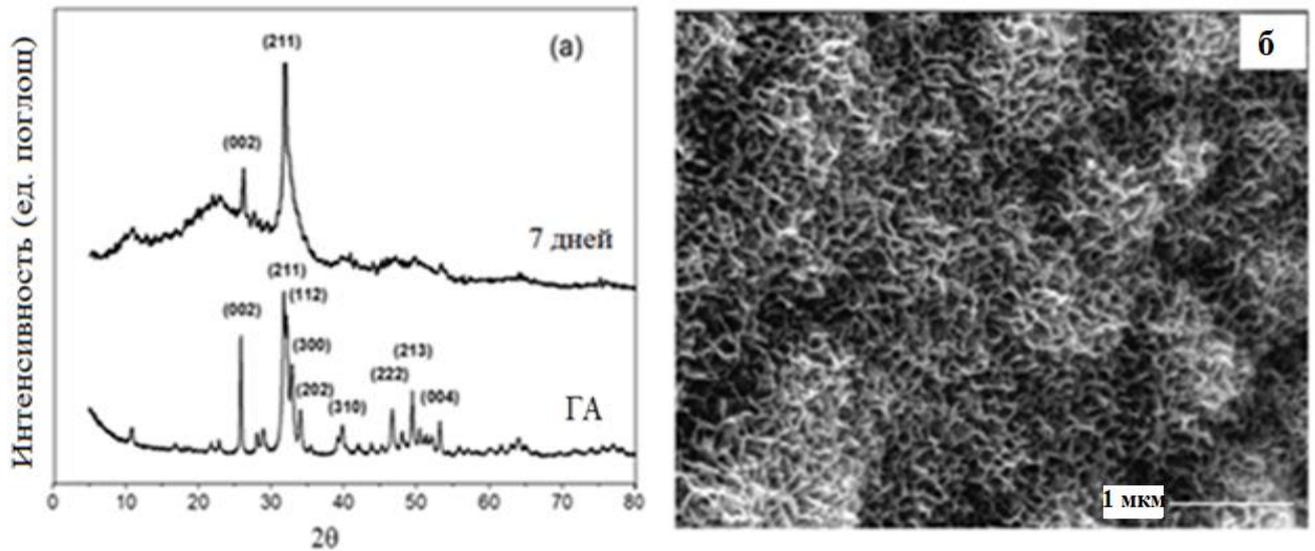


Рис. 3.20. Дифрактограмма (а) и ПЭ–СЭМ изображение (б) системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$  после 7 дней выдерживания в SBF

Анализ ПЭ–СЭМ изображения (рис. 3.20б) показал, что на поверхности образца наблюдается свежий слой покрытия с образованием ГА после погружения в SBF на 7 дней по сравнению с образцом до погружения (рис. 3.10).

### Выводы по параграфу 3.1.

Впервые синтез бинарной системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$  осуществлен по трем новым методикам, разработанным с использованием золь-гель и гидротермального методов: гидротермальный золь-гель синтез, некаталитический золь-гель синтез в горячей воде, некаталитический гидротермальный золь-гель синтез. Для методики гидротермального золь-гель синтеза преимущество заключается в сокращении времени гелеобразования, но при этом используется кислотный катализатор (азотная кислота). В методиках некаталитического золь-гель синтеза в горячей воде и некаталитическом гидротермальном золь-гель синтезе реализуется принцип «зеленой химии» и кислота не используется. Некаталитический золь-гель синтез в горячей воде позволяет значительно сократить время синтеза. Преимуществом некаталитического гидротермального золь-гель синтеза является значительное упрощение методики выполнения. Упрощение состава способствует более равномерному распределению компонентов в аморфной системе. Все образцы системы  $70\text{SiO}_2/30\text{CaO}$ , синтезированной по методикам 1-3

сохраняют аморфную природу и аналогичны по фазовому составу. Температура спекания порошка для получения синтетического стекла 700°C.

При этом в зависимости от методики получения и, следовательно, *от условий синтеза*, текстурно-морфологические показатели имеют лишь незначительные различия. Разброс в значениях незначителен и составляет: **MD** - на 5–10 нм, **PV** - на 0.17–0.27 см<sup>3</sup>/г, **SSA** - на 10–24 м<sup>2</sup>/г. Все образцы системы **70SiO<sub>2</sub>–30CaO**, синтезированные согласно методикам 1-3, имеют значения **SSA** выше, чем система **70SiO<sub>2</sub>–30CaO**, синтезированная традиционным золь-гель методом, но незначительно, и все они укладываются в норму для **SSA** биостекол (50-400 м<sup>2</sup>/г).

### **3.2. Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности стеклообразной системы s-, p-элементов 58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> синтезированной некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом**

Недостатком трехкомпонентной системы является менее равномерное распределение компонентов аморфной природы. Кроме того экспериментами показано [50], что фосфорный компонент для **БС** может быть не требуется, поскольку развитая апатитоподобная поверхность забирает фосфор из **SBF** или из физиологической жидкости.

Однако фосфор является важным компонентом костной ткани. Поэтому методика *некаталитического гидротермального золь-гель синтеза* как более прогрессивная и простая в исполнении опробована на трехкомпонентной системе **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (мас.%) [78]. Методика использовалась с учетом подбора условий. Система **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** [78] выбрана вследствие того, что ранее она была синтезирована *традиционным золь-гель методом* [44, 57, 79, 80]. И для нее изучены текстурно-морфологические показатели, которые мы могли бы сравнить с текстурно-морфологическими показателями системы, синтезированной нами некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом.

Краткая схема процесса изображена на рис. 3.21.

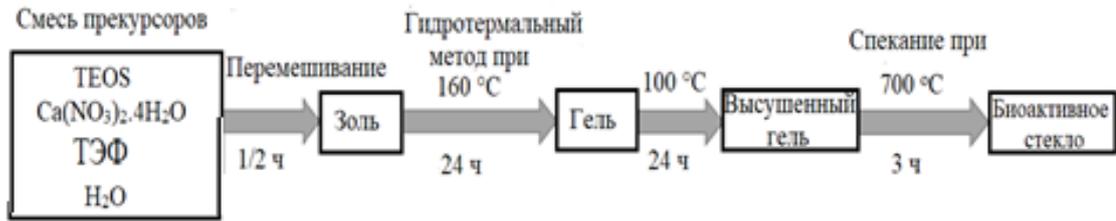


Рис. 3.21. Схема получения системы  $58\text{SiO}_2\cdot 33\text{CaO}\cdot 9\text{P}_2\text{O}_5$  некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом

Рассмотрим физико-химические характеристики стеклообразной системы  $58\text{SiO}_2\cdot 33\text{CaO}\cdot 9\text{P}_2\text{O}_5$ , синтезированной по методике 3 с учетом подбора условий [78].

**Методы ТГ/ДСК, рентгеновской дифракции (XRD) и ИК спектроскопии (FTIR).**

Исследования системы  $58\text{SiO}_2\cdot 33\text{CaO}\cdot 9\text{P}_2\text{O}_5$  методом ТГ/ДСК представлены на рисунке 3.22. На кривой ТГ наблюдается три интервала в диапазоне температур 28–210 °С, 210–405 °С и 405–670 °С, связанные с уменьшения массы образца.

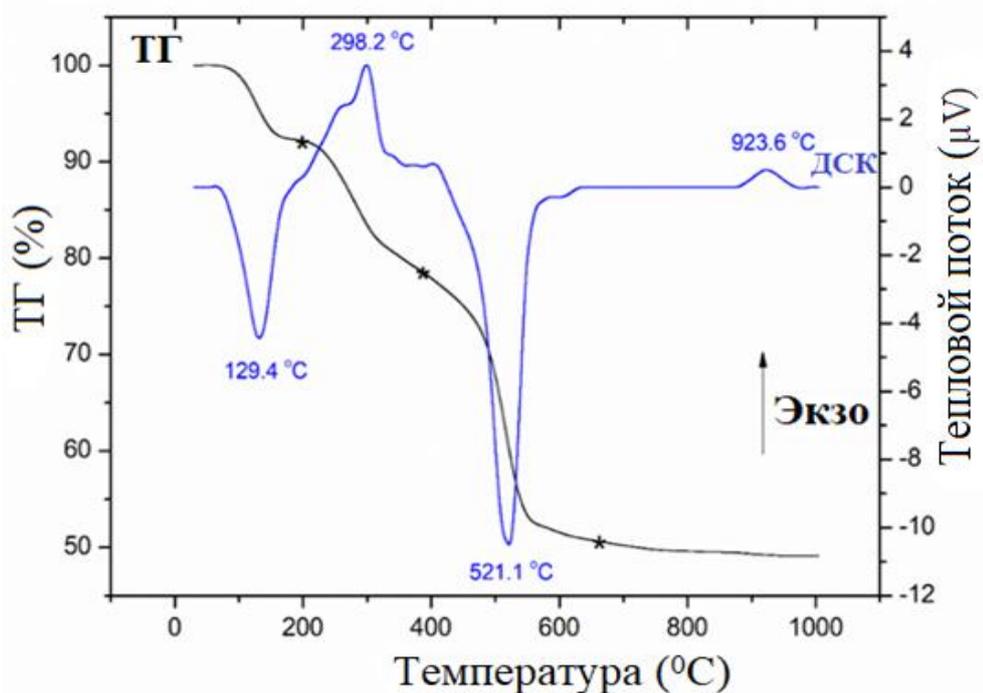


Рис. 3.22. ТГ/ ДСК анализ образца системы  $58\text{SiO}_2\cdot 33\text{CaO}\cdot 9\text{P}_2\text{O}_5$

Первичное снижение массы в диапазоне 28–210 °С соответствует эндотермическому пику при 129.4 °С на кривой ДСК, который объясняется удалением

физически адсорбированной воды [77, 115-117]. В диапазоне 210–405 °С (экзопик при 298.2 °С) наблюдается выделение химически адсорбированной воды [118].

В диапазоне 405–670 °С (эндопик при 521.1 °С), наблюдается термическое разложение нитрогрупп ( $\text{NO}_3^-$ ), которые образуются из нитратов солей, используемых в качестве предшественников оксидов [48,119]. Экзопик при 923.6°С, не связанный с потерей массы, объясняется формированием фазы  $\text{CaSiO}_3$  согласно [77, 82]. При температурах выше 670 °С наблюдаются процессы, не связанные с потерей массы. Поэтому для того, чтобы удалить воду  $\text{H}_2\text{O}$  и нитрат-ионы  $\text{NO}_3^-$  в образцах, подходящая температура для спекания ~ 700 °С.

На рис. 3.23 представлены дифрактограммы образцов стекла системы  $58\text{SiO}_2\cdot 33\text{CaO}\cdot 9\text{P}_2\text{O}_5$  до и после выдерживания «in vitro» в растворе **SBF**. Без выдерживания в растворе **SBF** на дифрактограмме наблюдается широкое дифракционное гало с центром  $\sim 2\theta = 23^\circ$ . Подобный вид дифрактограмм характерен для соединений аморфной природы.

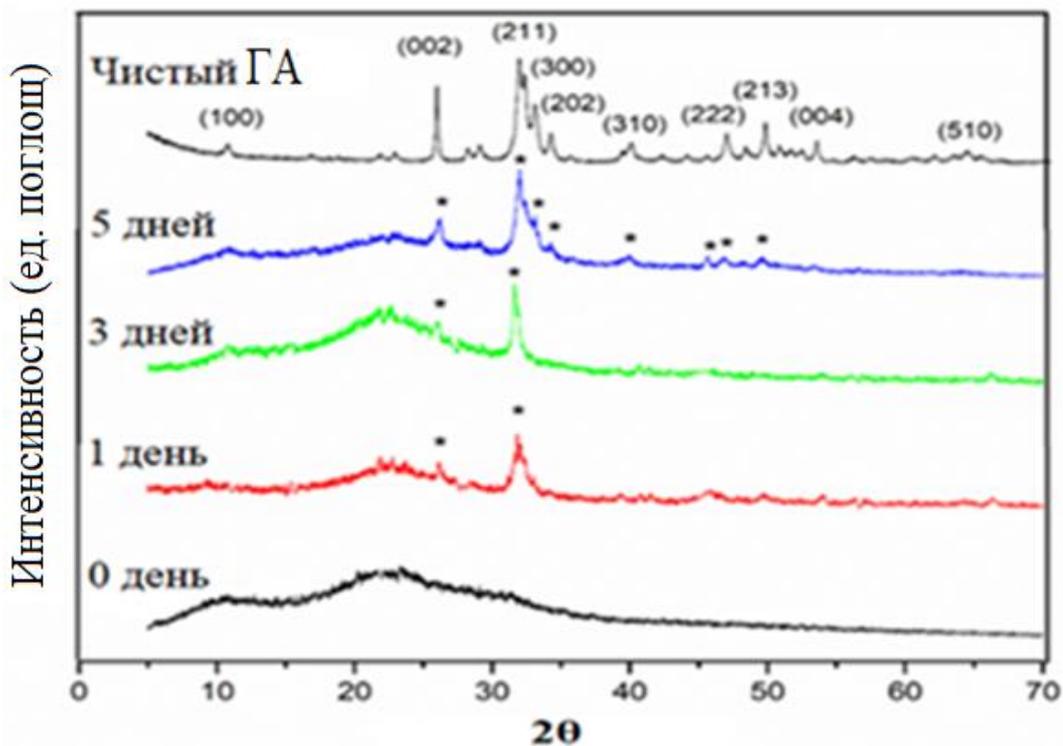


Рис. 3.23. Дифрактограмма образца системы  $58\text{SiO}_2\cdot 33\text{CaO}\cdot 9\text{P}_2\text{O}_5$  до и после экспериментов *in vitro* в SBF

Результаты исследования методом **XRD** подтверждает успешный синтез некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом системы **58SiO<sub>2</sub>33CaO 9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**.

После первого дня пребывания в растворе **SBF** на дифрактограмме образца наблюдается два четких и определенных пика при  $2\theta = 26^\circ$  (002) и  $32^\circ$  (211), которые были отнесены к фазе кристаллического **ГА** в соответствии с файлом JCPDS. № 90432. По мере увеличения времени присутствия в **SBF** эти два пика становятся более резкими и интенсивными. Через 5 дней, отчетливо проявились наиболее репрезентативные линии фазы **ГА**, демонстрирующие биоактивность системы **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**, синтезированной некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом.

На рисунке 3.24 представлены ИК спектры (FTIR-спектры) системы **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** до и после экспериментов «*in vitro*» в растворе **SBF**.

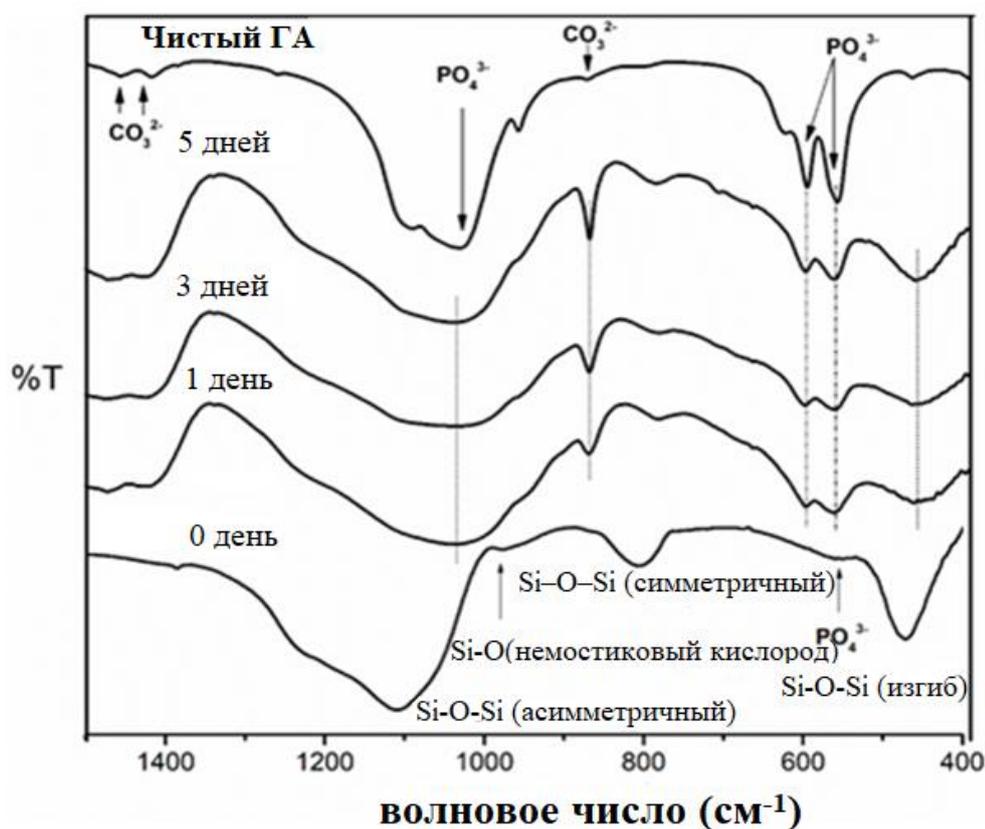


Рис. 3.24. ИК-спектры образца системы **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** до и после экспериментов в **SBF in vitro**

В ИК спектрах наблюдаются характерные полосы поглощения для сетки кварцевого стекла. Полоса при  $1104\text{ см}^{-1}$  относится валентному асимметричному колебанию связей Si-O-Si ( $\nu_{AS}$ ); полоса при  $803\text{ см}^{-1}$  соответствует валентному

симметричному колебанию связей Si–O–Si ( $\nu_s$ ) [120]. Полоса, наблюдаемая при  $470\text{ см}^{-1}$ , характерна для деформационных (изгибных) колебаний связей Si–O–Si ( $\delta$ ) [37]. Слабая полоса при  $977\text{ см}^{-1}$  относится к валентным колебаниям связей Si–O немостикового кислорода ( $\nu$ ) [121]. Вследствие низкого содержания  $\text{P}_2\text{O}_5$  только слабая полоса при  $554\text{ см}^{-1}$  связана с модой растяжения связей в тетрафосфат-ионе ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) [122–123].

После экспериментов *in vitro* в **SBF** в течение 1, 3, 5 дней спектральные характеристики образцов изменялись благодаря химическим взаимодействиям между образцами и физиологической средой.

Полоса  $\nu_{\text{AS}}(\text{Si–O–Si}) \sim 1104\text{ см}^{-1}$  (асимметричный Si–O–Si) смещается на  $74\text{ см}^{-1}$  и наблюдается  $\sim 1030\text{ см}^{-1}$ . Полоса  $\nu_s(\text{Si–O–Si}) \sim 803\text{ см}^{-1}$  (Si–O–Si, симметричная) смещается на  $66\text{ см}^{-1}$  и наблюдается  $\sim 869\text{ см}^{-1}$ . Полоса  $\sim 470\text{ см}^{-1}$ , характерная для изгибных колебаний связей Si–O–Si (изгиб Si–O–Si) смещается на  $10\text{ см}^{-1}$  и наблюдается  $\sim 460\text{ см}^{-1}$ . Полоса, отнесенная к  $\nu(\text{Si–O}) \sim 977\text{ см}^{-1}$  (Si–O немостиковый кислород), в спектре продуктов исчезает. Таким образом, данные ИК-спектроскопии указывают на растворение стеклообразной сетки при выдерживании образцов в **SBF** и затем повторную полимеризацию  $-\text{Si}(\text{OH})_4$  групп, для того, чтобы в поверхностном слое биостекла увеличилось количество  $\text{SiO}_2$  [111, 120-123].

При этом, в спектре образцов, выдержанных в **SBF**, наблюдается появление двух четких полос при  $564, 600\text{ см}^{-1}$ , которые относятся к модам растяжения групп  $\text{PO}_4^{3-}$  в кристаллах ГА [124, 125].

Результаты ИК-спектроскопии (**FTIR**) подтверждают аналитические данные **XRD** и доказывают биоактивность системы  **$58\text{SiO}_2\text{33CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$** , полученной некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом.

**Методы СЭМ и EDS.** На рисунке 3.25 (см. ниже) показаны СЭМ-изображения совместно с данными по методу **EDS** образцов исследуемой стеклообразной системы до и после погружения в жидкость **SBF** на 5 дней. На СЭМ-изображениях до погружения в **SBF** наблюдаются агломераты, состоящие из переплетенных мельчайших частиц, образующих трехмерную мезопористую структуру синтетического материала.

Согласно анализу метода **EDS** молярное отношение (%) Si: Ca: P = 7.52: 4.41: 1.0, что весьма близко к теоретическим данным по молярному отношению для

синтетического биостекла состава  $60\text{SiO}_2\text{36CaO4P}_2\text{O}_5$  (мол. %): Si: Ca: P = 7.50: 4.50: 1.00.

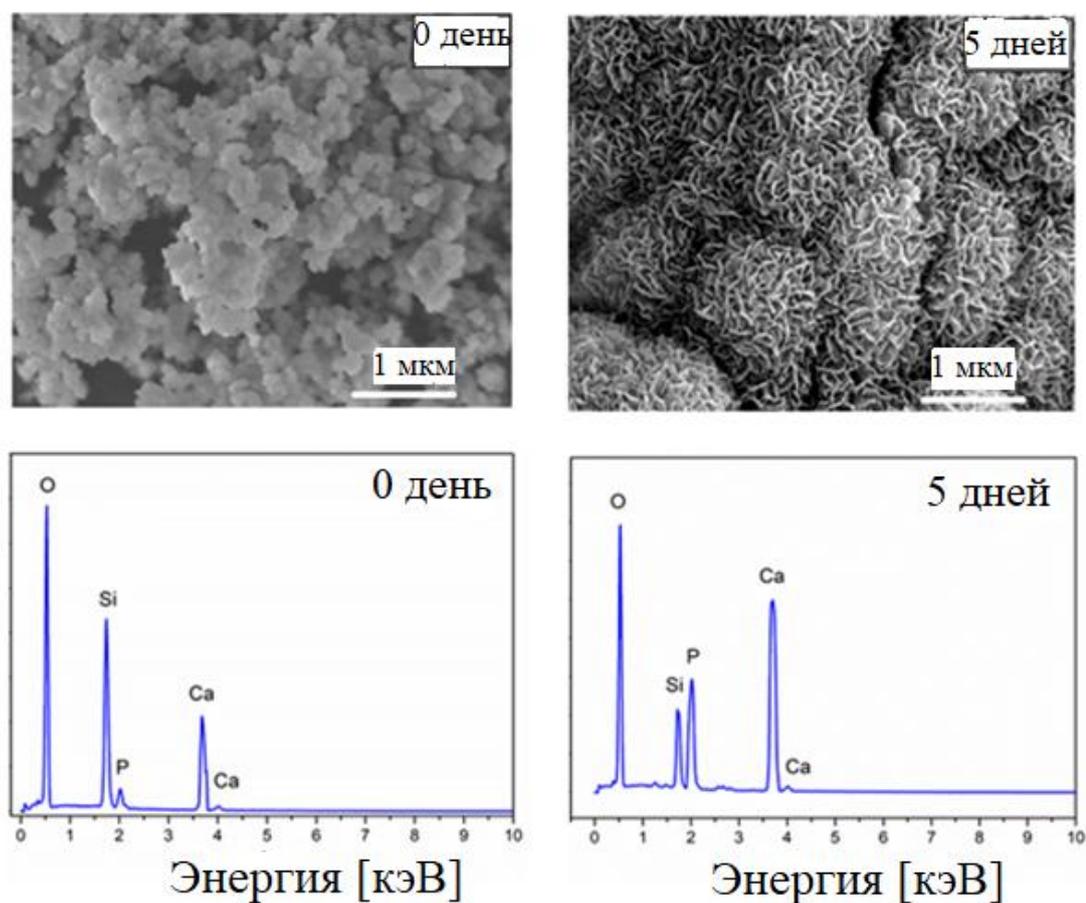


Рис. 3.25. Данные СЭМ и EDS стеклообразной системы  $58\text{SiO}_2\text{33CaO9P}_2\text{O}_5$  до и после замачивания в SBF на 5 дней

После 5 дней погружения в раствор SBF поверхность стеклянной системы покрывается однородным кристаллическим слоем ГА (рис. 3.25).

Анализ EDS биостекла после 5 дней в SBF показывает снижение содержания кремния Si вследствие деградации стеклообразной сети, а также повышение содержания кальция Ca и фосфора P в связи с образованием фазы ГА. После выдерживания в растворе SBF в течение 5 дней расчетное молярное соотношение Ca/P составляет 1.72; что аналогично молярному соотношению для чистого апатита [48, 120].

Таким образом, данные СЭМ–EDS анализов подтверждают появление нового слоя апатита на поверхности стеклянной системы и ее биоактивность.

**Метод ICP–OES.** Физико-химические взаимодействия стеклообразной системы  $58\text{SiO}_2\cdot 33\text{CaO}\cdot 9\text{P}_2\text{O}_5$  с **SBF** в приводят к ионным изменениям в ее растворе, о чем свидетельствуют данные анализов, проведенных методом **ICP–OES** (рис. 3.26).

Так, в исходном растворе **SBF** концентрации кремния Si, кальция Ca и фосфора P были соответственно 0 м.д., 100,2 м.д. и 31,4 м.д. Сразу после замачивания в растворе **SBF** синтетических стекол концентрация кремния Si резко увеличивается. Затем в течение последующих 3-х дней увеличивается незначительно и плавно. Концентрация кремния Si достигает значений насыщения после 5 дней погружения. Согласно [119–122], увеличение концентрации кремния Si объясняется растворением кристаллической решетки стекла за счет возврата кремниевой кислоты  $\text{Si}(\text{OH})_4$ . Время насыщения соответствует деполимеризации вышеуказанных кислот с образованием слоя кремнезема  $\text{SiO}_2$ .

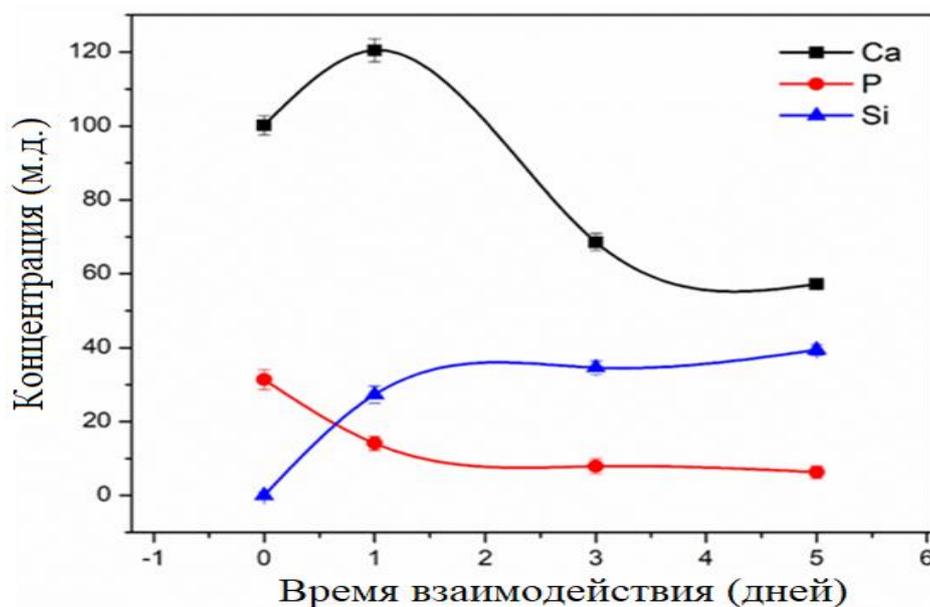


Рис. 3.26. Данные по ионному обмену между стеклообразной системой  $58\text{SiO}_2\cdot 33\text{CaO}\cdot 9\text{P}_2\text{O}_5$  и раствором **SBF**

Концентрация кальция Ca также увеличивается в начале замачивания стекол в растворе **SBF** вследствие быстрого обмена ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из стекловидной сети и гидратированных ионов  $\text{H}^+$  в физиологической жидкости [124–126]. После этого концентрация кальция Ca значительно снижается на 3 день. На 5 день она достигает

насыщения. Уменьшение концентрации кальция Са объясняется его расходом на формирование слоя минерального ГА на поверхности БС [124–126].

Увеличения концентрации фосфора после эксперимента «in vitro» не наблюдалось, что связано с низким содержанием  $P_2O_5$  в синтетическом стекле, а также быстрым потреблением кальция Са и фосфора Р для формирования слоя минерального ГА на поверхности БС. Данный результат полностью согласуется с анализом XRD, где слой ГА был определен только после 1 дня погружения в раствор SBF.

**Исследование текстурных характеристик.** Изотерма низкотемпературной адсорбции/десорбции азота и распределение пор по размерам показаны на рисунке 3.27.

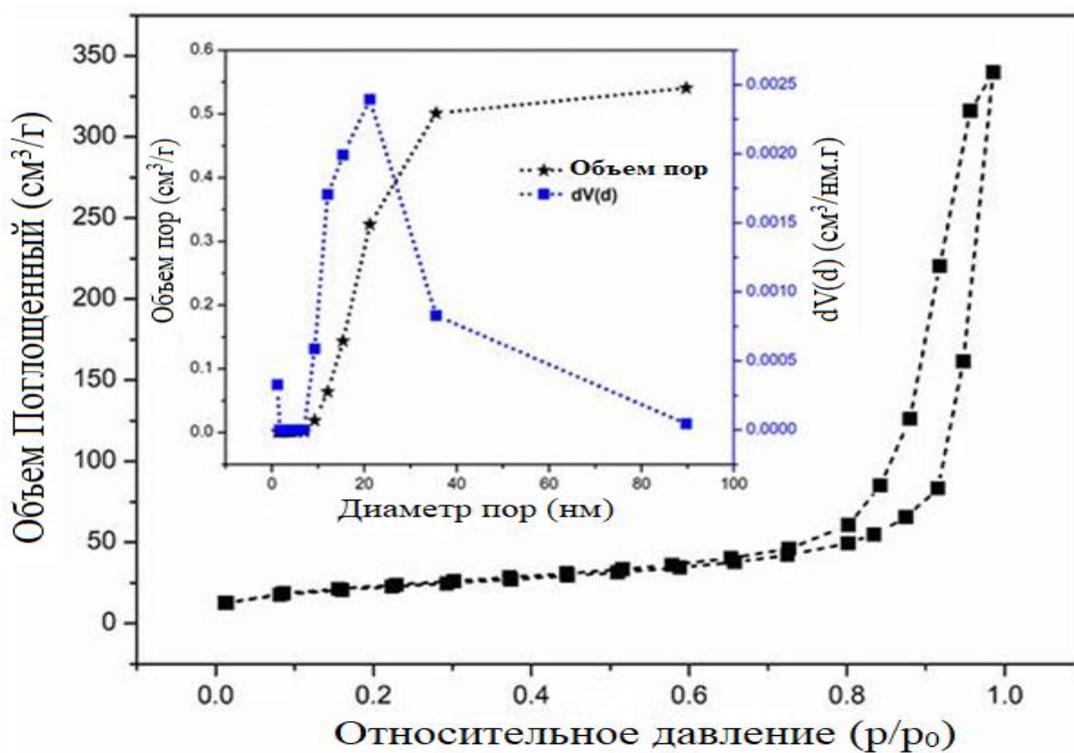


Рис. 3.27. Низкотемпературная изотерма адсорбции/десорбции азота и распределение пор по размерам для системы  $58SiO_2-33CaO-9P_2O_5$

Изотерма низкотемпературной адсорбции/десорбции азота на образце системы  $58SiO_2-33CaO-9P_2O_5$  имеет петлю капиллярно-конденсационного гистерезиса, поэтому относится к IV типу изотерм согласно классификации изотерм адсорбции Брунауэра и номенклатуре ИЮПАК и соответствует физической сорбции, присущей типичным мезопористым материалам с диаметром пор 2–50 нм [111] (рис. 3.27).

Распределение пор по размерам и объем пор, полученные с использованием модели **ВЖН**, показали относительно широкий диапазон и единичное распределение образца с размерами пор от 8 до 90 нм при среднем диаметре пор (**MD**) 21.2 нм. Измеренные значения площади удельной поверхности (**SSA**) и объема пор (**PV**) составляют соответственно 104.7 м<sup>2</sup>/г и 0.54 см<sup>3</sup>/г соответственно.

**БС** с составом **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** показали следующие значения **SSA**, **PV** и **MD** по сравнению с предыдущими данными, представленными в работах [44, 57, 80] (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Текстуальные характеристики образцов системы **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**

Справка	SSA (м <sup>2</sup> /г)	PV (см <sup>3</sup> /г)	MD (нм)	Метод синтеза
[80]	82	0.201	10	Традиционный золь-гель синтез
[57]	99.1	-	-	
[44]	126.54	0.447	6.55	
[Данное исследование, 78 ]	104.7	0.54	21.2	Некаталитический гидротермальный золь-гель синтез

Увеличение **SSA** наблюдается, если частицы имеют поры. Высокое значение **SSA** для **БС** колеблется в пределах 50-400 м<sup>2</sup>/г. Таким образом, **БС** с составом **58SiO<sub>2</sub>-33CaO-9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**, синтезированные традиционным золь-гель способом и по предложенной методике некаталитического гидротермального золь-гель синтеза укладываются в норму, однако от значений **SSA**, **MD** и **PV** часто зависит способность взаимодействия с костными тканями. В данном случае преимущество заключается в использовании методики с упрощенными операциями синтеза с безкислотной (зеленой) технологией.

### Выводы по параграфу 3.2

Впервые синтез трехкомпонентной системы **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** осуществлен согласно новой методике - некаталитическому гидротермальному золь-гель синтезу. Температура спекания порошка для получения синтетического стекла 700°C. Образец системы **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** сохраняет аморфную природу и близок по фазовому составу аналогичной системе, но синтезированной традиционным золь-гель методом. В

зависимости от методики получения и, следовательно, *от условий синтеза*, текстурно-морфологические показатели имеют незначительные различия. Разброс в значениях составляет для **MD** – от 6.55 до 21 нм, для **PV** - от 0.201 до 0.54 см<sup>3</sup>/г, для **SSA** – от 82 до 126 м<sup>2</sup>/г. Образцы системы **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**, синтезированной согласно методике 3, имеют более высокие значения **MD** и **PV**, однако укладываются в норму для **SSA** биостеклол (50-400 м<sup>2</sup>/г).

### **3.3. Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности стеклообразных систем s-, p-элементов SiO<sub>2</sub>-CaO и SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, допированных соединениями d-элементов (Fe, Zn, Mn)**

К синтезу неорганических систем SiO<sub>2</sub>-CaO и SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, допированных соединениями d-элементов наблюдается повышенный научный и практический интерес, поскольку позволяет синтезировать **БС** с качественно новыми свойствами. В частности, железо Fe, цинк Zn и марганец Mn относятся к биогенным элементам (микроэлементам) и естественным образом присутствуют в тканях и костях. Например, марганец необходим для нормального развития скелета и роста остеобластов. Цинк выполняет функции, связанные с иммунной системой, делением клеток, фертильностью, что также влияет на костную систему. Добавление в состав ионов железа используется для создания биосовместимых магнитных имплантатов, которые необходимы для гипертермии при лечении рака костей.

Поэтому далее по методике некаталитического гидротермального золь-гель синтеза были синтезированы системы, допированные соединениями железа, цинка и марганца: **60SiO<sub>2</sub>-(40-x)CaO-xFe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>** (x= 0, 1, 3, 5 мол.%), **70SiO<sub>2</sub>-(30-x)CaO-xZnO** (x= 1, 3, 5 мол.%), **60SiO<sub>2</sub>-(36-x)CaO-4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-xZnO** (x= 1, 3, 5 мол.%), **70SiO<sub>2</sub>-(26-x)CaO-4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-xMnO** (x= 0, 3, 5 мол.%). Основой служила система **SiO<sub>2</sub>-CaO** или **SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**

Сначала методика некаталитического гидротермального золь-гель синтеза была опробована на системах, включающих оксид кремния и оксид кальция с включением туда различных количеств оксида железа (III) или оксида цинка.

### 3.3.1. Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности системы $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$ ( $x=0, 1, 3, 5$ мол.%)

Схема процесса изображена на рисунке 3.28.

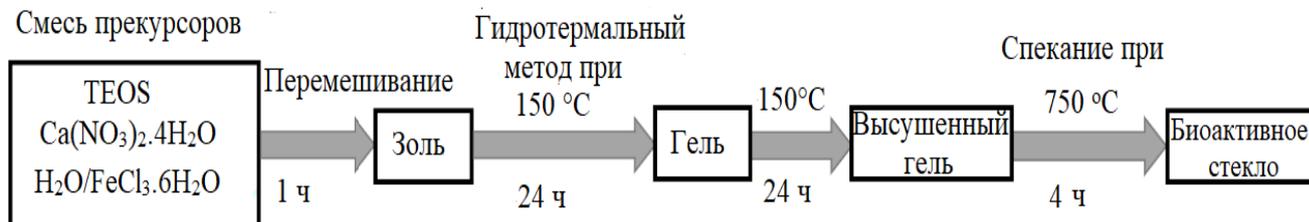


Рис. 3.28. Схема процесса синтеза системы  $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$  ( $x=0, 1, 3, 5$  мол.%) некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом

Рассмотрим физико-химические характеристики стеклообразной системы  $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$ , синтезированной по методике 3 с учетом подбора условий [81].

**Метод рентгеновской дифракции (XRD) и рентгенофлуоресцентной спектроскопии (XRF).** На дифрактограмме системы  $60\text{S40C}$  (рис. 3.29) наблюдается широкое дифракционное гало без кристаллических пиков, что характерно для соединений аморфной природы.

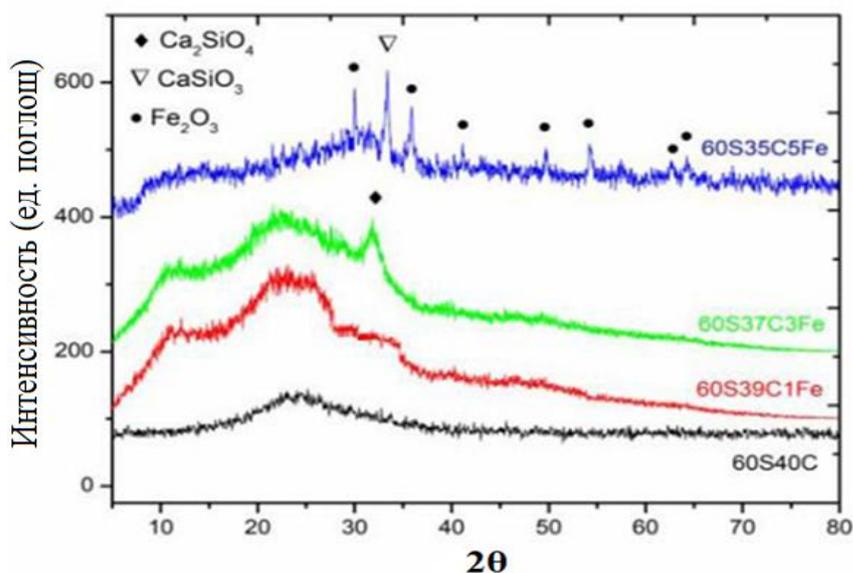


Рис. 3.29. Дифрактограммы XRD системы  $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{Fe}_2\text{O}_3$  при  $x = 0, 1, 3, 5$  мол.% —  $60\text{S40C}$ ,  $60\text{S39C1Fe}$ ,  $60\text{S39C3Fe}$ ,  $60\text{S39C5Fe}$

Для системы **60S39C1Fe** диаграмма XRD изменила форму, но все еще характерна для аморфного материала без появления кристаллических пиков. При содержании в системе  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , равном 3 мол.%, наблюдаются как аморфная (широкое дифракционное гало), так и кристаллическая ( $\text{Ca}_2\text{SiO}_4$ ) фазы. Эти результаты указывают на влияние добавки  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  на структуру стекловидной сетки.

В **60S39C1Fe** и **60S37C3Fe** железосодержащие фазы не наблюдаются, что можно объяснить замещением в стекловидной сетке позиций ионов кальция и кремния на ионы железа.

На дифрактограмме системы **60S35C5Fe** выделено большинство кристаллических фаз, в том числе,  $\text{Ca}_2\text{SiO}_4$ ,  $\text{CaSiO}_3$  и  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ . Данный факт указывает на то, что ионы железа не введены в стекловидную сетку и существуют в виде отдельной фазы  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ .

Причем, характеристики XRD образцов системы **60SiO<sub>2</sub>-(40-x)CaO-xFe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>** ( $x = 0, 1, 3, 5$  мол.%) синтезированных согласно новой методике и обычным золь-гель методом аналогичны [127–128]. Таким образом, *метод некаталитического гидротермального золь-гель синтеза* может быть использован для получения систем **60SiO<sub>2</sub>-(40-x)CaO-xFe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**.

Состав **60S40C**, **60S39C1Fe**, **60S39C3Fe** определен методом XRF (табл.3.4).

Таблица 3.4

Анализ состава систем **60SiO<sub>2</sub>-(40-x)CaO-xFe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>** ( $x = 0, 1, 3$  мол.%):

Образцы стекла (мол.%)	SiO <sub>2</sub> (расч/теор)	CaO(расч/теор)	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (расч/теор)
<b>60S40C</b>	61.2/ 60.0	38.8/ 40.0	0.0/-
<b>60S39C1Fe</b>	60.8/ 60.0	38.3/ 39.0	0.9/ 1.0
<b>60S37C3Fe</b>	60.6/ 60.0	36.6/ 37.0	2.8/ 3.0

Полученные результаты показывают небольшие различия между расчетными и проанализированными значениями, подтверждая однородность систем, полученных согласно методике некаталитического гидротермального золь-гель синтеза.

Таким образом, с помощью методики некаталитического гидротермального золь-гель синтеза можно успешно синтезировать системы **60S40C**, **60S39C1Fe**, **60S37C3Fe** кроме **60S35C5Fe**.

**Магнитные свойства.** Системы **60S40C**, **60S39C1Fe**, **60S37C3Fe** проанализированы с помощью вибрационного магнитометра. Кривые намагничивания (рис. 3.30) показывают увеличение магнитных свойств в зависимости от содержания оксида железа (III) в исследуемых системах.

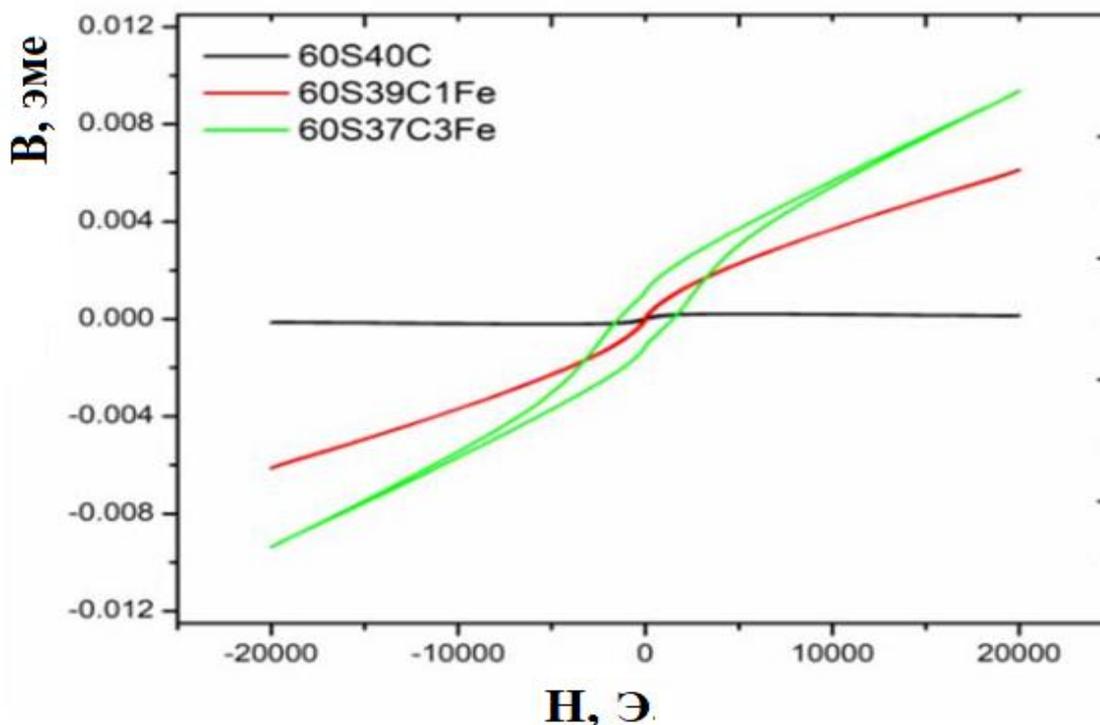


Рис. 3.30. Кривые намагничивания систем **60S40C**, **60S39C1Fe**, **60S37C3Fe** (эме – электромагнитные единицы, Э – эрстед)

На кривых намагничивания в исследуемых системах с возрастанием содержания оксида железа (III) усиливается магнитный гистерезис. Наличие магнитного гистерезиса позволяет отнести систему к ферромагнетикам и указывает на неоднозначную зависимость намагниченности исследуемой системы от внешнего магнитного поля (H) при его циклическом изменении. Магнитный гистерезис является проявлением магнитных ориентационных фазовых переходов, при которых прямой и обратный переходы между фазами в зависимости от напряженности происходят по причине метастабильности состояний, при различных значениях напряженности.

Магнитные характеристики приведены в таблице 3.5.

Для системы **60S40C** значения  $M_S$  и  $M_R$  практически равны нулю, поскольку  $Fe_2O_3$  в составе нет. В стекловидной сетке, ионы кремния и кальция имеют степени

окисления +4 и +2 соответственно. Эти ионы не имеют неспаренных электронов, что приводит к быстрому уменьшению намагниченности в магнитном поле  $> 5000$  Э.

Таблица 3.5

Магнитные характеристики **60S40C**, **60S39C1Fe**, **60S39C3Fe**

Образцы стекла	$M_s$ , эме/г, (намагниченность насыщения)	$M_R$ , эме/г (остат. намагниченность)	$H_c$ , Э. коэрцитивная сила
<b>60S40C</b>	0.0043	0.00064	-
<b>60S39C1Fe</b>	0.13	0.0014	34.83
<b>60S37C3Fe</b>	0.20	0.24	1460.35

Для системы **60S37C3Fe** наблюдаются наиболее высокие значения коэрцитивной силы ( $H_c = 1460.35$  э.), намагниченности насыщения ( $M_s = 0,2$  эме/г) и остаточной намагниченности ( $M_R = 0.24$  эме/г) даже при большом значении приложенного внешнего магнитного поля ( $\sim 21000$  Э.). Таким образом, увеличение содержания  $Fe_2O_3$  усиливает магнитные свойства.

**Оценка биологической активности.** Данные по XRD показывают (рис. 3.31), что после выдерживания в растворе SBF в течение 10 суток в образцах **60S40C**, **60S39C1Fe**, **60S39C3Fe** наблюдается образование фазы ГА.

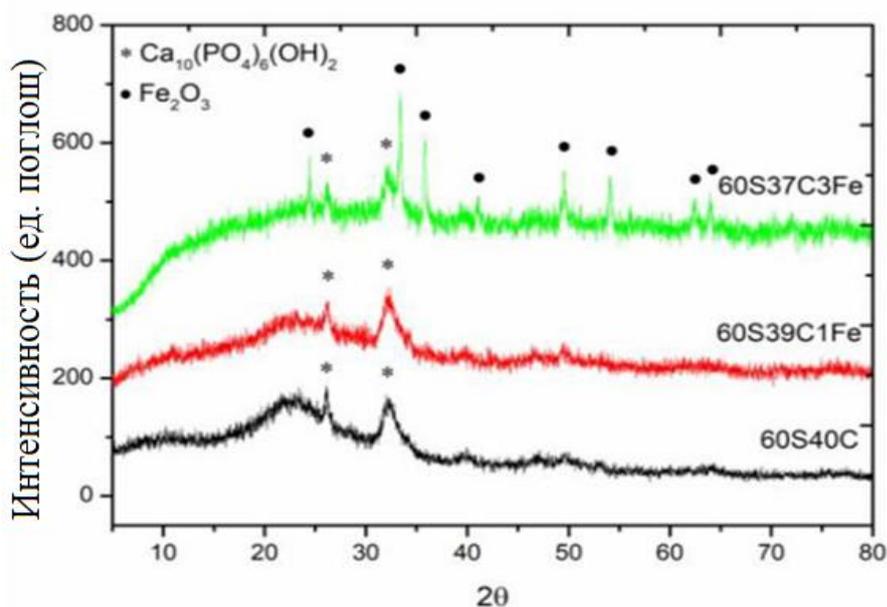


Рис. 3.31. Дифрактограммы XRD систем **60S40C**, **60S39C1Fe**, **60S39C3Fe** после 10 дней погружения в раствор SBF

Следует отметить, что на дифрактограмме системы **60S37C3Fe** кроме пиков фазы **ГА**, также наблюдаются характерные пики фазы  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ . Это подтверждает успешное включение  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  в систему синтетического биостекла. При этом, для системы **60S39C1Fe** этого не наблюдается вследствие небольшого количества добавленного  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ . Таким образом, *введение магнитного агента не только придает магнитные свойства, но и поддерживает биологическую активность*, что может использоваться для магнитной гипертермии [129].

### Выводы по параграфу 3.3.1.

Впервые с помощью методики некаталитического гидротермального золь-гель синтеза успешно синтезированы системы **60S40C**, **60S39C1Fe**, **60S37C3Fe**, имеющие аморфную природу, кроме системы **60S35C5Fe**. Увеличение содержания  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  в системах от 0 до 5 мол.% вызывает уменьшение аморфных свойств, что указывает на влияние ионов  $\text{Fe(III)}$  на структуру стекловидной сети. Ионы  $\text{Fe(III)}$  замещают ионы кальция и кремния, выступая в качестве модификаторов стекловидной структуры.

Биоактивность всех систем подтверждается образованием двух кристаллических пиков при  $26^\circ$  и  $32^\circ$  ( $2\theta$ ), которые являются типичными характеристиками для минеральных слоев **ГА** на поверхности образцов после эксперимента *in vitro*. Однако наблюдается снижение активности формирования новых слоев **ГА** после экспериментов с увеличением содержания  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  в системе от 1 мол.% до 5 мол.%. Наиболее активно формирование новых слоев **ГА** наблюдается для системы **60S39C1Fe**.

Добавление  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  индуцирует магнитные свойства в соединениях с сохранением их биоактивности. Методом магнитной восприимчивости установлено, что с увеличением содержания оксида железа (III) происходит усиление магнитных свойств. Для системы **60S37C3Fe** отмечены более высокие значения коэрцитивной силы ( $H_c = 1460.35$  Э) и намагниченности ( $M_s = 0.2$  эме/г) по сравнению с **60S39C1Fe** ( $H_c = 34.83$  Э;  $M_s = 0.13$  эме/г).

### 3.3.2. Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности системы $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$ ( $x=1, 3, 5$ мол.%)

Схема процесса изображена на рисунке 3.32

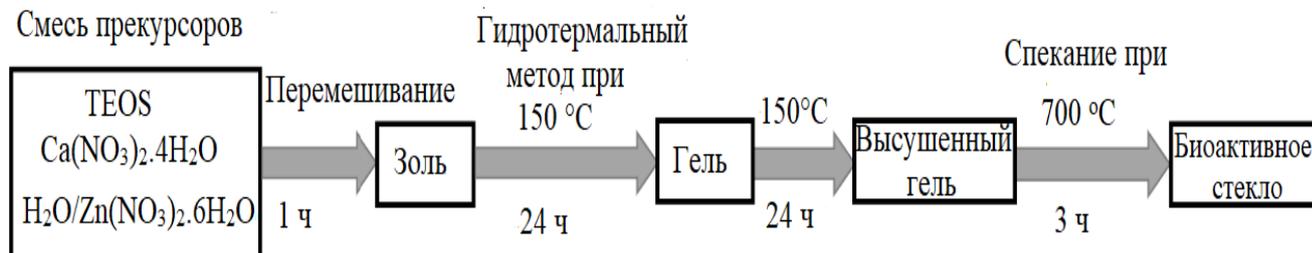


Рис. 3.32. Схема процесса синтеза системы  $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом

Рассмотрим физико-химические характеристики стеклообразной системы  $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$ , синтезированной по методике 3 с учетом подбора условий [82].

**Методы ТГ/ДСК и рентгеновской дифракции (XRD).** Кривые ТГ/ДСК систем  $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$  при  $x = 1$  мол.% (Z1), при  $x = 3$  мол.% (Z3) и при  $x = 5$  мол.% (Z5) представлены соответственно на рисунках 3.33 – 3.35. Следует отметить, что для всех систем в диапазоне температур  $30-200$  °C,  $200-400$  °C и  $400-600$  °C наблюдается уменьшение массы [82].

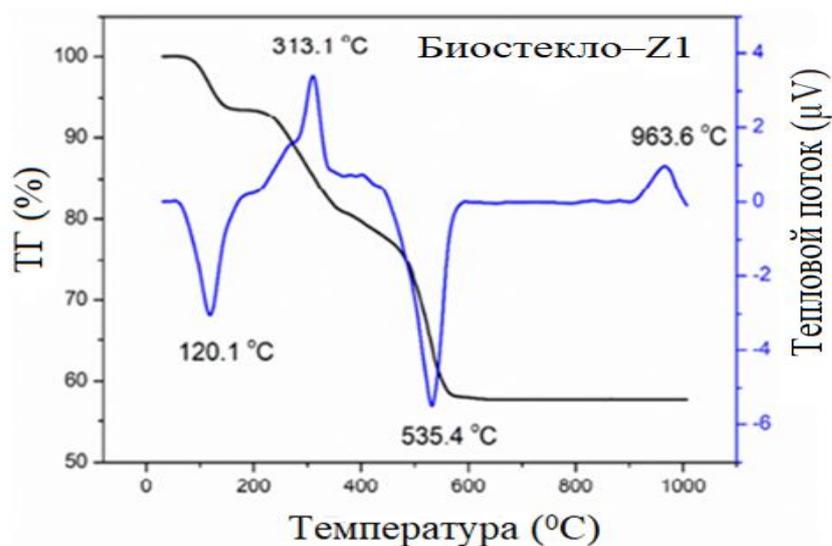
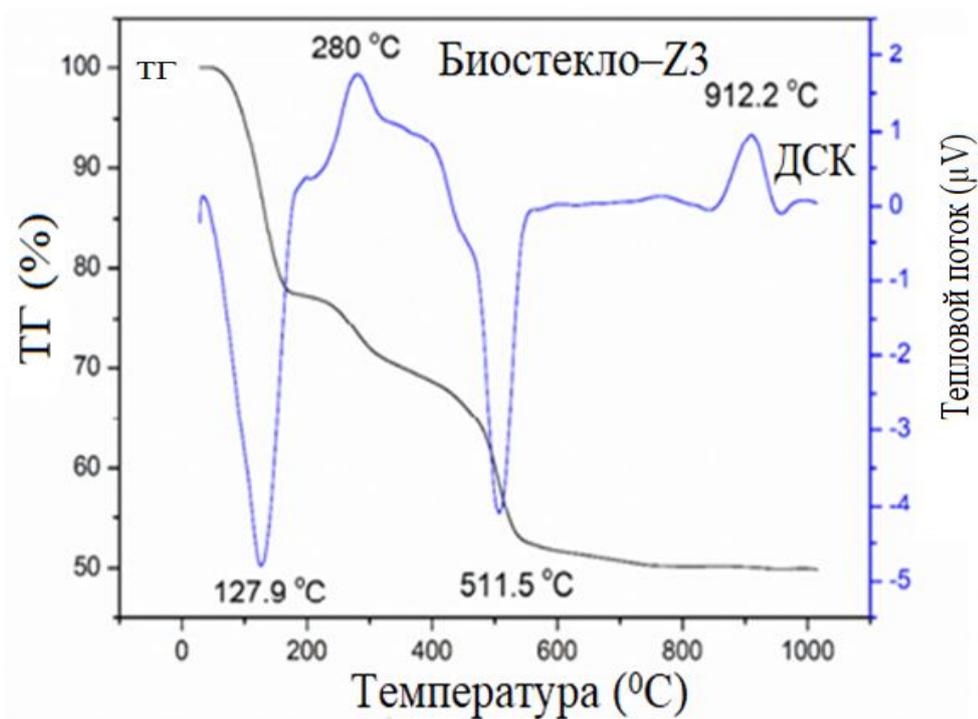
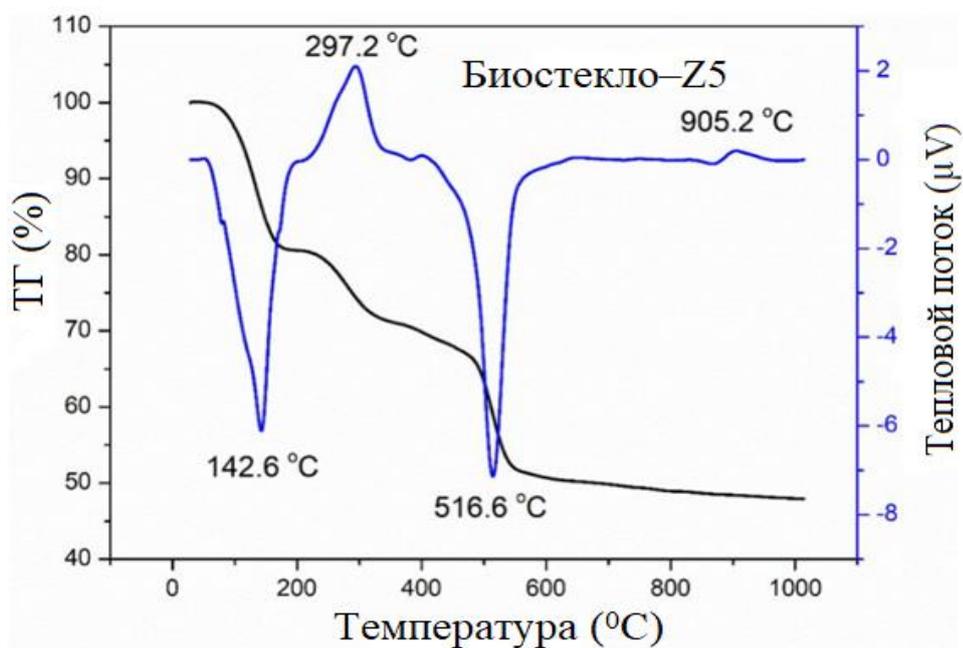


Рис. 3.33. Данные ТГ/ ДСК системы Z1

Рис. 3.34. Данные ТГ/ ДСК системы **Z3**Рис. 3.35. Данные ТГ/ ДСК системы **Z5**

Понижение массы в диапазоне 30–200 °C связано с удалением физически адсорбированной воды, что показано на кривых ДСК для **Z1**, **Z3** и **Z5** в виде эндопиков при 120.1°C, 127.9°C и 142.6°C соответственно (рис. 3.33–3.35) [130].

Понижение массы в диапазоне 200–400 °С связано с выделением химически адсорбированной воды, что показано на кривых ДСК биостекол **Z1**, **Z3** и **Z5** в виде экзопиков при 313.1 °С, 280 °С и 297.2 °С соответственно (рис. 3.33–3.35) [76].

Понижение массы в диапазоне 400 – 600 °С связано с разложением нитратных групп, что показано на кривых ДСК для **Z1**, **Z3** и **Z5** в виде эндопиков при 535.4 °С, 511.5 °С и 516.6 °С соответственно (рис. 3.33–3.35).

На кривых ДСК для биостекол **Z1**, **Z3** и **Z5** наблюдаются также экзопики, не связанные с потерей массы при 963.6 °С, 912.2 °С и 905.2 °С соответственно и соответствующие фазовому переходу (рис. 3.33–3.35) [48]. Результаты указывают, что температура фазового перехода уменьшается с увеличением содержания ZnO в стекле. Это демонстрирует влияние добавления ионов  $Zn^{2+}$  на термические свойства композитного стекла, что наблюдалось также в [83].

Из данных термического анализа выбрана температура спекания для синтеза систем **Z1**, **Z3** и **Z5** не выше 700 °С.

Данные дифрактограмм XRD систем **Z1**, **Z3** и **Z5** представлены на рисунке 3.36.

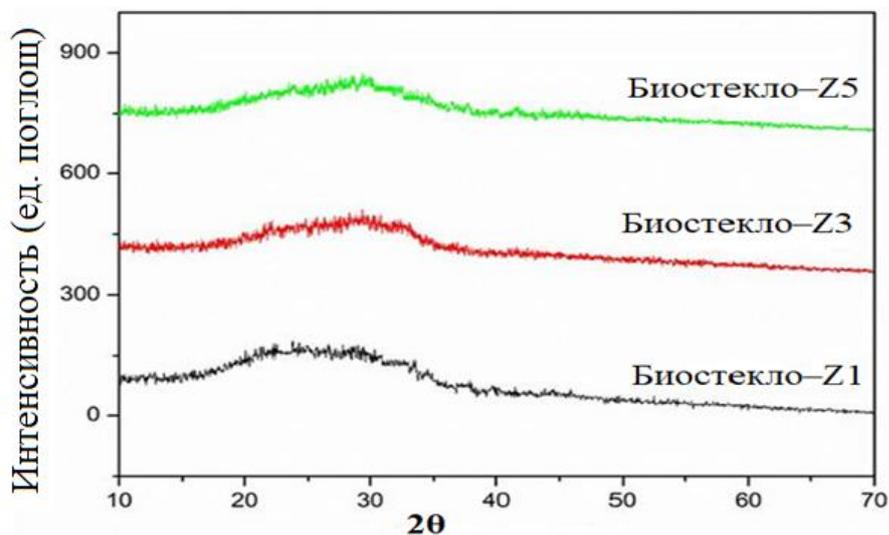


Рис. 3.36. Дифрактограммы XRD систем **Z1**, **Z3** и **Z5**

Полученные результаты показывают аморфную природу всех систем **Z1**, **Z3** и **Z5**, поскольку кристаллические пики не наблюдаются. С увеличением содержания ZnO от 1 до 5 мол.% центр дифракционного гало смещается вправо и для **Z1** наблюдается при  $2\theta \sim 25^\circ$ , для **Z3** и **Z5** – при  $2\theta \sim 30^\circ$ .

Согласно [83, 131], ионы цинка действуют как ионы кремния, образуя стеклянную решетку, а также могут заменять ионы кальция, выступая в качестве модификатора стекляннй решетки. Таким образом, это явление можно объяснить успешным внедрением и переплетением в стекляннй решетке ионами  $Zn^{2+}$ .

**Исследование текстурно-морфологических характеристик.** На рисунке 3.37 (см. ниже) представлен анализ систем **Z1**, **Z3**, **Z5** с помощью методов СЭМ–EDS.

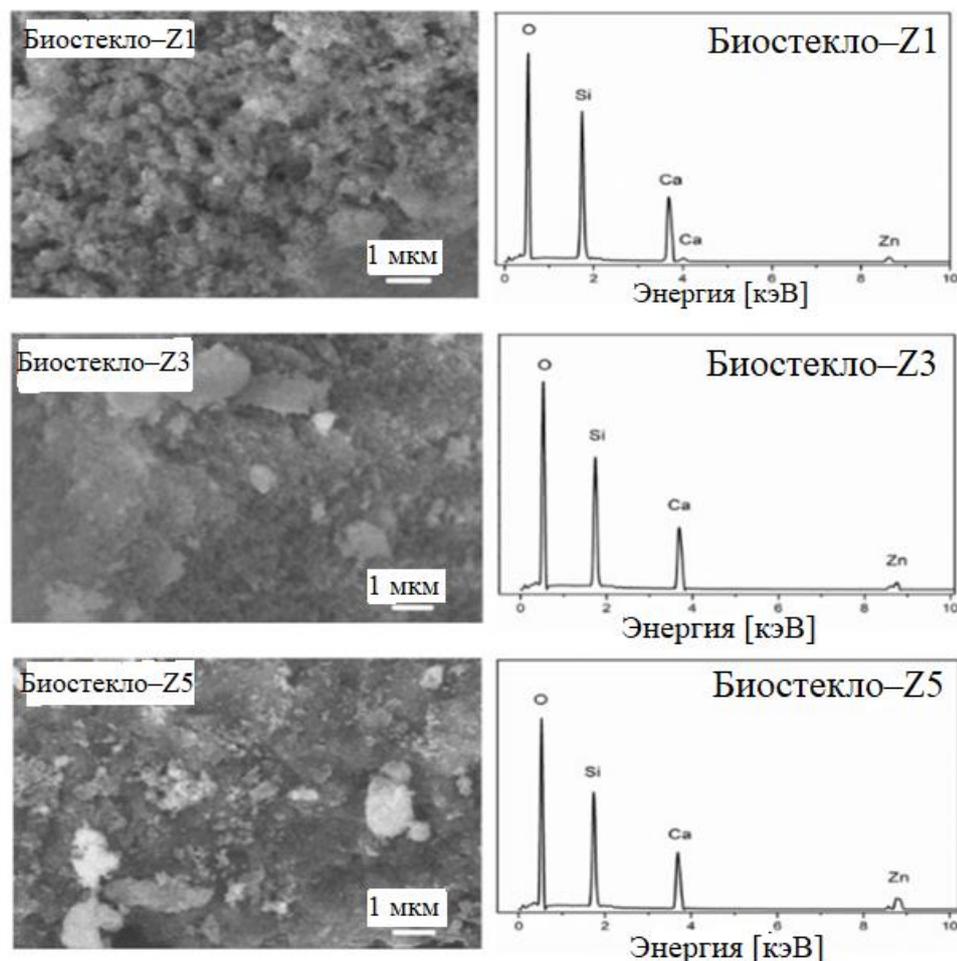


Рис. 3.37. СЭМ–EDS анализы систем **Z1**, **Z3**, **Z5**

Наблюдение СЭМ-изображений показывает, что система **Z1** имеет шероховатую и пористую поверхность, в то время как у систем **Z3** и **Z5** это менее выражено. Данный факт согласуется с результатами, полученными из анализа низкотемпературной адсорбции/десорбции азота, которые также подтверждают влияния содержания  $ZnO$  в составе систем на уменьшение пористости. EDS-анализы подтвердили присутствие элементарного  $Zn$  в структуре синтезированных систем (рис. 3.37).

Тектурные характеристики систем **Z1, Z3, Z5**

Образцы	SSA (м <sup>2</sup> /г)	MD (нм)	PV (см <sup>3</sup> /г)
<b>Z1</b>	133.6	20.8	0.78
<b>Z3</b>	109.5	18.4	0.51
<b>Z5</b>	74.9	18.2	0.34

Увеличение содержания ионов  $Zn^{2+}$  приводит к уменьшению пористости, что согласуется с исследованиями [132-133], в которых авторы показали, что комбинация ионов в степени окисления +2, таких как ионы магния, меди, стронция и цинка, значительно снижает пористость синтетического стекла. Присутствие ионов цинка часто нарушает упорядоченную ассоциацию тетраэдров  $SiO_4$  при самосборке структуры системы, что приводит к структурным дефектам кремнеземной сетки и изменениям мезопористой структуры.

**Оценка биологической активности систем Z1, Z3, Z5.** На рисунке 3.38 представлены дифрактограммы XRD образцов **Z1, Z3, Z5** после выдерживания в растворе SBF в течение 5 дней.

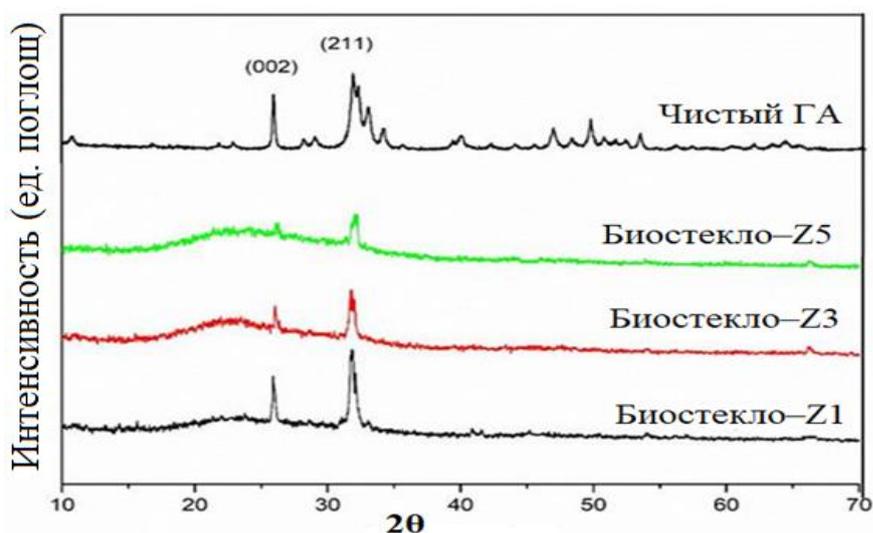


Рис. 3.38. Дифрактограммы XRD систем **Z1, Z3** и **Z5** при выдерживания в растворе SBF в течение 5 дней

Для всех образцов наблюдается два характерных пика при  $2\theta = 26^\circ$  (002),  $32^\circ$  (211), которые относятся к фазе кристаллического ГА. [дифрактограмма XRD для ГА

JCPDS № 09–0432]. Эти данные подтверждают биологическую активность всех синтезированных образцов **Z1**, **Z3** и **Z5**. По мере увеличения содержания ZnO резкость и интенсивность характерных пиков ГА уменьшается. Поэтому биоактивность синтезированных систем возрастает в следующем порядке **Z1** > **Z3** > **Z5**. Данные согласуются с результатами, полученными в работах [132-133], подтверждающими влияние ZnO в составе БС на их биоактивность.

Результаты совместного СЭМ–EDS анализа после пятидневного погружения в раствор SBF представлены на рисунке 3.39.

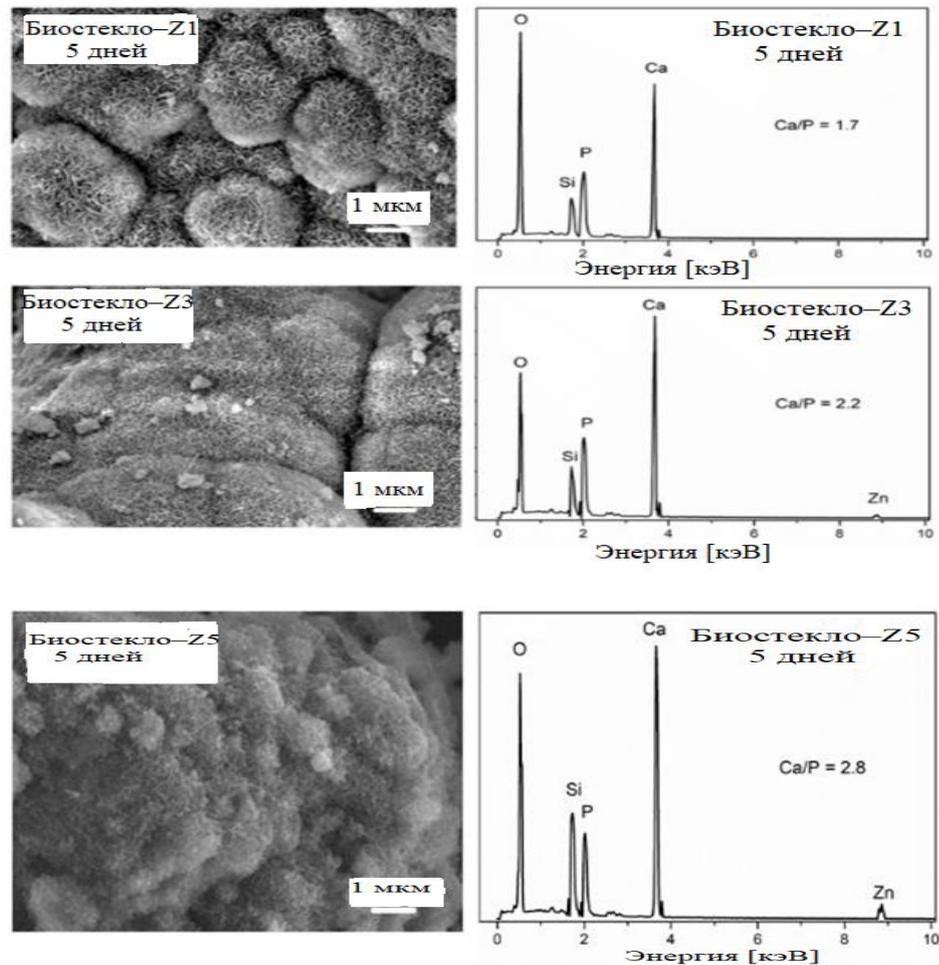


Рис. 3.39. СЭМ–EDS анализы образцов **Z1**, **Z3**, **Z5** при выдерживании в течении 5 дней в растворе SBF

Поверхность образцов **Z1**, **Z3**, **Z5** покрыта плотными однородными кристаллическими слоями, что подтверждают образование ГА на их поверхности после

эксперимента «in vitro» и согласуются с данными анализа XRD. Слой ГА на поверхности биостекла **Z1** более четко определен, чем у биостекол **Z3** и **Z5**.

Результаты EDS-анализа образцов биостекол после 5-дневного погружения в раствор SBF показали, что содержание кремния резко снизилось из-за растворения стелянной сетки. Содержание кальция и фосфора увеличивалось, подтверждая осаждение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  с образованием слоя ГА на поверхности биостекла.

Молярные отношения Ca/P для образцов **Z1**, **Z3** и **Z5** составляют 1.7; 2.2 и 2.8 соответственно. Молярное отношение Ca/P в ГА составляет 1.67. Таким образом, образец биостекла **Z1** показал более лучшее формирование слоя ГА по сравнению с образцами биостекол **Z3** и **Z5**.

Исследование ионных изменений в растворе SBF. Изменения концентрации ионов в растворе SBF связаны с физико-химическими реакциями между биоактивным стеклом, содержащим Zn и средой SBF (рис. 3.40).

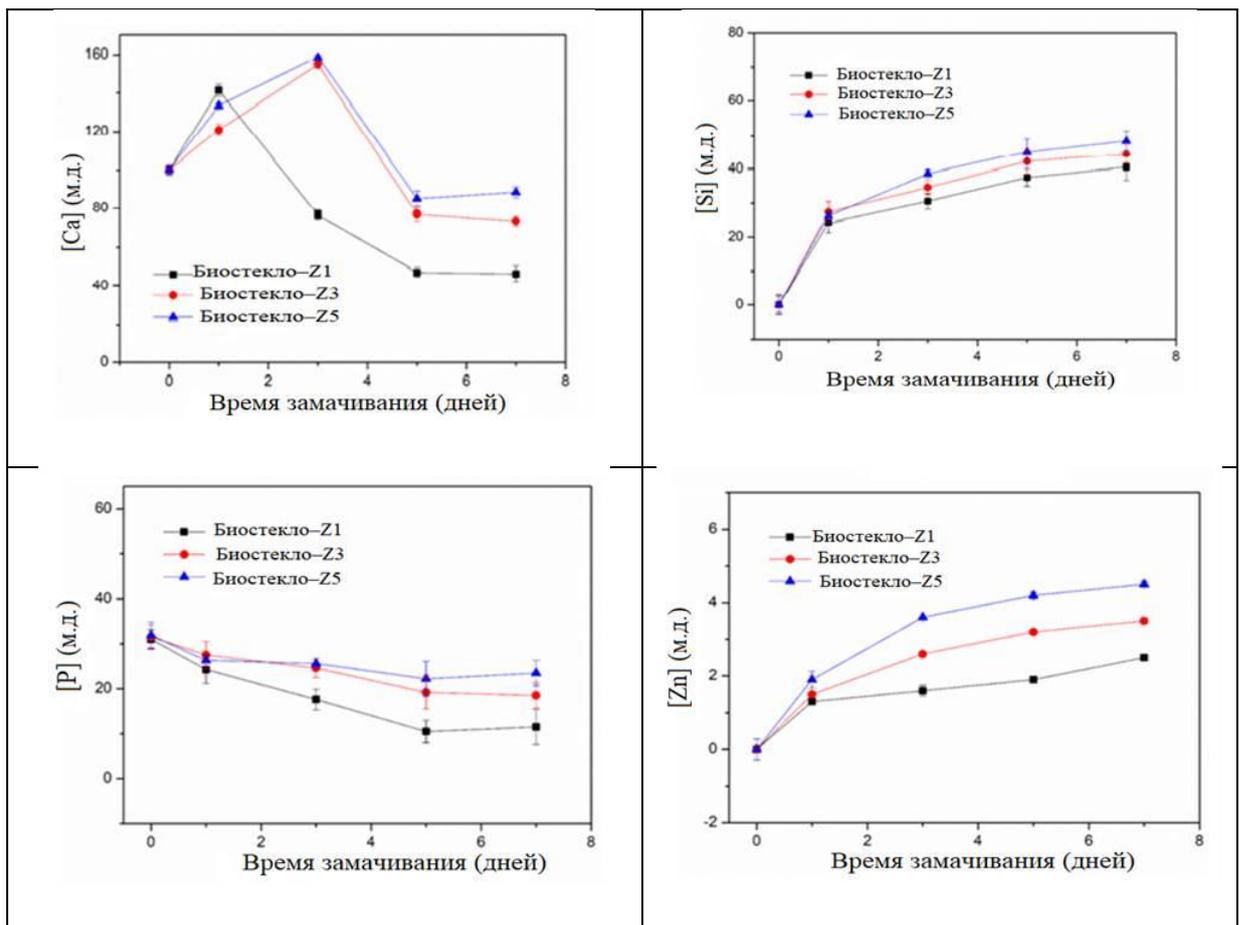


Рис. 3.40. Исследование ионного обмена между биостеклами **Z1**, **Z3**, **Z5** и раствором SBF

Исходная жидкость SBF содержит 100 м.д. кальция Ca, 0 м.д. кремния Si, 31 м.д. фосфора P и 0 м.д. цинка Zn. После эксперимента «in vitro» явления ионного обмена практически аналогичны для всех биостекол: концентрация кальция увеличивается, затем уменьшается; концентрации кремния и цинка постепенно увеличиваются; концентрация фосфора P постепенно снижается.

Повышенная концентрация кальция Ca обусловлена быстрым обменом между ионами  $\text{Ca}^{2+}$  стеклянной решетки и ионами  $\text{H}^+$  ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) в физиологической жидкости [22]. Через 5 дней погружения концентрация кальция резко упала до насыщения. Снижение концентрации кальция связано с его расходом на образование минерала ГА на поверхности биостекла [42, 134]. Таким образом, уменьшение концентрации кальция Ca связано с уменьшением концентрация фосфора вследствие образования минерального слоя ГА [42, 134]. В частности, потребление кальция и фосфора для образования слоя ГА в биостекле Z1 наибольшее, в биостекле Z5 наименьшее, а в биостекле Z3 промежуточное.

Концентрация кремния Si резко увеличивается в первый день замачивания, затем увеличивается умеренно до достижения насыщения через 5 дней. Увеличение концентрации кремния Si объясняется растворимостью стеклообразных сетей через разряд  $\text{Si}(\text{OH})_4$  кислот. В то время как процесс насыщения соответствует самосборкам реакций вышеуказанных кислот с образованием диоксида кремния  $\text{SiO}_2$  слоя [42, 74, 134].

Количество выделяемого Zn увеличивается в следующем порядке  $Z1 < Z3 < Z5$ , в соответствии с содержанием ZnO. Согласно литературным данным [130, 135], высвобождаемые ионы цинка  $\text{Zn}^{2+}$  образуют осадок  $\text{Zn}(\text{OH})_2$ , который предотвращает осаждение ГА на поверхности стекла. Это согласуется с нашими данными, поскольку количество осадков ГА уменьшается по мере увеличения концентрации оксида цинка, находящегося в синтетических биостеклах.

### Выводы по параграфу 3.3.2.

Впервые с помощью методики некаталитического гидротермального золь-гель синтеза успешно синтезированы системы **70S29C1Zn (Z1)**, **70S27C3Zn (Z3)**, **70S25C5Zn (Z3)**, имеющие аморфную природу. Температура спекания порошка 700°C.

Увеличение содержания ZnO в системах от 1 до 5 мол.% вызывает уменьшение пористости ( $SSA$  для **Z1** – 133.6 м<sup>2</sup>/г,  $SSA$  для **Z3** – 109.5 м<sup>2</sup>/г;  $SSA$  для **Z5** – 74.9 м<sup>2</sup>/г), однако диаметр и объем пор изменяются незначительно. Данный факт указывает на влияние ионов Zn(II) на структуру стекловидной сетки. Ионы Zn(II) замещают ионы кальция и кремния, выступая в качестве модификаторов стекловидной сетки. Увеличение содержания ZnO в системах от 1 до 5 мол. % вызывает снижение температуры фазового перехода, что указывает на влияние добавок ZnO на термические свойства синтезированных систем. Биоактивность всех систем подтверждается образованием двух кристаллических пиков при 26° и 32° (2 $\theta$ ), которые типичны для минеральных слоев **ГА** на поверхности образцов после эксперимента *in vitro*. Однако наблюдается снижение активности формирования новых слоев **ГА** после экспериментов с увеличением содержания ZnO в системе от 1 мол.% до 5 мол.%. Наиболее активно формирование новых слоев **ГА** наблюдается для системы **70S39C1Zn (Z1)**. По биоактивности системы можно расположить в порядке: **Z1 > Z3 > Z5**.

### 3.3.3 Синтез, физико-химические характеристики и оценка биологической активности систем $60SiO_2-(36-x)CaO-4P_2O_5-xZnO$ ( $x=1, 3, 5$ мол.%) и $70SiO_2-(26-x)CaO-4P_2O_5-xMnO$ ( $x=0, 3, 5$ мол.%)

Методика некаталитического гидротермального золь-гель синтеза с учетом подбора условий была опробована на системах, включающих оксид кремния, оксид кальция и оксида фосфора (V) с включением туда различных количеств оксида цинка или оксида марганца (II). Схема синтеза систем  $60SiO_2-(36-x)CaO-4P_2O_5-xZnO$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) изображена на рисунке 3.41.

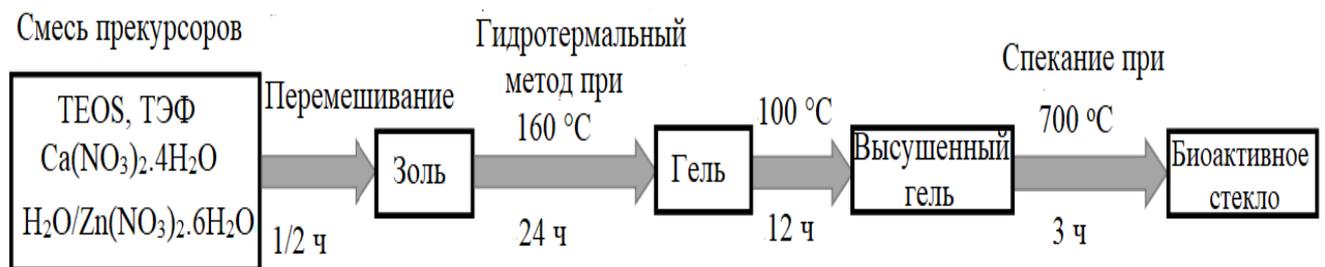


Рис. 3.41. Схема синтеза систем  $60SiO_2-(36-x)CaO-4P_2O_5-xZnO$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом

Рассмотрим физико-химические характеристики стеклообразной системы  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%), синтезированной по методике 3 с учетом подбора условий [144].

**Исследование систем с составами  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) методом рентгеновской дифракции (XRD).** На дифрактограммах XRD (рис. 3.42) наблюдаются широкие дифракционные галло, типичные для аморфных систем, с центром при  $25^\circ(2\theta)$  [78, 80-83]. С увеличением содержания в системе ZnO с 1 до 5 мол.% форма дифрактограммы незначительно изменяется, однако на ней также наблюдается широкое дифракционное гало без каких-либо кристаллических линий. Таким образом, результаты, полученные с помощью XRD-анализа подтверждают, что системы  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) относятся к соединениям аморфной природой.

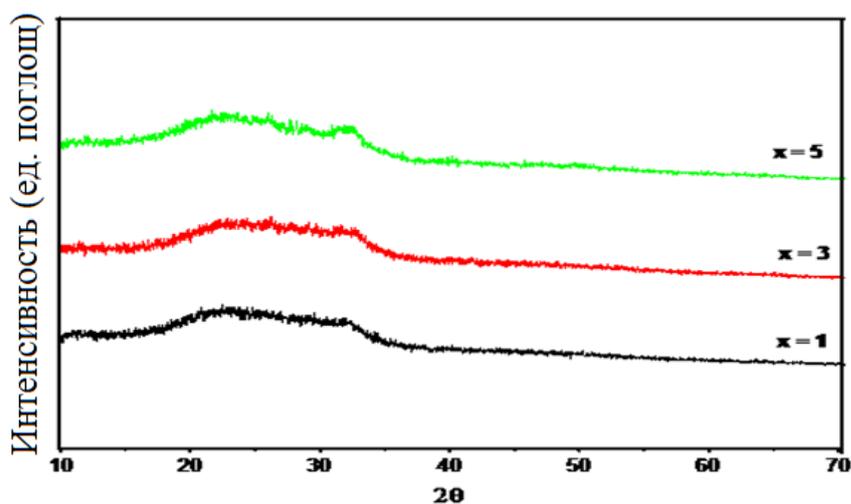


Рис. 3.42. Дифрактограммы XRD образцов систем  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  при  $x = 1, 3, 5$  мол.%

**Исследование текстурно-морфологических характеристик систем с составами  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%).** Изотермы низкотемпературной адсорбции/десорбции азота для образцов системы  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) имеют вид гистерезиса (рис. 3.43). Изотермы имеют петлю капиллярно-конденсационного гистерезиса, поэтому относятся к IV типу изотерм согласно классификации изотерм адсорбции Брунауэра и номенклатуре ИЮПАК, соответствуя физической сорбции, присущей типичным мезопористым материалам IV типа с

диаметром пор 2–50 нм. [111]. Размер пор (рис. 3.7) колеблется в пределах 5.5 ÷ 21.4 нм в зависимости от содержания ZnO.

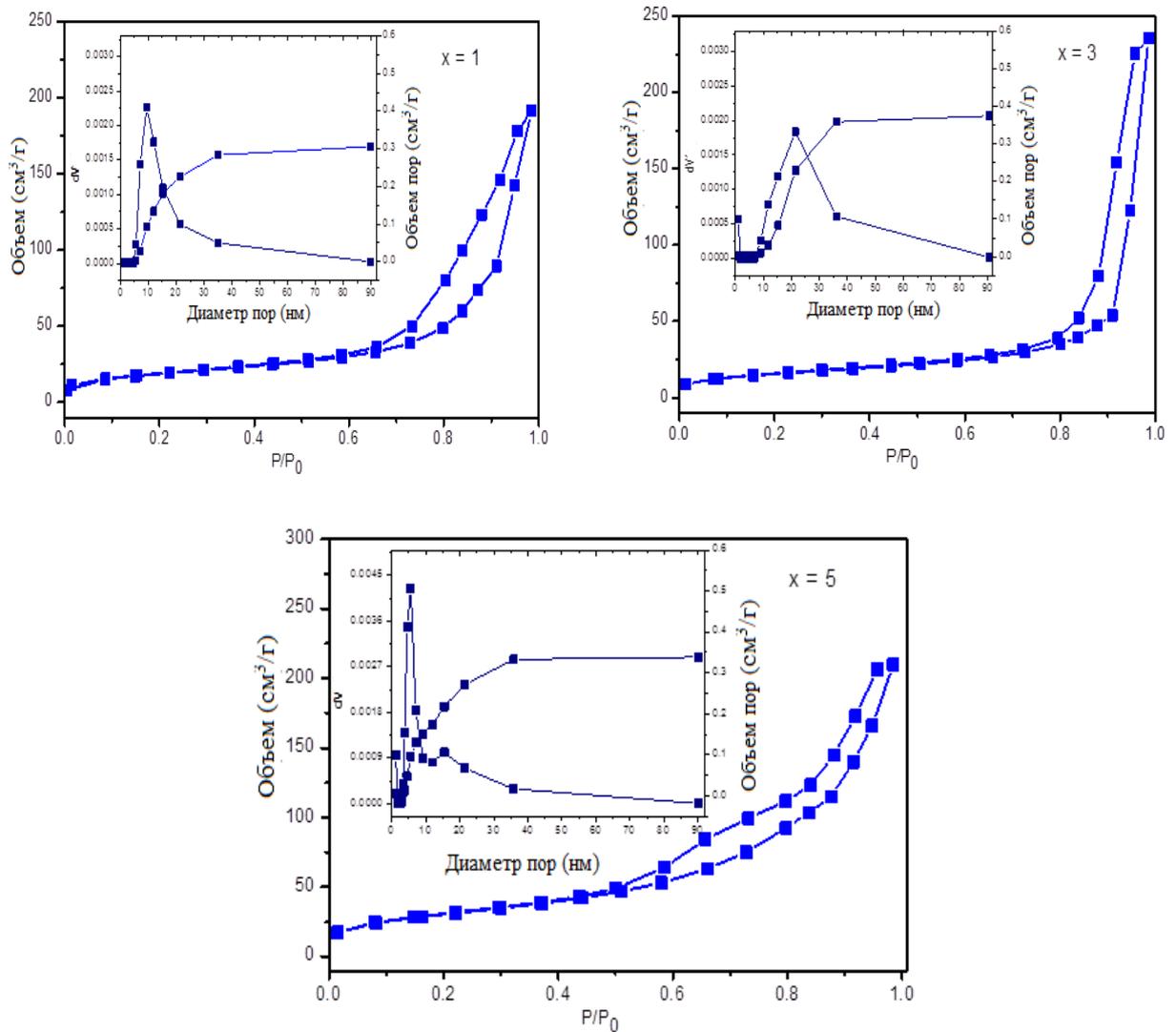


Рис. 3.43. Изотермы адсорбции /десорбции азота и распределение пор по размерам для систем  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  при  $x = 1, 3, 5$  мол.%

Таблица 3.7

Текстурные характеристики образцов системы  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  с  $x = 1, 3, 5$  мол.%

Образцы стекла	SSA ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	MD (нм)
$x = 1$	65.8	9.3
$x = 3$	54.4	21.4
$x = 5$	108.8	5.5

Полученные значения площади удельной поверхности (SSA) и диаметра пор (MD) показывают неравномерное изменение при изменении содержания ZnO. SSA

уменьшается при увеличении содержания ZnO с 1 до 3 мол.%. Однако, при содержании ZnO 5 мол.% SSA резко возрастает. Данный факт объясняется зависимостью SSA не только от размера пор, но и от количества пор, присутствующих в синтетических материалах. Наибольшее значение удельной поверхности получено для образца с  $x = 5$  мол.% ( $108,8 \text{ м}^2/\text{г}$ ). Этот результат согласуется с предыдущим исследованием, в котором наибольшее значение удельной поверхности было получено для образцов синтетического стекла с более низким соотношением  $\text{CaO}/\text{SiO}_2$  [132].

СЭМ изображения образцов систем  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) изучены при увеличении в 30000 и 50000 раз (рис. 3.44).

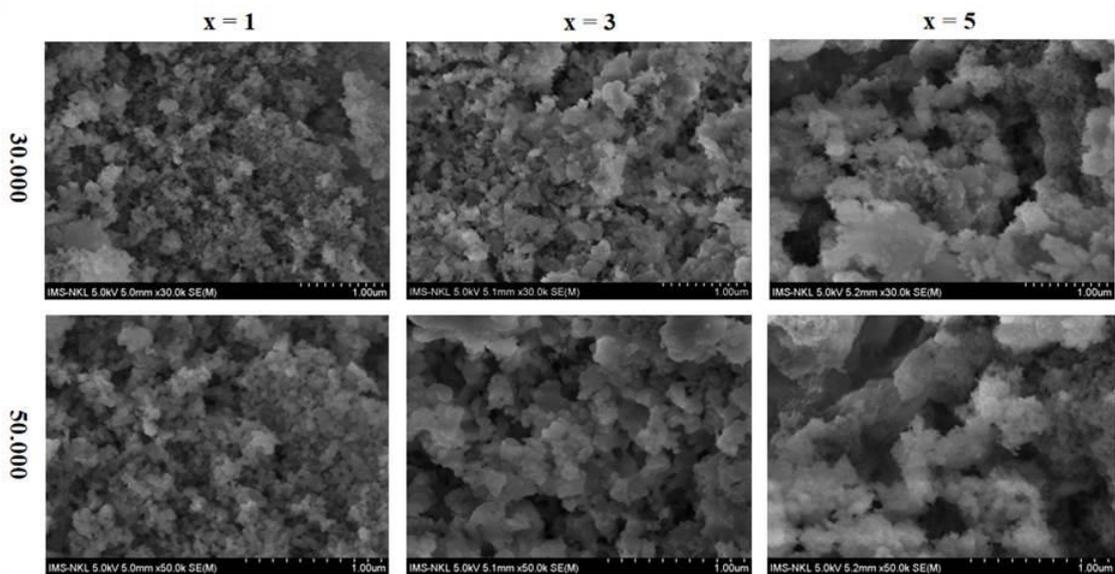


Рис. 3.44. СЭМ изображения образцов систем  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%)

С увеличением содержания ZnO в образцах морфология поверхности системы изменяется. Образец системы с  $x = 1$  мол.% показывает однородную пористую структуру поверхности, состоящую из почти сферических, связанных друг с другом частиц. В образце системы с  $x = 3$  мол.% частицы почти сферической формы практически исчезают и заменяются большими скоплениями частиц, которые объединяются, создавая структуру с большей пористостью по сравнению с образцом, где  $x = 1$  мол.%. Морфология поверхностной структуры сильно изменяется при увеличении содержания ZnO от  $x = 3$  до  $x = 5$  мол.%. Образец с  $x = 5$  мол.% имеет

структуру полностью отличную от образца с  $x = 3$  мол.%. На неровной структуре наблюдаются отдельные пористые области, создающие сильно развитую поверхность.

Это наблюдение согласуется с приведенным выше данными анализа по низкотемпературной адсорбции/десорбции азота. Образец с  $x = 3$  мол.% показывает уменьшение SSA и увеличение MD по сравнению с образцом с  $x = 1$  мол.%. И наоборот, образец с  $x = 5$  мол.% показывает увеличение SSA и уменьшение MD по сравнению с образцом с  $x = 3$  мол.%.

**Оценка биологической активности систем с составами  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%).** На рисунке 3.45 представлены показаны дифрактограммы XRD образцов системы  $60\text{SiO}_2-(36-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{ZnO}$  при  $x = 1, 3, 5$  моль % после выдерживания в растворе SBF в течение 3 и 5 дней соответственно.

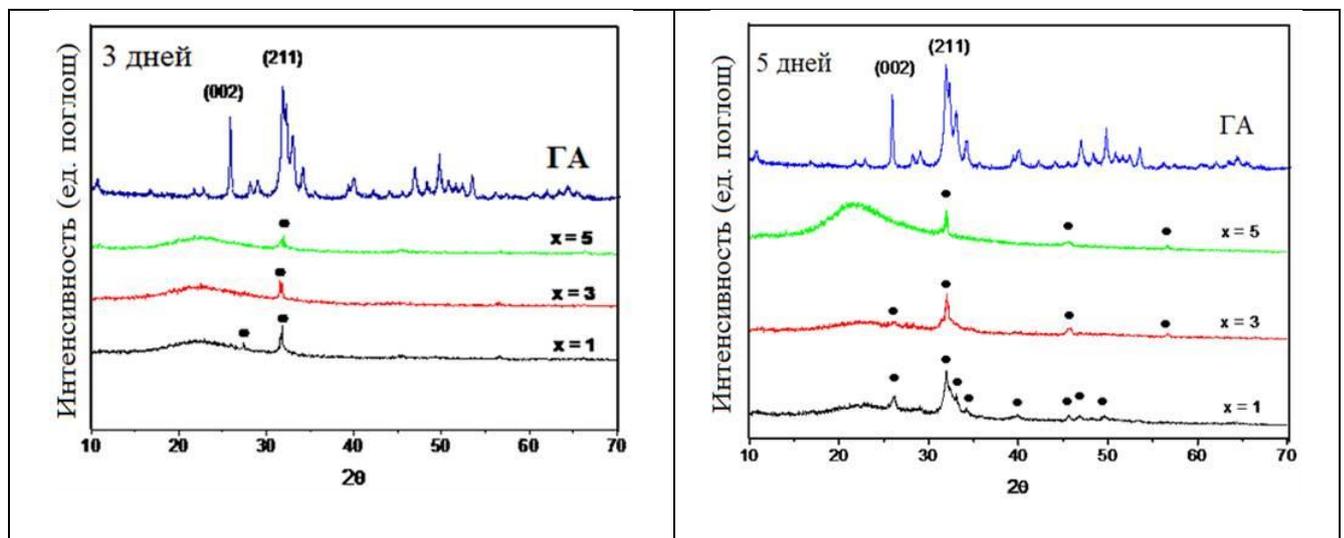


Рис. 3.45. Дифрактограмма XRD систем  $60\text{SiO}_2 - (36-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{ZnO}$  при  $x = 1, 3, 5$  мол.% после 3 и 5 дней погружения в раствор SBF

Для проверки биоактивности образцов после экспериментов «in vitro» использовалась дифрактограмма XRD для ГА [JCPDS № 09–0432].

После 3 дней погружения в раствор SBF на дифрактограммах всех образцов наблюдаются кристаллические линии, характерные для фазы ГА (рис. 3.45), что подтверждает их биоактивность.

В случае содержания ZnO в составе биостекла 1 мол.% (образец  $x = 1$ ) дифрактограмма содержит две характерные линии ГА с  $2\theta \sim 26^\circ$  (002) и  $32^\circ$  (211). В образцах с  $x = 3$  и 5 наблюдается лишь одна характерная линия ГА с  $2\theta \sim 32^\circ$  (211).

Причем ее интенсивность значительно ниже, чем в образце стекла  $x = 1$ . Данные результаты указывают, что биоактивность систем  $60\text{SiO}_2 - (36-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) заметно снижается с увеличением содержания  $\text{ZnO}$  от 1 до 3 мол.%

После 5 дней эксперимента «in vitro» в образце с  $x = 1$  мол.% наблюдается большинство линий, характерных для фазы ГА (рис. 3.37). В то же время для образцов с  $x = 3$  мол.% и  $x = 5$  мол.% фиксируется только 3 линии, характерные для фазы ГА. Кроме того, интенсивность дифракционных линий в образцах  $x = 3$  мол.% и  $x = 5$  мол.% ниже, чем в образце  $x = 1$  мол.%. Следовательно, система  $60\text{SiO}_2 - (36-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{ZnO}$  при  $x = 1$  мол.% проявляет наивысшую биоактивность.

Поэтому биоактивность этих систем можно расположить в следующем порядке: образец с  $x = 1 >$  образец с  $x = 3 >$  образец с  $x = 5$ . Данные результаты согласуются с [80, 132] и показывают важную роль ионов  $\text{Zn}^{2+}$  в контроле биологической активности для биостекла.

На рис. 3.46 представлены СЭМ-изображения систем  $60\text{SiO}_2 - (36-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{ZnO}$  при  $x = 1, 3, 5$  мол.% после 3 и 5 дней погружения в раствор SBF.

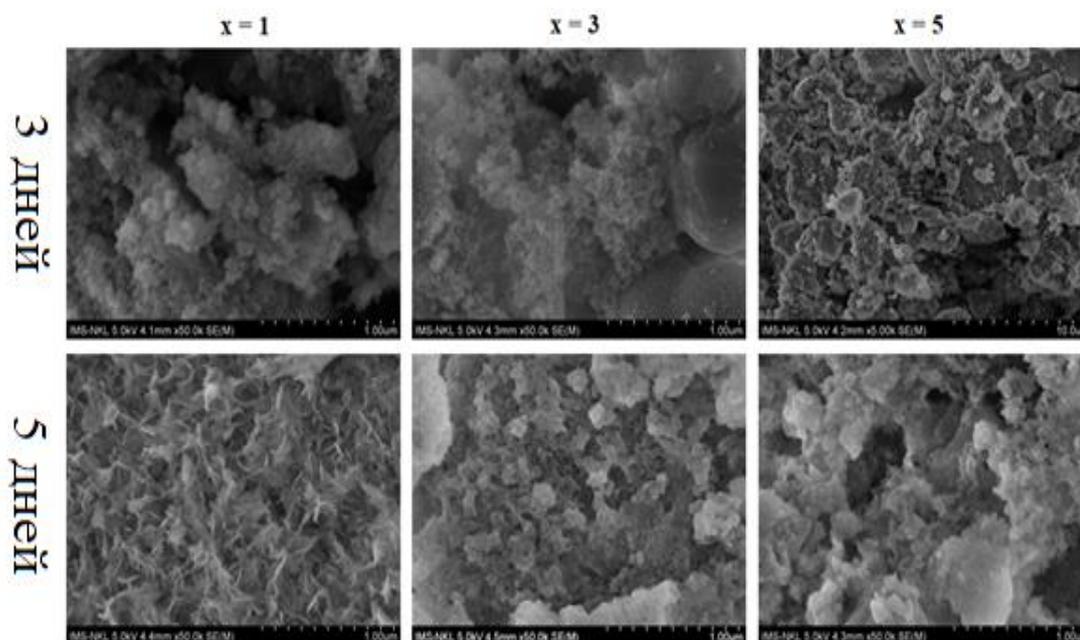


Рис. 3.46. СЭМ изображение систем  $60\text{SiO}_2 - (36-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{ZnO}$  при  $x = 1, 3, 5$  мол.% после 3 и 5 дней погружения в раствор SBF

Как следует из рисунка 3.46, после экспериментов «in vitro» в образцах биостекол изменяется морфология поверхности по сравнению с исходными образцами. Данный факт объясняется взаимодействием поверхности стекла с раствором SBF. Образец биостекла с  $x = 1$  наглядно показывает появление небольших прозрачных и однородных кристаллов на поверхности после 5 дней экспериментов «in vitro», тогда как в образцах  $x = 3$  и  $x = 5$  не наблюдается четкого образования новой кристаллической фазы. Полученные результаты полностью согласуются с анализом рентгенограммы XRD, показывающей снижение биологической активности синтезированных систем биостекол при увеличении содержания ZnO от 1 до 5 мол. %.

**Исследование системы с составами  $70\text{SiO}_2-21\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{MnO}$  ( $x=0, 3, 5$  мол. %) методами ТГ/ДСК и рентгеновской дифракции (XRD).** Схема процесса синтеза  $70\text{SiO}_2-21\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{MnO}$  изображена на рис. 3.47.

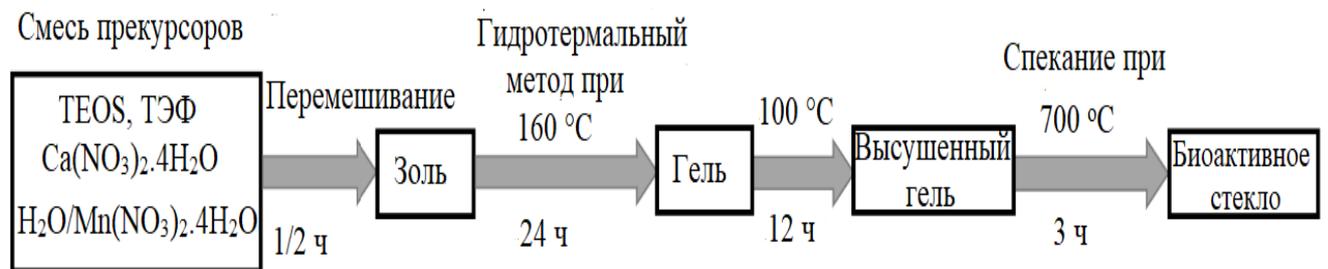


Рис. 3.47. Схема получения систем  $70\text{SiO}_2-(26-x)\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-x\text{MnO}$  ( $x = 0, 3, 5$  мол. %) некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом

Анализ кривых ТГ/ДСК состава для  $70\text{SiO}_2-26\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $70\text{SiO}_2-23\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-3\text{MnO}$ ,  $70\text{SiO}_2-21\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-5\text{MnO}$  показывают, что для всех соединений в диапазоне температур 30–200 °С, 200–400 °С и 400 – 600 °С наблюдается уменьшение массы (рис. 3.48, см. ниже).

Понижение массы в диапазоне 30–200 °С связано с удалением физически адсорбированной воды, что показано на кривых ДСК соединений  $70\text{SiO}_2-26\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $70\text{SiO}_2-23\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-3\text{MnO}$ ,  $70\text{SiO}_2-21\text{CaO}-4\text{P}_2\text{O}_5-5\text{MnO}$  в виде эндопиков при 149 °С; 148.42 °С и 148.48 °С соответственно [130, 136] (рис. 3.48, см. ниже).

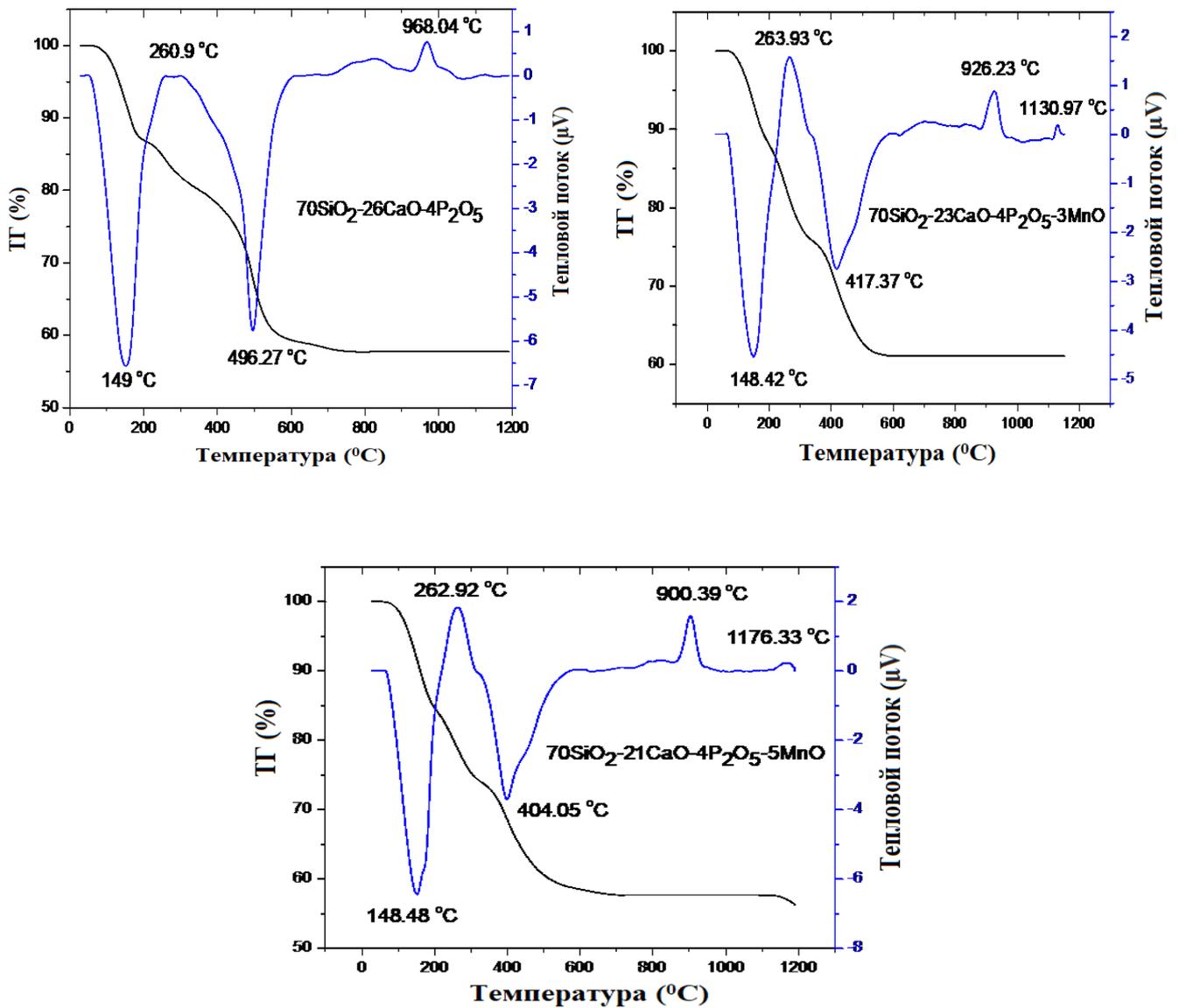


Рис. 3.48. ТГ/ ДСК кривые систем  $70\text{SiO}_2\text{-(}26\text{-}x\text{)CaO-}4\text{P}_2\text{O}_5\text{-}x\text{MnO}$  ( $x = 0, 3, 5$  мол.%).

Понижение массы в диапазоне 200–400 °C связано с выделением химически адсорбированной воды, что показано на кривых ДСК биостекол  $70\text{SiO}_2\text{26CaO}4\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $70\text{SiO}_2\text{23CaO}4\text{P}_2\text{O}_5\text{3MnO}$ ,  $70\text{SiO}_2\text{21CaO}4\text{P}_2\text{O}_5\text{5MnO}$  в виде экзопиков при 260.9 °C; 263.93 °C и 262.92 °C соответственно [76] (рис. 3.48).

Понижение массы в диапазоне 400 – 600 °C связано с разложением нитратных групп, что показано на кривых ДСК систем  $70\text{SiO}_2\text{26CaO}4\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $70\text{SiO}_2\text{23CaO}4\text{P}_2\text{O}_5\text{3MnO}$ ,  $70\text{SiO}_2\text{21CaO}4\text{P}_2\text{O}_5\text{5MnO}$  в виде эндопиков при 496.27 °C, 417.37 °C и 404.05 °C соответственно [48] (рис. 3.48).

На кривых ДСК для систем  $70\text{SiO}_2\text{26CaO4P}_2\text{O}_5$ ,  $70\text{SiO}_2\text{23CaO4P}_2\text{O}_5\text{3MnO}$ ,  $70\text{SiO}_2\text{21CaO4P}_2\text{O}_5\text{5MnO}$  наблюдаются также экзопики, не связанные с потерей массы: экзопик при  $968.04\text{ }^\circ\text{C}$  для  $70\text{SiO}_2\text{26CaO4P}_2\text{O}_5$ ; два экзопика при  $926.23$  и  $1130.97\text{ }^\circ\text{C}$  для  $70\text{SiO}_2\text{23CaO4P}_2\text{O}_5\text{3MnO}$ ; два экзопика при  $900.39$  и  $1176.33\text{ }^\circ\text{C}$  для  $70\text{SiO}_2\text{21CaO4P}_2\text{O}_5\text{5MnO}$ .

Экзотермические пики на кривой ДСК для систем  $70\text{SiO}_2\text{26CaO4P}_2\text{O}_5$ ,  $70\text{SiO}_2\text{23CaO4P}_2\text{O}_5\text{3MnO}$ ,  $70\text{SiO}_2\text{21CaO4P}_2\text{O}_5\text{5MnO}$  типичны для фазового перехода стеклянных систем [48].

Результаты термического анализа показали, что температура выделения физически и химически связанной воды, температура разложения нитратных групп и температура стеклования уменьшаются при увеличении содержания  $\text{MnO}$  (II), добавленного в стекло. Из термического анализа следует, что наилучшей температурой спекания для синтеза биоактивных стекол является  $700\text{ }^\circ\text{C}$ .

Дифрактограммы XRD образцов систем  $70\text{SiO}_2\text{26CaO4P}_2\text{O}_5$ ,  $70\text{SiO}_2\text{23CaO4P}_2\text{O}_5\text{3MnO}$ ,  $70\text{SiO}_2\text{21CaO4P}_2\text{O}_5\text{5MnO}$ , представленные на рисунке 3.49, указывают на аморфные свойства. Пиков, характерных для кристаллических фаз, не наблюдается. Таким образом, увеличение содержания  $\text{MnO}$  (от 3 до 5 мол. %) не изменило аморфную природу биостекла.

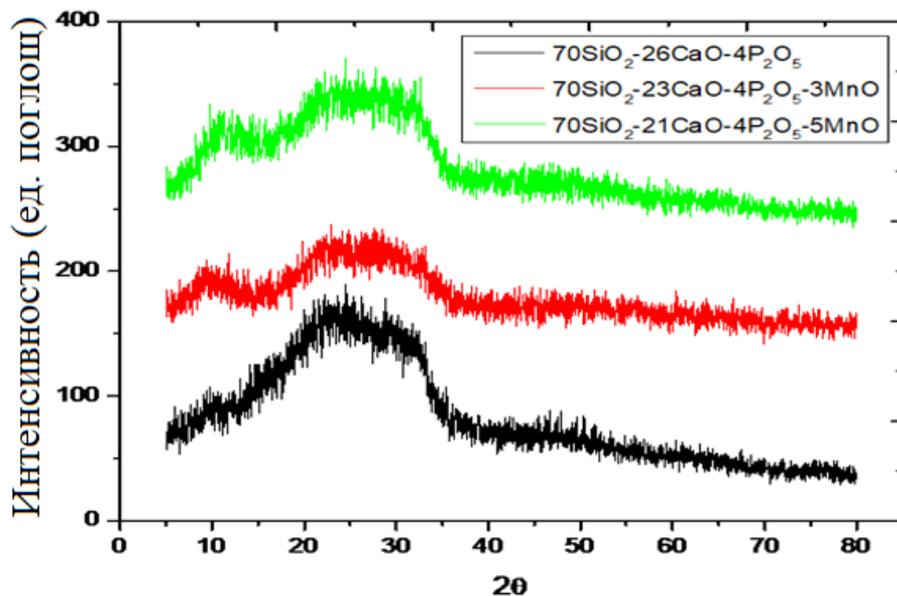


Рис. 3.49. Дифрактограммы XRD образцов систем  $70\text{SiO}_2\text{26CaO4P}_2\text{O}_5$ ,  $70\text{SiO}_2\text{23CaO4P}_2\text{O}_5\text{3MnO}$ ,  $70\text{SiO}_2\text{21CaO4P}_2\text{O}_5\text{5MnO}$

**Оценка биологической активности системы с составами  $70\text{SiO}_2\text{-}21\text{CaO-}4\text{P}_2\text{O}_5\text{-}x\text{MnO}$  ( $x=0, 3, 5$  мол.%).** На рис. 3.50 показана дифрактограмма XRD синтезированных систем после 2 и 10 дней замачивания в растворе SBF.

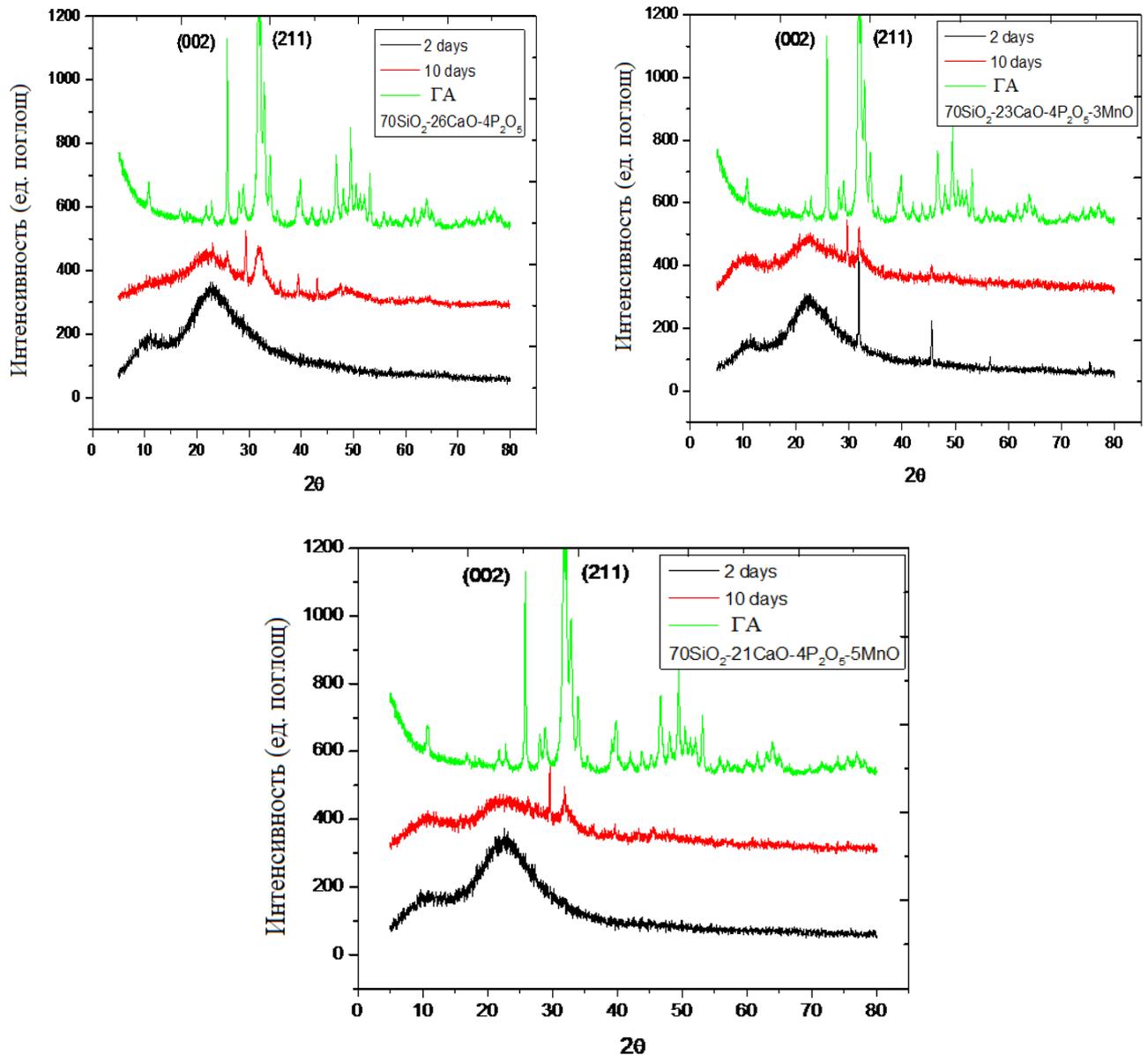


Рис 3.50. Дифрактограмма XRD систем  $70\text{SiO}_2\text{-}26\text{CaO-}4\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $70\text{SiO}_2\text{-}23\text{CaO-}4\text{P}_2\text{O}_5\text{-}3\text{MnO}$ ,  $70\text{SiO}_2\text{-}21\text{CaO-}4\text{P}_2\text{O}_5\text{-}5\text{MnO}$  после 2 и 10 дней погружения в растворе SBF

После 2 дней замачивания в растворе SBF, все три образца  $70\text{SiO}_2\text{-}26\text{CaO-}4\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $70\text{SiO}_2\text{-}23\text{CaO-}4\text{P}_2\text{O}_5\text{-}3\text{MnO}$ ,  $70\text{SiO}_2\text{-}21\text{CaO-}4\text{P}_2\text{O}_5\text{-}5\text{MnO}$  не проявили биологической активности, поскольку не наблюдались пики, характерные для фазы минерального ГА.

После 10 дней замачивания в растворе SBF для образца  $70\text{SiO}_2\text{26CaO4P}_2\text{O}_5$  наблюдается две четких пика ГА при  $2\theta = 26^\circ$  (002) и  $32^\circ$  (211); для образцов  $70\text{SiO}_2\text{23CaO4P}_2\text{O}_5\text{3MnO}$  и  $70\text{SiO}_2\text{21CaO4P}_2\text{O}_5\text{5MnO}$  после 10 дней замачивания в растворе SBF наблюдается один четкий пик ГА при  $32^\circ$  (211). Данные результаты указывают на биоактивность всех биостекол после 10 дней погружения в растворе SBF, однако по мере увеличения содержания MnO наблюдается уменьшение биоактивности, поскольку интенсивность пиков, характерных для ГА, как и их количество уменьшается. По биоактивности системы можно расположить в порядке:  $70\text{SiO}_2\text{26CaO4P}_2\text{O}_5 > 70\text{SiO}_2\text{23CaO4P}_2\text{O}_5\text{3MnO} > 70\text{SiO}_2\text{21CaO4P}_2\text{O}_5\text{5MnO}$ . Таким образом, допирование системы  $70\text{SiO}_2\text{26CaO4P}_2\text{O}_5$  большим количеством ионов Mn (II) не способствует усилению его биоактивности.

### Выводы по параграфу 3.3.3.

Впервые с помощью методики некаталитического гидротермального золь-гель синтеза успешно синтезированы системы  $60\text{SiO}_2 - (36-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%),  $70\text{SiO}_2 - (26-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{MnO}$  ( $x = 0, 3, 5$  мол.%), имеющие аморфные свойства. Температура спекания порошка  $700^\circ\text{C}$ .

В системах  $60\text{SiO}_2 - (36-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{ZnO}$  ( $x = 1, 3, 5$  мол.%) влияние количественного содержания ZnO на пористость получаемых систем носит нелинейный характер в отличие от систем **Z1, Z3, Z5** и с увеличением содержания ZnO от 1 мол.% до 3 мол.% приводит к уменьшению площади удельной поверхности (соответственно  $\text{SSA} = 65.8 \text{ м}^2/\text{г}$  и  $54.4 \text{ м}^2/\text{г}$ ) и увеличению диаметра пор (соответственно  $\text{MD}=9.3\text{нм}$  и  $\text{MD}=21.4\text{нм}$ ). Увеличение содержания ZnO до 5 мол.% ведет к увеличению  $\text{SSA} = 108.8 \text{ м}^2/\text{г}$  и уменьшению  $\text{MD}=5.5\text{нм}$ . Данный факт связан с присутствием в системе оксида фосфора (V), препятствующего полному разрушению стекловидной сетки. С увеличением содержания ZnO от 1 до 5 мол.% биоактивность синтезированных систем снижается, что выражается в исчезновении одной из характерных линий ГА с  $2\theta \sim 32^\circ$  (211) для систем с  $x = 3$  мол.% и 5 мол.%. По биоактивности системы можно расположить в порядке:  $60\text{SiO}_2\text{35CaO4P}_2\text{O}_5\text{1ZnO} > 60\text{SiO}_2\text{33CaO4P}_2\text{O}_5\text{3ZnO} > 60\text{SiO}_2\text{31CaO4P}_2\text{O}_5\text{5ZnO}$ .

В системах  $70\text{SiO}_2 - (26-x)\text{CaO} - 4\text{P}_2\text{O}_5 - x\text{MnO}$  ( $x = 0, 3, 5$  мол.%) увеличение содержания  $\text{MnO}$  (II) от 0 до 5 мол. % вызывает снижение температуры фазового перехода, что указывает на влияние добавок  $\text{MnO}$  на термические свойства синтезированных систем. Увеличение содержания  $\text{MnO}$  от 3 до 5 мол. % не влияет на аморфную природу получаемых соединений. Допирование системы  $70\text{SiO}_2\text{26CaO4P}_2\text{O}_5$  большим количеством ионов  $\text{Mn}$  (II) не способствует усилению его биоактивности.

### 3.4. Исследования биосовместимости синтезированных систем биостеклол

#### Биосовместимость системы $70\text{SiO}_2\text{-30CaO}$ , синтезированной по методике 1.

Исследования жизнеспособности клеток в конденсированной среде системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной гидротермальным золь-гель методом, показаны на рисунке 3.51.

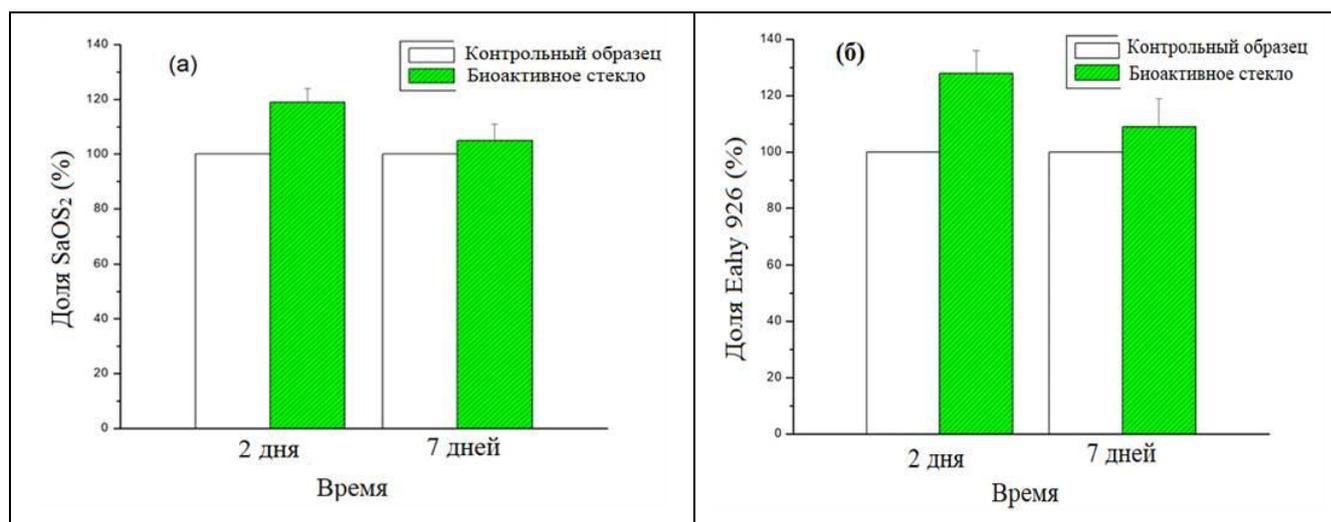


Рис. 3.51. Диаграммы, показывающие способность культивирования клеток на биостекле  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  через 2 дня и 7 дней: (а) для клеток остеобластов линии  $\text{SaOS}_2$  и (б) для эндотелиальных клеток линии  $\text{Eahy926}$

После 2 дней культивирования, доля жизнеспособных клеток составляла 119% и 128% соответственно для остеобластов линии  $\text{SaOS}_2$  и для эндотелиальных клеток линии  $\text{Eahy926}$ к. Жизнеспособность клеток без воздействия биологически активного стекла в качестве фиксированного контроля составляет 100 %. Полученные результаты

подтвердили биосовместимость синтетического биостекла  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  с этими двумя культурами клеток.

Через 7 дней отмечено снижение жизнеспособности остеобластоподобного SaOS<sub>2</sub> и эндотелиально-подобного Eahy926. Это очевидно связано с потребностью обновления питательной среды.

Согласно ISO 10993-5 (*Биологическая оценка медицинских изделий - Часть 5: Тест на цитотоксичность, метод in vitro*), жизнеспособность клеток выражается в процентах от контрольного образца, для которого она составляет 100% [137]. Если средняя жизнеспособность клеток в исследуемых образцах составляет менее 70%, то материал цитотоксичен. В соответствии с вышесказанным биостекло  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , полученное с помощью методики гидротермального золь-гель синтеза, не показало токсичности по сравнению с контрольным образцом.

### Биосовместимость системы $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , синтезированной по методике 2.

Исследования жизнеспособности клеток в конденсированной среде синтетического биостекла  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ , полученного некаталитическим золь-гель синтезом в горячей воде, показаны на рисунке 3.52.

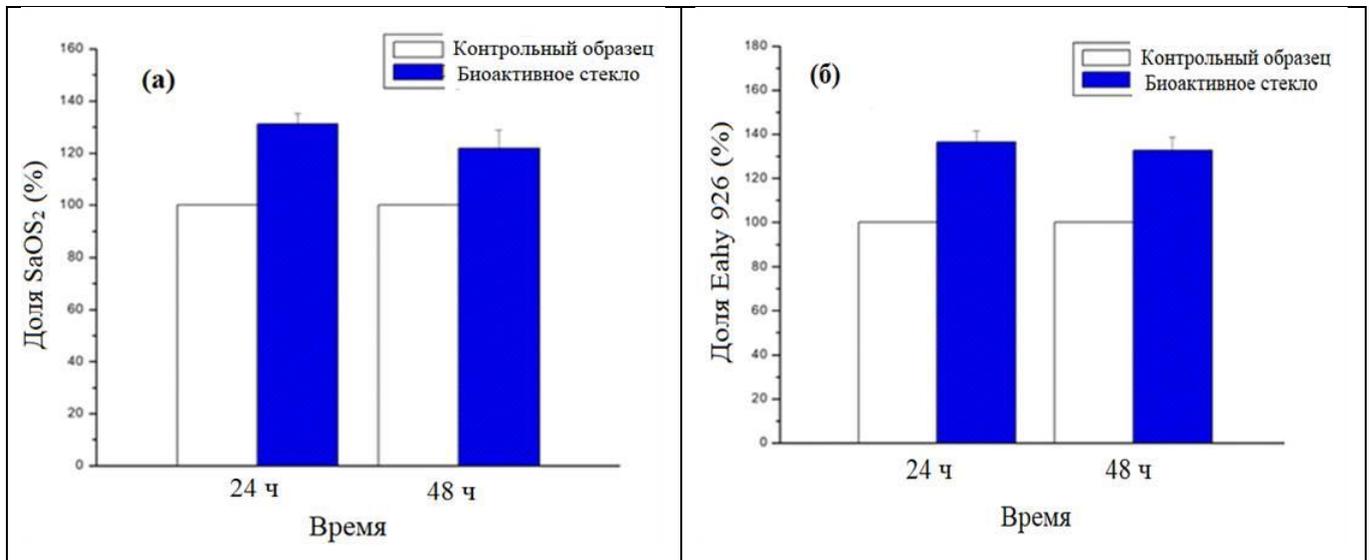


Рис. 3.52. Диаграммы, показывающие жизнеспособность клеток на системе  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  через 24 часа (1 сутки) и 48 часов (2 суток): (а) для клеток остеобластов линии SaOS<sub>2</sub> и (б) для эндотелиальных клеток линии Eahy926

После суток культивирования доля жизнеспособных клеток составляла 131.2% и 136.5% соответственно для остеобластов линии SaOS<sub>2</sub> и для эндотелиальных клеток

линии Eahy926к. Жизнеспособность клеток без воздействия биологически активного стекла в качестве фиксированного контроля составляла 100 %. Через двое суток отмечено снижение жизнеспособности остеобластоподобного SaOS<sub>2</sub> и эндотелиально-подобного Eahy926. Это очевидно связано с потребностью обновления питательной среды.

Согласно стандарту ISO 10993-5 (тест на цитотоксичность, методы *in vitro*), материал токсичен в том случае, если его клеточная жизнеспособность ниже 70% [137]. В соответствии с вышесказанным биоактивное стекло **70SiO<sub>2</sub>30CaO**, синтезированное с помощью золь–гель метода в горячей воде, не показало токсичности по сравнению с контрольным образцом. Полученные результаты подтвердили биосовместимость синтетического биостекла **70SiO<sub>2</sub>30CaO**, синтезированного по методике 2 с двумя культурами клеток в течение 24 и 48 часов.

**Биосовместимость систем 70SiO<sub>2</sub>-(30-x)CaO-xZnO (x = 1, 3, 5 мол.%) — Z1, Z3, Z5, синтезированных некаталитическим гидротермальным методом.** На рисунке 3.53 показана доля жизнеспособных клеток линий SaOS<sub>2</sub> и Eahy929 при воздействии биостекла в течение 24 часов.

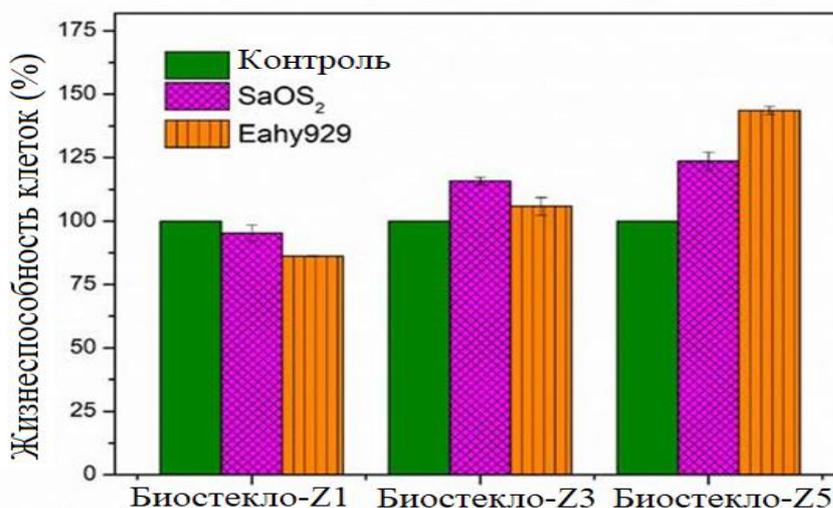


Рис. 3.53. Диаграммы, показывающие жизнеспособность клеток остеобластов линии SaOS<sub>2</sub> и клеток линии Eahy926 на биоактивном стекле **Z1, Z3, Z5** в течение 24 часов (1 сутки)

Жизнеспособность клеток без воздействия стекла является контрольной и составляет 100% [138, 139]. Согласно стандарту ISO 10993-5 (тест на цитотоксичность *in vitro*) жизнеспособность клеток устанавливается в процентах относительно контроля. Если жизнеспособность клеток меньше 70%, материал цитотоксичен. Согласно данным, представленным на рисунке 3.45, все синтетические биоактивные стекла **Z1**, **Z3** и **Z5** обладают хорошей биосовместимостью. Биостекло–**Z5** демонстрирует наиболее эффективную биосовместимость по сравнению с образцами биостекол **Z3** и **Z1**. Полученные результаты согласуются с исследованиями, что подтверждает эффект добавления ZnO для повышения жизнеспособности клеток [80, 83, 142–143].

**Биосовместимость системы  $58\text{SiO}_2\text{33CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$ , синтезированной некаталитическим гидротермальным методом.** Исследования по жизнеспособности клеток фибробластов линии L–929, подвергшихся непосредственному воздействию порошка биоактивного стекла  $58\text{SiO}_2\text{33CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$  в течение 24 часов, показаны на рисунке 3.54. Контрольное значение жизнеспособности клеток без воздействия биоактивного стекла составляет 100% [138, 139].

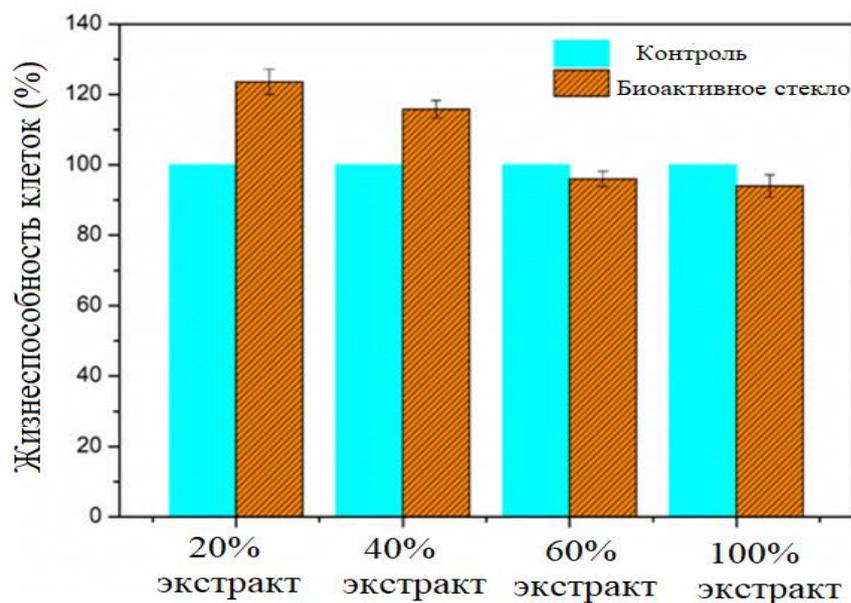


Рис. 3.54. Диаграммы, показывающие жизнеспособность клеток фибробластов линии L–929 на биоактивном стекле—  $58\text{SiO}_2\text{33CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$  через 24 часа (1 сутки)

Согласно ISO 10993-5 (*Биологическая оценка медицинских изделий - Часть 5: Тест на цитотоксичность, метод in vitro*), жизнеспособность клеток выражается в процентах от контрольного образца, для которого она составляет 100% [137]. Если

средняя жизнеспособность клеток в исследуемых образцах составляет менее 70%, то материал цитотоксичен.

Полученные результаты показали, что доля жизнеспособных клеток составляла соответственно 124%, 116%, 96%, 94% для экстрактов, содержащих 20%, 40%, 60 %, 100% порошка биостекла.

20%-экстракт показал самые высокие значения жизнеспособности клеток, в то время как 60% и 100% экстракты показали небольшую разницу. Таким образом, биоактивное стекло  $58\text{SiO}_2\text{33CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$  (мас.%), синтезированное по методике некаталитического гидротермального золь-гель синтеза, демонстрирует хорошую биосовместимость в клеточной среде.. Значение жизнеспособности клеток для биологически активного стекла в данном исследовании эквивалентно таковым для предыдущих стеклянных систем, таких как — система 45S5, полученная с помощью плавления, системы 77S и 58S, полученных традиционным золь-гель методом [140, 141].

#### Выводы по параграфу 3.4.

Таким образом, системы  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$ ,  $58\text{SiO}_2\text{33CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$  и  $70\text{SiO}_2-(30-x)\text{CaO}-x\text{ZnO}$  ( $x=1, 3, 5$  мол.%) или **Z1**, **Z3** и **Z5** не проявляют цитотоксичность. В исследованиях «*in vitro*» на биосовместимость для клеточных линий фибробластов L-929 в присутствии **БС**  $58\text{SiO}_2\text{33CaO}9\text{P}_2\text{O}_5$ , а также для клеточных линий остеобластов SaOS<sub>2</sub> и эндотелиальных клеток Eahy926 в присутствии **БС** систем **Z1**, **Z3** и **Z5** и  $70\text{SiO}_2\text{30CaO}$  наблюдается их высокая жизнеспособность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 1). Разработаны три новых методики синтеза для бинарной системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO**. В гидротермальном золь-гель синтезе преимущество заключается в сокращении времени гелеобразования, однако кислотный катализатор из операций не исключен. В некаталитическом золь-гель синтезе в горячей воде из операций синтеза исключен кислотный катализатор и значительно сокращено время синтеза. Преимуществом некаталитического гидротермального золь-гель синтеза является значительное упрощение операций синтеза и исключение из операций синтеза кислотного катализатора. Для всех трех методик образцы сохраняют аморфные свойства и аналогичны по фазовому составу. В последних двух методиках реализован принцип «зеленой химии» с исключением кислотного катализатора.
- 2). Впервые синтез трехкомпонентной системы **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** осуществлен некаталитическим гидротермальным золь-гель синтезом. Образец **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** обладает аморфными свойствами и по фазовому составу аналогичен системе, синтезированной традиционным золь-гель методом.
- 3). Для образцов **70SiO<sub>2</sub>30CaO** и **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** текстурно-морфологические показатели (удельная площадь поверхности SSA, объем PV и диаметр MD пор) отличаются незначительно от данных для образцов, полученных традиционным золь-гель методом, а также между собой, зависят от условий синтеза и укладываются в стандартную норму для SSA БС (50-400 м<sup>2</sup>/г). Усредненные значения для образцов **70SiO<sub>2</sub>30CaO** составляет: MD – 17.88 нм, PV – 0.57 см<sup>3</sup>/г, SSA – 143.64 м<sup>2</sup>/г; для образца **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**: MD – 21.2 нм, PV - 0.54 см<sup>3</sup>/г, SSA – 104.7 м<sup>2</sup>/г.
- 4). Впервые с использованием методики некаталитического гидротермального золь-гель синтеза получены ряды стеклообразных систем **60SiO<sub>2</sub>–(40–x)CaO–xFe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>** (x = 0, 1, 3, 5 мол.%) и **70SiO<sub>2</sub>–(30–x)CaO–xZnO** (x = 1, 3, 5 мол.%). Установлено, что аморфные свойства наблюдаются при допировании Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в количестве x = 0, 1 мол.% и допировании ZnO в количестве x = 1, 3, 5 мол.%. При этом увеличение содержания ZnO от 1 до 5 мол.% вызывает уменьшение SSA от 133.6 м<sup>2</sup>/г до 74.9 м<sup>2</sup>/г, но без значительного изменения MD и PV. Эти результаты указывают, что ионы Fe(III) и Zn(II) являются модификаторами стекловидной сетки, замещая ионы кальция и кремния.

Показано, что ионы Fe(III) индуцирует магнитные свойства в системах с сохранением их биоактивности, при этом с увеличением содержания ионов Fe(III) происходит усиление магнитных свойств. Для системы **60S37C3Fe** отмечены более высокие значения коэрцитивной силы ( $H_c = 1460.75$  Э) и намагниченности насыщения ( $M_s = 0.2$  эме/г) по сравнению с **60S39C1Fe** ( $H_c = 34.83$  Э;  $M_s = 0.13$  эме/г).

5. Впервые с использованием методики некаталитического гидротермального золь-гель синтеза получены ряды стеклообразных систем **60SiO<sub>2</sub>-(36-x)CaO-4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-xZnO** ( $x = 1, 3, 5$  мол.%), **70SiO<sub>2</sub>-(26-x)CaO-4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-xMnO** ( $x = 0, 3, 5$  мол.%). Все системы обладают аморфными свойствами. Найдено, что с увеличением содержания ZnO в пределах 1÷3 мол.% наблюдается уменьшение SSA от 65.8 м<sup>2</sup>/г до 54.4 м<sup>2</sup>/г и увеличение MD от 9.3 нм до 21.4 нм. С увеличением содержания ZnO до 5 мол.% SSA увеличивается до 108.8 м<sup>2</sup>/г и MD уменьшается до 5.5 нм. Эти результаты указывают, что ионы Zn(II) являются модификаторами стекловидной сетки при 1÷3 мол.%, замещая ионы кальция и кремния. Наличие оксида фосфора (V) препятствует полной модификации и разрушению стекловидной сетки.

6). Установлено, что температура спекания порошков составляет 700°C кроме систем, содержащих оксид железа (III), Для **60SiO<sub>2</sub>-(40-x)CaO-xFe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>** ( $x = 0, 1, 3, 5$  мол.%) температура спекания порошков 750°C. Показано, что с увеличением содержания ZnO и MnO от 0÷1 до 5 мол.% в системах происходит снижение температуры фазового перехода, что указывает на влияние добавок оксидов на термические свойства.

7). Биоактивность всех систем подтверждается наличием одного  $2\theta=32^\circ$  (211) или двух  $2\theta=26^\circ$  (002),  $32^\circ$  (211) пиков, типичных для минеральных слоев ГА, наблюдаемых в спектре XRD после замачивании образцов в растворе SBF, что позволяет отнести системы к БС. При допировании соединениями d-элементов с увеличением содержания Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ZnO, MnO от 0÷1 мол.% до 5 мол.% биоактивность снижается, что подтверждается наличием только одного  $2\theta=32^\circ$  (211) пика для ГА. Наиболее активное формирование слоев ГА наблюдается для **60S39C1Fe**, **70S39C1Zn**, **60SiO<sub>2</sub>35CaO4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>1ZnO**, **70SiO<sub>2</sub>26CaO4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** и **70SiO<sub>2</sub>23CaO4P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>3MnO**. Показано, что системы **70SiO<sub>2</sub>30CaO**, **58SiO<sub>2</sub>33CaO9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** и **70SiO<sub>2</sub>-(30-x)CaO-xZnO** ( $x=1, 3, 5$

мол.%) нецитотоксичны и наблюдается высокая жизнеспособность клеточных линий остеобластов SaOS<sub>2</sub> и эндотелиальных клеток Eahy926.

Дальнейшее продолжение исследований может быть связано с разработкой методик некаталитического гидротермального золь-гель синтеза для других составов, допированных ионами биогенных элементов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Williams, D. F. Definitions in biomaterials / D. F. Williams // Consensus conference of the European Society for Biomaterials Chester. New York. – 1986. – ISBN 9780444428585. – 72 p.
2. Имплантаты Биоматериалы Иллюстрации, от 10.01.2022.[Электронный Ресурс] URL: <https://www.dreamstime.com/illustration/implants-biomaterials.html>
3. Bhat, S.V. Overview of Biomaterials / S. V. Bhat // Biomaterials. Narosa Publishing House, New Delhi, India. – 2002. – ISBN 9789401003285. – P. 1–11.
4. Tathe, A. Abrief review: Biomaterials and their Application / A. Tathe, M. Ghodke, A. P. G. Nikalje // International Journal of Pharmaceutical Science. – 2010. – Vol. 2. – P. 19–23.
5. Hench, L. L. Bonding Mechanisms at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials / L. L. Hench, R. J. Splinter, W. C. Allen, Jr. Greenlee // Journal of Biomedical Materials Research. – 1972. – Vol. 2. – P. 117–141.
6. Varshneya, A. K. Fundamentals of Inorganic glasses / A.K. Varshneya // Academic Press, Boston. – 1994. – ISBN 9780080571508. – 570 p.
7. Penel, G. Microraman spectral study of carbonated apatites, enamel, dentine and Bone / G. Penel, G. Leroy, C. Rey, E. F. Brès // Calcified Tissue International. – 1998. – Vol. 63. – P. 475–481.
8. Rey, C. Hydroxyl groups in bone mineral / C. Rey, J. L. Miquel, L. Facchini, A. P. Legrand, M. J. Glimcher // Bone. – 1995. – Vol. 16. – № 5. – P. 583–586.
9. Gutowska, I. The role of bivalent metals in hydroxyapatite structures as revealed by molecular modeling with the Hyper Chem software / I. Gutowska, Z. Machoy, B. Machalinski // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2005. – Vol. 75. – № 4. – P. 788–793.
10. Oudadesse, H. Physicochemical reactivity after the “in vitro” assays of synthetic and natural hydroxyapatite / H. Oudadesse, N. H. A. Camargo // Key Engineering Materials. – 2009. – Vol. 396. – P. 261–264.
11. Kay, M.I. Crystal Structure of Hydroxyapatite / M.I. Kay, R.A. Young, A.S. Posner // Nature. – 1964. – Vol. 204. – P. 1050–1052.

12. Montel, G. Progres dans le domaine de la chimie des composés phosphorés solides a structure d'apatite. Application a la biologie et au traitement des minerais / G. Montel, G. Bonel, J.C. Trombe, J. C. Heughebaert, C. Rey // *Pure and Applied Chemistry*. – 1980. – Vol. 52. – P. 973–987.

13. Damia, C. Bioactive coatings obtained at room temperature with hydroxyapatite and polysiloxanes / C. Damia, P. Sharrock // *Materials Letters*. – 2006. – Vol. 60. – P. 3192–3196.

14. Vert Mooney, M.D. Comparison of Hydroxyapatite Granules to Autogenous Bone Graft in Fusion Cages in a Goat Model / M.D. Vert Mooney, B. Jennifer, M.S. Massie, I. Bengt, M.D. Lind, M.D. Jung-Ho Rah, M.D. Scott Negri, E. Ralph, M.D. Holmes // *Surgical Neurology*. – 1998. – Vol. 49. – P. 628–634.

15. Dumelie, N. In vitro precipitation of electrodeposited calcium-deficient hydroxyapatite coated  $Ti_6Al_4V$  for implant applications / N. Dumelie, H. Benhayoune, D. Richard, D. Laurent-Maquin, G. Balossier // *Materials characterization*. – 2008. – Vol. 59. – P. 129–133.

16. McConnel, D. Apatite. Its Crystal Chemistry, Mineralogy, Utilisation and Geological and Biologic Occurrences / D. McConnel // *Acta crystallographica*. – 1981. – Vol. 37. – P. 780–781.

17. Verwilghen, C. Convenient conversion of calcium carbonate to hydroxyapatite at ambient pressure / C. Verwilghen, M. Chkir, S. Rio, A. Nzihou, P. Sharrock, G. Depelsenaire // *Materials Science and Engineering C*. – 2009. – Vol. 29. – P. 771–773.

18. Daculsi, G. Biphasic calcium phosphate concept applied to artificial bone, implant coating and injectable bone substitute / G. Daculsi // *Biomaterials*. – 1998. – Vol. 19. – P. 1473–1478.

19. Rey, C. Tricalcium phosphate-based ceramics, Bioceramics and their Clinical Applications / C. Rey, C. Combes, C. Drouet, S. Somrani // *Biomaterials*. – 2008. – P. 326–366.

20. Irigaray, J.L. Kinetics of the diffusion of some elements evaluated by neutron activation in a coral implanted in vivo / J.L. Irigaray, H. Oudadesse, G. Blondiaux, D. Collangettes // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 1993. – Vol. 169. – P. 339–346.

21. Carrodeguas, R.G. " $\alpha$ -Tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications" / R.G. Carrodeguas, S. De Aza // *Acta Biomaterialia*. – 2011. – Vol. 7. – № 10. – P. 3536–3546.
22. Xynos, I.D. Bioglass 45S5 Stimulates Osteoblast Turnover and Enhances Bone Formation In Vitro: Implications and Applications for Bone Tissue Engineering / I.D. Xynos, M.V.J. Hukkanen, J.J. Batten, L.D. Buttery, L.L. Hench, J.M. Polak // *Calcified Tissue International*. – 2000. – Vol. 67. – P. 321–329.
23. Hench, L.L. The story of Bioglass / L.L. Hench // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2006. – Vol. 17. – № 11. – P. 967–978.
24. Gupta, N. Mesoporous bioactive glass and its applications / N. Gupta, D. Santhiya // *Bioactive Glasses*. – 2018. – P. 63–85. DOI: 10.1016/B978-0-08-100936-9.00003-4.
25. Vallet-Regí, M. Ceramics for medical applications / M. Vallet-Regí // *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. – 2001. – № 2. – P. 97–108.
26. Elgayar, I. Structural analysis of bioactive glasses / I. Elgayar, A.E. Aliev, A.R. Boccaccini, R.G. Hill // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2005. – Vol. 351. – № 2. – P. 173–183.
27. Kokubo, T. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity / T. Kokubo, H. Takadama // *Biomaterials*. – 2006. – Vol. 24. – P. 2907–2915.
28. Cao, W.P. Bioactive materials / W.P. Cao, L.L. Hench // *Ceramics International*. – 1996. – Vol. 22. – № 6. – P. 493–507.
29. Clark, A.E. Auger spectroscopic analysis of Bioglass corrosion films / A.E. Clark, C.G. Pantano, L.L. Hench // *Journal of the American Ceramic Society*. – 1976. – Vol. 59. – P. 37–39.
30. Bairo, F. Bioactive glasses: Special applications outside the skeletal system / F. Bairo, G. Novajra, M.P. Pacheco, A.R. Boccaccini, C.V. Brovarone // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2016. – Vol. 432. – P. 15–30.
31. Camargo, N.H.A. Synthesis and Characterization of Nanostructured Ceramic Powders of Calcium Phosphate and Hydroxyapatite for Dental Applications / N.H.A. Camargo, S.A. Delima, J.C.P. Souza, J.F. Aguiar, M.M. Meier, V.E.S. Cardoso // *Key Engineering Materials*. – 2009. – Vol. 398. – P. 619–622.

32. Hench, L.L. Characterization of glass corrosion and durability / L.L. Hench // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 1975. – Vol. 19. – P. 27–39.
33. Hench, L.L. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials / L. L. Hench, R. J. Splinter, W. C. Allen, T. K. Greenlee // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 1971. – Vol. 5. – №. 6. – P. 117–141.
34. Oudadesse, H. Enhancement of cells proliferation and control of bioactivity of strontium doped glass / H. Oudadesse, E. Dietrich, X.V. Bui, Y. Le Gal, P. Pellen-Mussi, G. Cathelineau // *Applied Surface Science*. – 2011. – Vol. 257. – № 20. – P. 8587–8593.
35. Kolan, K.C. Fabrication of 13-93 bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering using indirect selective laser sintering / K.C. Kolan, M.C. Leu, G.E. Hilmas, R.F. Brown, M. Velez // *Biofabrication*. – 2011. – Vol. 3. – P. 025004–025014.
36. Julian, R.J. Review of bioactive glass: From Hench to hybrids / R. J. Julian // *Acta Biomaterialia*. – 2013. – Vol. 9. – P. 4457–4486
37. Qazi, T.H. Comparison of the effects of 45S5 and 1393 bioactive glass microparticles on hMSC behavior / T. H. Qazi, S. Hafeez, J. Schmidt, G.N. Duda, A.R. Boccaccini, E. Lippens // *Journal of Biomedical Materials Research: Part A*. – 2017. – Vol. 105. – № 10. – P. 2772–2782.
38. Fagerlund, S. Dissolution patterns of biocompatible glasses in 2-amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol (Tris) buffer / S. Fagerlund, L. Hupa, M. Hupa // *Acta Biomaterialia*. – 2013. – Vol. 9. – № 2. – P. 5400–5410
39. Brauer, D.S. Bioactive Glasses: Fundamentals, Technology and Applications / D.S. Brauer, L. Hupa, A.R. Boccaccini, M. Shahinpoor, Hans-Jorg Schneider, D. Boyd // *Royal Society of Chemistry. Part A*. – 2016. – Vol. 23. – ISBN-13: 978-1782629764. – 549 p
40. Zhang, D. Influence of fluid circulation on in vitro reactivity of bioactive glass particles/ D. Zhang , M. Hupa , H. T. Aro and L. Hupa // *Materials Chemistry and Physics*. – 2008. – Vol. 111. – № 2–3. – P. 497–502
41. Varila, L. Surface reactions of bioactive glasses in buffered solutions / L. Varila, S. Fagerlund, T. Lehtonen, J. Tuominen, L. Hupa // *Journal of the European Ceramic Society*. – 2012. – Vol. 32. – № 11. – P. 2757–2763.
42. Hench, L.L. The story of Bioglass/ L. L. Hench // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* . – 2006. – Vol. 17. – № 11. – P. 967–978.

43. Chen, Q.-Z. A new sol-gel process for producing Na<sub>2</sub>O-containing bioactive glass ceramics / Q.-Z. Chen, Y. Li, L.-Y. Jin, J.M.W. Quinn, P.A. Komesaroff: *Acta Biomater.* – 2010. – Vol. 6. – № 10. – P. 4143–4153.
44. Sepulveda, P. Characterization of melt-derived 45S5 and sol-gel-derived 58S bioactive glasses / P. Sepulveda, J.R. Jones, L.L. Hench // *Journal of Biomedical Materials Research.* – 2001. – Vol. 58. – № 6. – P.734–740.
45. Waselau, M. Effects of bioactive glass S53P<sub>4</sub> or beta-tricalcium phosphate and bone morphogenetic protein-2 and bone morphogenetic protein-7 on osteogenic differentiation of human adipose stem cells / M. Waselau, M. Patrikoski, M. Juntunen, K. Kujala, M. Kääriäinen, H. Kuokkanen, G.K. Sándor, O. Vapaavuori, R. Suuronen, B. Mannerström, B.V. Rechenberg, S. Miettinen // *Journal of Tissue Engineering.* – 2012. – Vol. 3. – № 1. – 13 p.
46. Owens, G.J. Sol-gel based materials for biomedical applications / G.J. Owens, R.K. Singh, F. Foroutan, M. Alqaysi, C.-M. Han, C. Mahapatra, H.-W. Kim, J.C. Knowles // *Progress in Materials Science.* – 2016. – Vol. 77. – P. 1–79.
47. Hench, L.L. The sol-gel process / L.L. Hench, J.K. West // *American Chemical Society.* – 1990. – Vol. 90. – № 1. – P. 33–72.
48. Román, J. Sol-Gel Glasses as Precursors of Bioactive Glass Ceramics / J. Román, S. Padilla, M. Vallet-Regí // *Chemistry Materials.* – 2003. – Vol. 15. – № 3. – P. 798–806.
49. Ma, J. Influence of the sintering temperature on the structural feature and bioactivity of sol-gel derived SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bioglass / J. Ma, C. Z. Chen, D. G. Wang, X. G. Meng, J. Z. Shi, // *Ceramics International.* – 2010. – Vol. 36. – № 6. – P. 1911–1916.
50. Martínez, A. Bioactivity of a CaO-SiO<sub>2</sub> Binary Glasses System / A. Martínez, I. Izquierdo-Barba, M. Vallet-Regí // *Chem. Mater.* – 2000. – Vol. 12. – № 10. – P. 3080–3088.
51. Juhasz, J.A. Bioactive ceramics: processing, structures and properties / J.A. Juhasz, Serena M. Best // *Journal of Materials Science.* – 2012. – Vol. 47. – № 2. – P. 610–624.
52. Goh, Y.F. In vitro Study of Nano-Sized Zinc Doped Bioactive Glass / Y.F. Goh, AZ.Z. Alshemary, M. Akram, M.R.A. Kadir // *Materials Chemistry and Physics.* – 2012. – Vol. 137. – № 3. – P. 1031–1038.
53. Courthéoux, L. Controlled Bioactivity in Zn-doped sol-gel derived SiO<sub>2</sub>-CaO bioactive glasses / L. Courthéoux, J. Lao, J.-M. Nedelec, E. Jallot // *Journal of Physical Chemistry* – 2008. – Vol. 112. – № 35. – P. 13663–13667.

54. Balasubramanian, P. Zinc-containing bioactive glasses for bone regeneration, dental and orthopedic applications / P. Balasubramanian, L.A. Strobel, U. Kneser, A.R. Boccaccini // *Biomedical glasses – 2015. – Vol. 1, N.1 – P. 51–69.*

55. Rocton, N. Study of nano bioactive glass for use as bone biomaterial comparison with micro bioactive glass behaviour / N. Rocton, H. Oudadesse, S. Mosbahi, L. Bunetel, P. Pellen-Mussi, B. Lefevre // *Materials Science and Engineering. – 2019. – Vol. 628. – P. 1–11.*

56. Cañaveral, S. Synthesis and characterization of a 58S bioglass modified with manganese by a sol-gel route / S. Cañaveral, D. Morales, A. F. Vargas // *Materials Letters. – 2019. – Vol. 255. – № 15. – P. 126575–126579.*

57. Bui, X.V. Bioactive glass 58S prepared using an innovation sol-gel process,” X.V. Bui, T.H. Dang // *Processing and Application of Ceramics. – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 98–103.*

58. Bui, X.V. Evaluating Formation and Bioactivity of New Sol-gel Bioactive Glass / X.V. Bui // *VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology. – 2019. – Vol. 35. – № 1. – P. 68–75.*

59. Ahmadi, S.M. Sol-gel synthesis, characterization and in vitro evaluation of SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bioactive glass nanoparticles with various CaO/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ratios / S.M. Ahmadi, A. Behnamghader, A. Asfnejaad // *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. – 2017. – Vol. 12. – № 3. – P. 847–860.*

60. Letaief , N. New 92S6 mesoporous glass: Influence of surfactant carbon chain length on the structure, pore morphology and bioactivity / N. Letaïef, A. Lucas-Girot, O. Hassane, R. Dorbez-Sridi // *Materials Research Buletin. – 2014. – Vol. 60. – P. 882–889.*

61. Cacciotti, I. Sol-gel derived 45S5 bioglass: synthesis, microstructural evolution and thermal behavior / I. Cacciotti, M. Lombardi, A.B. Antonio, L. Montanaro // *Journal of Material Science: Material Medicine. – 2012. – Vol. 23. – № 8. – P. 1849–1866.*

62. Baino, F. Fe-Doped Sol-Gel Glasses and Glass-Ceramics for Magnetic Hyperthermia / F. Baino, E. Fiume, M. Miola, F. Leone, B. Onida, F. Laviano, R. Gerbaldo, E. Verné // *Materials (Basel). – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 173–188.*

63. Baino, F. Fe-doped bioactive glass-derived scaffolds produced by sol-gel foaming / F. Baino, E. Fiume, M. Miola, F. Leone, B. Onida, E. Verné // *Materials Letters. – 2019. – Vol. 235. – P. 207-211.*

64. Poliakoff, M. Green chemistry: science and politics of change / M. Poliakoff, J.M. Fitzpatrick, T.R. Farren, P.T. Anastas // *Science*. – 2002. – Vol. 297. – № 5582. – P. 807–810.
65. Ben-Arfa, B.A.E. Effects of catalysts on polymerisation and microstructure of sol-gel derived bioglasses / B.A.E. Ben-Arfa, H.R. Fernandes, I.M.M. Salvado, J.M.F. Ferreira, R.C. Pullar // *Journal Of The American Ceramic Society. Materials Science, Ceramics*. – 2018. – Vol. 101. – № 7. – P. 2831–2839.
66. Sharifianjazi, F. Synthesis and characteristics of sol-gel bioactive  $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-Ag}_2\text{O}$  glasses / F. Sharifianjazi, N. Parvin, M. Tahriri // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2017. – Vol. 476. – P. 108–113.
67. Balamurugan, A. Development and in vitro characterization of sol-gel derived  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2\text{-ZnO}$  bioglass / A. Balamurugan, G. Balossier, S. Kannan, J. Michel, A.H.S. Rebelo, J.M.F. Ferreira // *Act. Biomater.* – 2007. – Vol. 3. – № 2. – P. 255–262.
68. Salman, S.M. The role of strontium and potassium on crystallization and bioactivity of  $\text{Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$  glasses / S.M. Salman, S.N. Salama, H.A. Abo-Mosallam // *Ceramics International*. – 2012. – Vol. 38. – № 1. – P. 55–63.
69. El-Kheshen, A.A. Effect of  $\text{Al}_2\text{O}_3$  addition on bioactivity, thermal and mechanical properties of some bioactive glasses / A.A. El-Kheshen, F.A. Khaliafa, E.A. Saad, R.L. Elwan // *Ceramics International*. – 2008. – Vol. 34. – № 7. – P. 1667–1673.
70. Erol, M. Synthesis, Characterization, and In Vitro Bioactivity of Sol-Gel-Derived Zn, Mg, and Zn-Mg Co-Doped Bioactive Glasses / M. Erol, A. Özyuguran, Ö. Çelebican // *Chem. Eng. Technol. Proceedings*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1066–1074. DOI: <https://doi.org/10.1002/ceat.200900495>.
71. Bari, A. Copper-containing mesoporous bioactive glass nanoparticles as multifunctional agent for bone regeneration / A. Bari, N. Bloise, S. Fiorilli, G. Novajra, M. Vallet-Regí, G. Bruni, A. Torres-Pardo, J.M. González-Calbet, L. Visai, C. Vitale-Brovarone // *Act. Biomater.* – 2017. – Vol. 55. – P. 493–504.
72. Та, А.Т. Стандартный метод золь-гель синтеза биоактивного стекла 70S30C с использованием гидротермальной системы / А.Т. Та, Е. В. Гусева, А.Т. Нгуен, Т.А. Ха, С.В. Буй, Х.Ф. Ле, К.Х. Нгуен, Т.Х. Буй, В.Л. Нгуен // *Kondensirovannye Sredy Mezhfaznye Granitsy*. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 585–593.

73. Jones, J.R. Review of bioactive glass: from Hench to hybrids / J.R. Jones // *Acta Biomater.* – 2013. – Vol. 9. – № 1. – P. 4457–4486.

74. Owens, G.J. Sol-gel based materials for biomedical applications / G.J. Owens, R.K. Singh, F. Foroutan, M. Alqaysi, H. Cheol-Min, C. Mahapatra, K. Hae-Won, J.C. Knowles // *Progress in Materials Science.* – 2016. – Vol. 77. – P. 1–79.

75. Dang, T.H. Characterization of Bioactive Glass Synthesized by Sol-Gel Process in Hot Water / T.H. Dang, T.H. Bui, E. V. Guseva, A. T. Ta, A.T. Nguyen, T.T.H. Hoang, X.V. Bui // *Crystals.* – 2020. – Vol. 10. – № 6. – P. 529–539.

76. Saravanapavan, P. Mesoporous calcium silicate glasses. I. Synthesis / P. Saravanapavan, L.L. Hench // *Journal of Non-Crystalline Solids.* – 2003. – Vol. 318. – № 1–2. – P. 1–13.

77. Bui, T.H. Green synthesis of bioactive glass 70SiO<sub>2</sub>-30CaO by hydrothermal method / T.H. Bui, H.T.T. Hoang, A.T. Nguyen, H.D.Kh. Nguyen, E.V. Guseva, A.T. Ta, X.V. Bui // *Materials Letters.* – 2020. – Vol. 274. – № 11. – P. 128032–128041.

78. Ta, A.T. Simple and Acid-Free Hydrothermal Synthesis of Bioactive Glass 58SiO<sub>2</sub>-33CaO-9P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (wt%) / A.T. Ta, E.V. Guseva, A. T. Nguyen, T.D. Ho, X.V. Bui // *Crystals.* – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 283–295.

79. Bini, M. SiO<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-CaO Glasses and Glass-Ceramics with and without ZnO: Relationships among Composition, Microstructure, and Bioactivity / M. Bini, S. Grandi, D. Capsoni, P. Mustarelli, E. Saino, L. Visai // *Journal Physical Chemistry C.* – 2009. – Vol. 113. – № 20. – P. 8821–8828.

80. Bejarano, J. Sol-gel synthesis and in vitro bioactivity of copper and zinc-doped silicate bioactive glasses and glass-ceramics / J. Bejarano, P. Caviedes, H. Palzal // *Biomed. Mater.* – 2015. – Vol. 10. – № 2. – P. 025001–025013.

81. Ta, A.T. Synthesis of magnetic bioactive glasses 60SiO<sub>2</sub>-(40-x)CaO-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> by acid-free hydrothermal method / A.T. Ta, C. B. Буй, E. B. Гусева // *Вестник технологического университета.* – 2020. – Т. 23. – № 11. – С.73–77.

82. Ta, A.T. Acid-free hydrothermal process for synthesis of bioactive glasses 70SiO<sub>2</sub>-(30-x)CaO-xZnO (x=1, 3, 5 mol.%). / A.T. Ta, E.V. Guseva, H.P. Le, Q.H. Nguyen, V.L. Nguyen, X.V. Bui // 11 November 2020 by MDPI in The 2nd International Online Conference

on Crystals session Crystalline Minerals and Biominerals. MDPI. – 2020. – Vol. 62. – № 6. – P. 1–12. DOI: <https://www.mdpi.com/2504-3900/62/1/6>.

83. El-Kady, A.M. Fabrication and characterization of ZnO modified bioactive glass nanoparticles / A.M. El-Kady, A.F. Ali // *Ceramics International*. – 2012. – Vol. 38. – № 2. – P. 1195–1204.

84. El-Kady, A.M. Development, characterization, and in vitro bioactivity studies of sol–gel bioactive glass/poly(L-lactide) nanocomposite scaffolds / A.M. El-Kady, A.F. Ali, M.M. Farag // *Materials Science & Engineering C*. – 2010. – Vol. 30. – № 1. – P. 120–131.

85. Oki, A. Preparation and in vitro bioactivity of zinc containing sol–gel-derived bioglass materials / A. Oki, B. Parveen, S. Hossain, S. Adeniji, H. Donahue // *Journal of Biomedical Materials Research A*. – 2004. – Vol. 69. – № 2. – P. 216–221.

86. Sopyan, I. Effects of manganese doping on properties of sol-gel derived biphasic calcium phosphate ceramics / I. Sopyan, S. Ramesh, N.A. Nawawi, A. Tampieri, S. Sprio // *Ceram Int*. – 2011. – Vol. 37. – P. 3703–3715.

87. Lüthen, F. Influence of manganese ions on cellular behavior of human osteoblasts in vitro / F. Lüthen, U. Bulnheim, P.D. Müller, J. Rychly, H. Jesswein, J.G.B. Nebe // *Biomol Eng*. – 2007. – Vol. 24. – № 5. – P. 531–536.

88. Srivastava, A.K. In vitro bioactivity and physical–mechanical properties of MnO<sub>2</sub> substituted 45S5 bioactive glasses and glass-ceramics / A.K. Srivastava, R. Pyare, S.P. Singh // *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*. – 2012. – Vol. 2. – № 3. – P. 249–258.

89. Osborn, J.F. The material science of calcium phosphate ceramics / J. F. Osborn, H. Newesely // *Biomaterials*. – 1980. – Vol. 1. – № 2. – P. 108–111.

90. Roukos, V. Cell cycle staging of individual cells by fluorescence microscopy / V. Roukos, G. Pegoraro, T.C. Voss, T. Misteli // *Nature Protocols*. – 2015. – Vol. 10. – № 2. – P. 334–348.

91. Parlouër, P.L. Simultaneous TG-DSC: A new technique for thermal analysis / P.L. Parlouër // *Thermochimica Acta*. – 1987. – Vol. 121. – P. 307–322.

92. Jean-Henry, F. Simultaneous heat-flow differential calorimetry and thermogravimetry for fast determination of sorption isotherms and heat of sorption in environmental or food engineering / F. Jean-Henry, Didier Lecomte // *Chemical Engineering Science*. – 2004. – Vol. 59. – P. 1365–1376

93. Bowen, D.K. High Resolution X-Ray Diffractometry And Topography / D.K. Bowen, Brian K. Tanner // CRC Press. – 2019. – ISBN 9780367400637. – 264 p.
94. Kun, M. Synchrotron Radiation Study on Alloy 617 and Alloy 230 for VHTR Application / M. Kun, H.M. Tung, A. Jonathon, L. Meimei, Ch. Xiang, Weiyang, J.B. Hansen, J.F. Stubbins // J. Pressure Vessel Technol. – 2013. – Vol. 135. – № 2. – P. 021502–021510.
95. Fultz, B. Transmission Electron Microscopy and Diffractometry of Materials, Graduate Texts in Physics / B. Fultz, J. Howe // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2013. – ISBN 9783642297618. – 747 p.
96. Titus, D. Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles. Chapter 12 - Nanoparticle characterization techniques / D. Titus, E.J. J. Samuel, S.M. Roopan // Micro and Nano Technologies. – 2019. – P. 303–319.
97. McGuire, G.E. Surface Characterization / G. E. McGuire, J. Fuchs, P. Han, J. G. Kushmerick, P. S. Weiss, S. J. Simko, R. J. Nemanich, D. R. Chopra // Analytical Chemistry. – 1999. – Vol. 71. – № 12. – P. 373–388.
98. Venkatesha, N.J. Pore architecture modulated clays and zeolites as solid acid catalysts for selected organic reactions / N.J. Venkatesha // Chemistry Research Center Bangalore Institute of Technology. Visvesvaraya Technological University. – 2015. – 195 p.
99. Condon, J.B. Surface Area and Porosity Determinations by Physisorption Measurements and Theory / J.B. Condon // 1 st edition, Elsevier Amsterdam. – 2006. – ISBN 9780444519641. – 296 p.
100. Flewitt, P.E.J. Physical Methods for Materials Characterisation / P.E.J. Flewitt, K.W. Robert // CRC Press. – 2017. – ISBN 9781315382012. – 749 p.
101. Huseynov, E. TEM and SEM study of nano SiO<sub>2</sub> particles exposed to influence of neutron flux / E. Huseynov, A. Garibov, R. Mehdiyeva // J. Mat. Res. Technol. – 2018. – Vol. 5. – P. 213–218.
102. Ngo, Duc-The. In situ transmission electron microscopy for magnetic nanostructures / Duc-The Ngo, L.T. Kuhn // Vietnam Academy of Science & Technology. – 2016. – Vol. 7. – № 4. – P. 045001–045016.
103. Katakam, L.N.R. Elemental Impurities Determination by ICP-AES / ICP-MS: A review of Theory, Interpretation of Concentration Limits, Analytical Method Development

Challenges and Validation Criterion for Pharmaceutical Dosage Forms / L.N.R. Katakam, H.Y. Aboul-Enein // *Current Pharmaceutical Analysis*. – 2020. – Vol. 16. – № 4. – P. 392–403.

104. Williams, D.B. *Transmission electron microscopy* / D.B. Williams, C.B. Carter // *A Textbook for Materials Science*. – 2009. – ISBN 978-0-306-45324-3. – 760 p.

105. Viguerie, L.D. Multilayers quantitative X-ray fluorescence analysis applied to easel paintings / L.D. Viguerie, V.A. Sole, P. Walter // *Anal Bioanal Chem*. – 2009. – Vol. 395. – № 7. – P. 2015–2020.

106. Kalnicky, D.J. "Field portable XRF analysis of environmental samples" / D.J. Kalnicky, R. Singhvi // *Journal of Hazardous Materials*. – 2001. – Vol. 83. – № 1–2. – P. 93–122.

107. Buschow, K.H.J. *Physics of Magnetism and Magnetic Materials* / K.H.J. Buschow, F.R. de Boer // *Plenum Publishers*. – 2004. – ISBN 0-306-48408-0. – 179 p.

108. Перов, Н.С. *Вибрационный магнитометр специальный физический практикум* / Н.С. Перов, В.В. Родионова, М.В. Прудикова, А.Б. Грановский, В.Н. Прудников // *Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова*. – 2010. – ISBN 978-5-8279-0086-3. – 44 с.

109. Valliant, E.M. Role of pH and temperature on silica network formation and calcium incorporation into sol–gel derived bioactive glasses / E.M. Valliant, C.A. Turdean-Ionescu, J.V. Hanna, M.E. Smith, J.R. Jones // *Journal of Materials Chemistry*. – 2012. – Vol. 22. – P. 1613–1619.

110. Thommes, M. Physical adsorption characterization of nanoporous materials / M. Thommes // *Chemie Ingenieur Technik*. – 2010. – Vol. 82. – № 7. – P. 1059–1073.

111. Thommes, M. Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report) / M. Thommes, K. Kaneko, A.V. Neimark, J.P. Olivier, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol, K.S.W. Sing // *Journal Pure and Applied Chemistry*. – 2015. – Vol. 87. – № 9–10. – P. 1052–1069.

112. Zheng, K. Sol-gel processing of bioactive glass nanoparticles: A review / K. Zheng, A.R. Boccaccini // *Adv Colloid Interface Sci*. – 2017. – Vol. 249. – P. 363–373.

113. Xavier, K. Deeper Insights into a Bioactive Glass Nanoparticle Synthesis Protocol To Control Its Morphology, Dispersibility, and Composition / K. Xavier, V. Charlotte, N. Jean-Marie // *ACS. Omega*. – 2019. – Vol. 4. – P. 5768–5775.

114. Galarraga-Vinueza, M.E. Mesoporous bioactive glass embedding propolis and cranberry antibiofilm compounds / M.E. Galarraga-Vinueza, J. Mesquita-Guimaraes, R. S. Magini, J. C. M. Souza, M. C. Fredel, A. R. Boccaccini // *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* – 2018. – Vol. 106. – № 6. – P. 1614–1625.

115. Fihri, A. Hydroxyapatite: A review of syntheses, structure and applications in heterogeneous catalysis / A. Fihri, C. Len, R.S. Varma, A. Solhy // *Coordination Chemistry Reviews.* – 2017. – Vol. 347. – P. 48–76.

116. Tranquillo, E. Sol–Gel Synthesis of Silica-Based Materials with Different Percentages of PEG or PCL and High Chlorogenic Acid Content / E. Tranquillo, F. Barrino, G.D. Poggetto, I. Blanco // *Materials.* – 2019. – Vol. 12. – № 155. – P. 1–12.

117. Saboori, A. Synthesis, characterization and in vitro bioactivity of sol-gel-derived  $\text{SiO}_2$ – $\text{CaO}$ – $\text{P}_2\text{O}_5$ – $\text{MgO}$  bioglass / A. Saboori, M. Rabiee, F. Moztafzadeh, M. Sheikhi, M. Tahriri, M. Karimi // *Materials Science and Engineering: C.* – 2009. – Vol. 29. – № 1. – P. 335–340.

118. Styskalik, A. Highly porous hybrid metallosilicate materials prepared by non-hydrolytic sol-gel: Hydrothermal stability and catalytic properties in ethanol dehydration / A. Styskalik, I. Kordoghli, C. Poleunis, A. Delcorte, C. Aprile, L. Fusaro, D.P. Debecker // *Microporous and Mesoporous Materials.* – 2020. – Vol. 297. – P. 1–50.

119. Delben, J.R.J. Bioactive glass prepared by sol–gel emulsion / J.R.J. Delben, K. Pereira, S.L. Oliveira, L.D.S. Alencar, A.C. Hernandez, A.A.S.T. Delben // *Journal of Non-Crystalline Solids.* – 2013. – Vol. 361. – P. 119–123.

120. Aina, V. Zinc- containing bioactive glasses: Surface reactivity and behaviour towards endothelial cells / V. Aina, G. Malavasi, A.F. Pla, L. Munaron, C. Morterra // *Acta Biomaterialia.* – 2009. – Vol. 5. – № 4. – P. 1211–1222.

121. Kim, I.Y. Preparation of bioactive spherical particles in the  $\text{CaO}$ – $\text{SiO}_2$  system through sol–gel processing under coexistence of poly (ethylene glycol) / I.Y. Kim, G. Kawachi, K. Kikuta, S.B. Cho, M. Kamitakahara, C.J. Ohtsuki // *Journal of the European Ceramic Society.* – 2008. – Vol. 28. – № 8. – P. 1595–1602.

122. Innocenzi, P.J. Infrared spectroscopy of sol–gel derived silica- based films: A spectra- microstructure overview / P.J. Innocenzi // *Journal of Non-Crystalline Solids.* – 2003. – Vol. 316. – P. 309–319.

123. Ding, J. Effect of  $P_2O_5$  addition on the structural and spectroscopic properties of sodium aluminosilicate glass / J. Ding, Y. Chen, W. Chen, L. Hu, G. Boulon // *Materials Science. Chinese Optics Letters*. – 2012. – Vol. 10. – № 7. – P. 071602–071605.

124. Chen, X.F. Morphological control and in vitro bioactivity of nanoscale bioactive glasses / X.F. Chen, B. Lei, Y.J. Wang, N.J. Zhao // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2009. – Vol. 355. – P. 791–796.

125. Hong, Z. Preparation of bioactive glass ceramic nanoparticles by combination of sol–gel and coprecipitation method / Z. Hong, A. Liu, L. Chen, X. Chen, X.J. Jing // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2009. – Vol. 355. – P. 368–372.

126. Hoppe, A. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics / A. Hoppe, N.S. Güldal, A.R. Boccaccini // *Biomaterials* – 2011. – Vol. 32. – № 11. – P. 2757–2774.

127. Min, Y. Bioactive sol-gel glass-coated wood-derived biocarbon scaffolds / Y. Min, F. Elisa, V. Enrica, S. Theo, J.R. Mike, B. Francesco // *Materials Letters*. – 2018. – Vol. 232. – P. 14–17.

128. Baino, F. Fe-Doped Sol-Gel Glasses and Glass-Ceramics for Magnetic Hyperthermia / F. Baino, E. Fiume, M. Miola, F. Leone, B. Onida, F. Laviano, R. Gerbaldo, E. Verné // *Materials*. – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 173–188.

129. Zhu, M. Preparation and Characterization of Magnetic Mesoporous Bioactive Glass/Carbon Composite Scaffolds / M. Zhu, J. Zhang, Y. Zhou, Y. Liu, X. He, C. Tao, Y. Zhu // *Journal of chemistry*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 893479–893489.

130. Xia, W. Preparation and characterization of nano-bioactive glasses (NBG) by a quick alkali-mediated (sol-gel) method / W. Xia, J.J. Chang // *Materials Letters*. – 2007. – Vol. 61. – P. 3251–3253.

131. Lansdown, A.B.G. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects / A.B.G. Lansdown, U. Mirastschijski, N. Stubbs, E. Scanlon, M.S. Agren // *Wound Repair and Regeneration*. – 2007. – Vol. 15. – № 1. – P. 2–16.

132. Atkinson, I. Influence of ZnO addition on the structural, in vitro behavior and antimicrobial activity of sol–gel derived  $CaO-P_2O_5-SiO_2$  bioactive glasses / I. Atkinson, E.M. Anghel, L. Predoana, O.C. Mocioiu, L. Jecu, I. Raut, C. Munteanu, D. Culita, M. Zaharescu // *Ceramics International*. – 2016. – Vol. 42. – № 2. – P. 3033–3045.

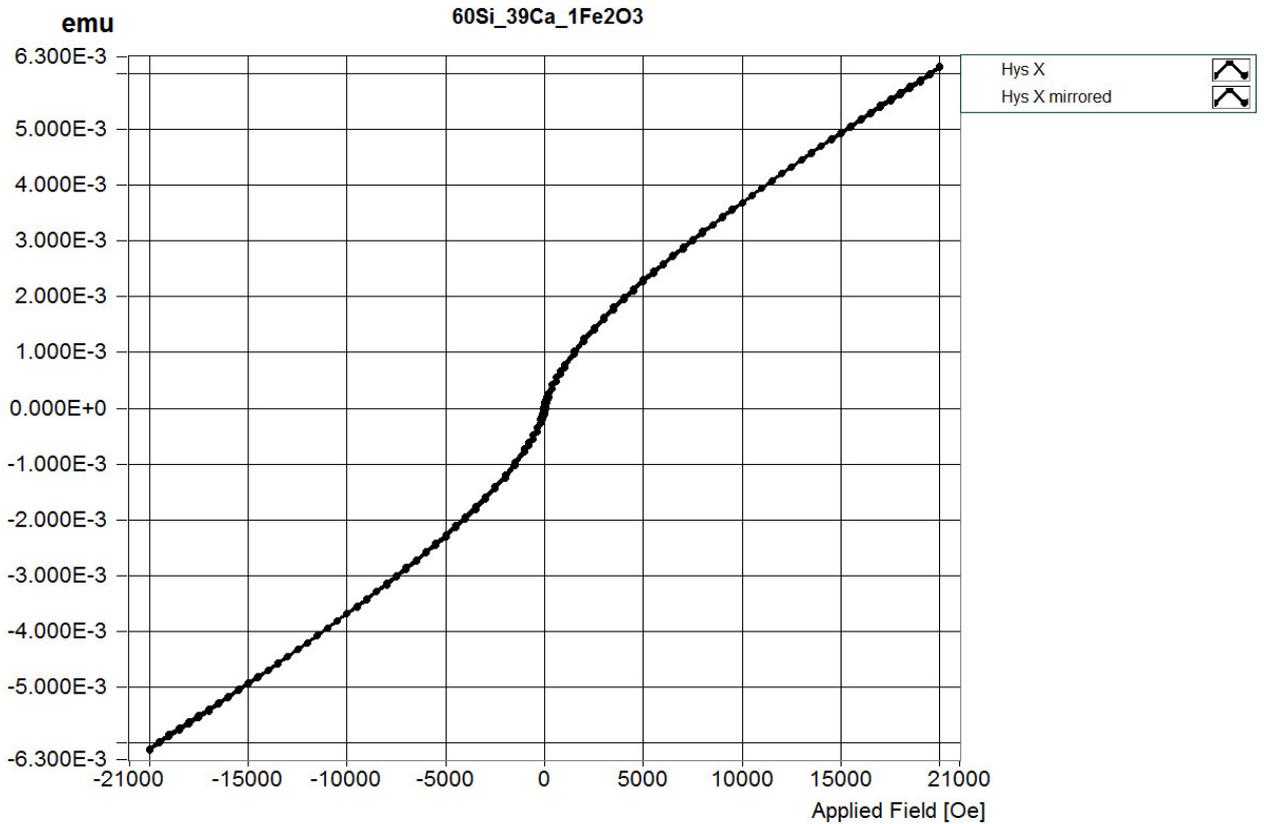
133. Wu, C. Mesoporous bioactive glasses: structure characteristics, drug/growth factor delivery and bone regeneration application / C. Wu, J. Chang // *Interface Focus*. – 2012. – Vol. 2. – P. 292–306.
134. Yadav, V.S. Clinical evaluation of guided tissue regeneration combined with autogenous bone or autogenous bone mixed with bioactive glass in intrabony defects / V.S. Yadav, S.C. Narula, R.K. Sharma, S. Tewari, R. Yadav // *Journal of Oral Science*. – 2011. – Vol. 53. – № 4. – P. 481–488.
135. Oudadesse, H. Apatite forming ability and cytocompatibility of pure and Zn-doped bioactive glasses / H. Oudadesse, E. Dietrich, Y.L. Gal, P. Pellen, B. Bureau, A.A. Mostafa, G. Cathelineau // *Biomedical Materials*. – 2011. – Vol. 6. – № 3. – P. 035006–035014.
136. Nawaz, Q. Synthesis and characterization of manganese containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for biomedical applications / Q. Nawaz, M.A.U. Rehman, A. Burkovski, J. Schmidt, A.M. Beltrán, Ameen Shahid, N.K. Alber, W. Peukert, A.R. Boccaccini // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2018. – Vol. 29. – № 64. – P.2053–2066.
137. Standard ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices Part 5: Test for in vitro cytotoxicity. – 2009. – p. 34.
138. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // *Journal of Immunological Methods*. – 1983. – Vol. 65. – № 1–2. – P. 55–63.
139. Denizot, F. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability / F. Denizot, R. Lang // *Journal of Immunological Methods*. – 1986. – Vol. 89. – № 2. – P. 271–277.
140. Silver, I.A. Interactions of bioactive glasses with osteoblasts in vitro: Effects of 45S5 Bioglass, and 58S and 77S bioactive glasses on metabolism, intracellular ion concentrations and cell viability / I.A. Silver, J. Deas, M. Erecińska // *Biomaterials*. – 2001. – Vol. 22. – № 2. – P. 175–185.
141. Ducheyne, P. Stimulation of biological function with bioactive glass / P. Ducheyne // *MRS Bull*. – 1998. – Vol. 23. – № 11. – P. 43–9.

142. Yamaguchi, M. Stimulatory effect of zinc on bone formation in tissue culture / M. Yamaguchi, H. Oishi, Y. Suketa // *Biochem Pharmacol.* – 1987. – Vol. 36. – № 22. – P. 4007–4012.

143. Popp, J.R. Effect of soluble zinc on differentiation of osteoprogenitor cells / J.R. Popp, B.J. Love, A.S. Goldstein // *Journal Biomedical Materials Research. PART A.* – 2007. – Vol. 81A. – № 3. – P. 766–769.

144. Bui, T.H. Structure, Morphology and Bioactivity of Bioactive Glasses  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$  Doped with ZnO Synthesized by Green Synthesis/ T.H. Bui, H.P. Le, Q.H. Nguyen, E.V. Guseva, **A.T. Ta**, A.T. Nguyen, V.L. Nguyen, T.A. Ha, P. Ravi, N. Krishna Mohan, T.V. Vo, X. V. Bui // *Glass Physics and Chemistry.* – 2022. – V. 48, №. 4. – P. 273–279.

Результаты анализа магнитных свойств железосодержащих образцов

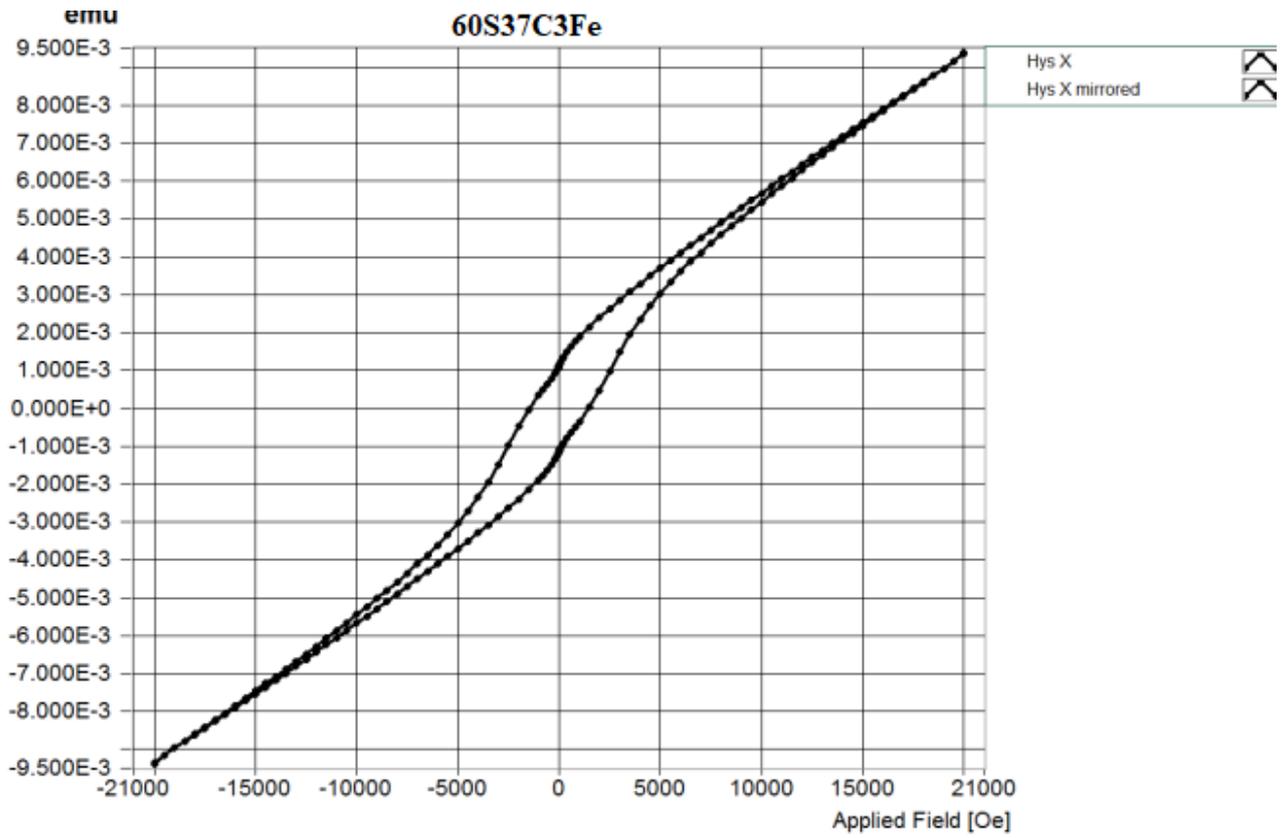


System ID: EZ9; SN: 210130515; Customer: Vien Tien tien Khoa hoc va Cong nghe (AIST); first started on: Wednesday, February 06, 2013  
 Date and time of last calibration: Wednesday, June 21, 2017 17:24:39  
 Operator: System\_Admin  
 Sample name: 60Si\_39Ca\_1Fe2O3  
 m=0.0466g  
 Data filename: D:\VSM-LVAIST-HUST\Lan\Thuy tinh tu\60Si\_39Ca\_1Fe2O3\60Si\_39Ca\_1Fe2O3\60Si\_39Ca\_1Fe2O3-Hys-00.VHD  
 Start of measurement: 22:26:24, Tuesday, September 22, 2020  
 Field Angle: -0.00 [deg]

Total measurement time: 00:24:17  
 Parameters

	Upward Part	Downward part	Average	Parameter 'definition'
Hysteresis Loop				Hysteresis Parameters
Hc Oe	34.833	-34.833	34.833	Coercive Field: Field at which M/H changes sign
Mr emu	-65.904E-6	65.904E-6	65.904E-6	Remanent Magnetization: M at H=0
S	0.011	0.011	0.011	Squareness: Mr/Ms
S*	0.020	0.020	0.020	1-(Mr/Hc)/(1/slope at Hc)





Total measurement time: 00:24:14

Parameters

Hysteresis Loop	Upward Part	Downward part	Average	Parameter 'definition'
				Hysteresis Parameters
Hc Oe	1460.350	-1460.350	1460.350	Coercive Field: Field at which M/H changes sign
Mr emu	-1.133E-3	1.133E-3	1.133E-3	Remanent Magnetization: M at H=0
S	0.121	0.121	0.121	Squareness: Mr/Ms
S*	0.046	0.046	0.046	1-(Mr/Hc)(1/slope at Hc)