

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Преображенский Илья Иванович

**Материалы для регенерации костной ткани на основе фосфатов магния-
натрия: керамика и наполненные гидрогели**

1.4.15 – Химия твердого тела

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре неорганической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Научный руководитель: **Путляев Валерий Иванович**
кандидат химических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Клямкин Семён Нисонович**
доктор химических наук, доцент
МГУ имени М.В. Ломоносова, кафедра химической технологии и новых материалов, профессор

Кецко Валерий Александрович
доктор химических наук
Центр коллективного пользования физическими методами исследования веществ и материалов института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, главный научный сотрудник

Тетерина Анастасия Юрьевна
кандидат технических наук
Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук, научный сотрудник

Защита состоится «14» февраля 2025 г. в 17 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.8 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, МГУ, химический факультет, ауд. 446.

E-mail: dissovetinorg@gmail.com (Хасанова Н.Р., ученый секретарь диссертационного совета МГУ.014.8); preo.ilya@yandex.ru (Преображенский И.И., соискатель). С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В.Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3283>.

Автореферат разослан «14» января 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.014.8
кандидат химических наук

Н. Р. Хасанова

Общая характеристика работы

Актуальность. Костная ткань характеризуется способностью к самовосстановлению, тем не менее, при значительных размерах костных дефектов необходимо использование специальных материалов для стимулирования процесса её регенерации. Спрос на синтетические материалы для замещения костной ткани постоянно растёт, что объясняется ростом населения и большим количеством операций, однако существующие биоматериалы полностью не удовлетворяют всем предъявляемым к ним требованиям. Необходимость создания новых биоматериалов обусловлена также малым числом отечественных разработок, что приводит к высокой стоимости и увеличивает время лечения пациентов. Для создания новых биоматериалов необходимо решить сложный комплекс материаловедческих и инженерных задач, включающий в себя синтез, нахождение подходящих условий формирования керамики и композитов с заданной макро- и микроструктурой, исследование их физико-химических и биологических свойств. В связи с тем, что основной неорганической фазой костной ткани является гидроксиапатит (ГАП, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), активно ведут работы по созданию биокерамики, биоцементов и композиционных материалов на основе фосфатов кальция. Состав современных коммерческих биосовместимых керамических имплантатов включает в себя, в основном, ГАП и трикальцийфосфат (ТКФ, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Однако использование таких имплантатов сопряжено с недостатками, заключающимися в недостаточной растворимости фаз на основе фосфатов кальция, отсутствием эластичных свойств, сложностях при лечении труднодоступных костных дефектов, в результате чего поиск новых биоматериалов является актуальным. Основное направление исследований заключается в поиске новых материалов для лечения дефектов костной ткани, характеризующихся более высокой степенью резорбции в среде организма по сравнению с фосфатами кальция, такими как ГАП и ТКФ.

Биоматериалы на основе фосфатов магния могут быть рассмотрены в качестве альтернативы традиционно применяемым фосфатам кальция, и являются перспективными материалами для костных имплантатов, благодаря способности к резорбции в условиях организма, хорошей биосовместимости и высокой прочности. Кроме того, магний является важным биологическим элементом. Ионы магния непосредственно участвуют во многих биологических механизмах; они играют важную роль в регуляции ионных каналов, стабилизации ДНК, активации ферментов, стимуляции роста и пролиферации клеток. Биокерамика на основе фосфатов магния характеризуется большей растворимостью (резорбируемостью) по сравнению с фосфатами кальция за счёт большего энтальпийного вклада в гидратацию катиона, что открывает перспективы для создания новых материалов для регенерации костной ткани. Как и фосфаты кальция, фосфаты магния могут включать в свою кристаллическую структуру другие катионы, такие как Na^+ и K^+ , что позволяет модифицировать их физико-химические свойства.

В качестве полимерной фазы при создании композитов возможно применение гидрогелей, которые обладают рядом преимуществ при создании биоматериалов:

они характеризуются высокой универсальностью благодаря тому, что их химические и физические свойства можно изменять для создания имплантата, наиболее подходящего для конкретного применения. Гидрогели представляют собой набухшие вязкоупругие полимерные сетки, которые характеризуются физическими свойствами, схожими с таковыми у естественных тканей. Способность гидрогелей поглощать и удерживать воду обусловлена их гидрофильной природой, и позволяет решить проблему плотного заполнения дефекта при лечении. Гидрогели из полиэтиленгликоля (ПЭГ) являются перспективными материалами для многих биомедицинских применений, благодаря их биосовместимости, неиммуногенности и устойчивости к адсорбции белков. Но гидрогели характеризуются низкими прочностными свойствами, что можно решить при наполнении гидрогелей неорганической фазой, например, фосфатами магния. За счёт создания композиционных материалов, наполненных фосфатами магния, возможно устранение недостатков гидрогелей, повышение биоактивности и изменение свойств при варьировании содержания неорганического наполнителя.

Важным преимуществом гидрогелей, как представителей полимерных материалов, является возможность создания имплантатов со сложной макропористой архитектурой посредством аддитивных технологий при использовании мономеров с определёнными функциональными группами, такими как, например, акрилатные. Изменение параметров фотополимеризации и состава открывает множество возможностей для корректировки физико-химических и механических свойств гидрогелей. В основе получения гидрогелей из производных ПЭГ, таких как ПЭГ-диакрилат (ПЭГДА) и ПЭГ-метакрилат (ПЭГМА), лежит реакция фотополимеризации, в результате чего возможно применение стереолитографического метода 3D-печати. Использование смеси мономеров перспективно с точки зрения изменения свойств биоматериала, включая способность к набуханию, биодеструкцию и прочность.

Таким образом, целью данной работы является установление закономерностей формирования и разработка керамических и композиционных материалов для регенерации костной ткани на основе магнийсодержащих фосфатов, обладающих большей резорбируемостью по сравнению с кальцийфосфатными материалами. Рассматриваемые в рамках данной работы фосфаты магния относятся, в частности, к двухкомпонентной системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$, которая является малоизученной и не позволяет сделать однозначных заключений относительно условий синтеза и полиморфизма фосфатов магния-натрия. Создание резорбируемой биокерамики на их основе сдерживается недостатком сведений о закономерностях спекания составов из данной системы. Использование наполненных ПЭГ-акрилатных гидрогелей позволяет сохранить резорбционные свойства фосфатов магния, при этом улучшить эластичные (вязкоупругие свойства), необходимые для плотного заполнения костного дефекта. Для придания имплантату остеокондуктивных свойств, задаваемых специфической макропористой

архитектурой, удачной оказывается совместимость акрилатных гидрогелей с технологией стереолитографической 3D печати.

Для достижения поставленной в работе цели были сформулированы следующие **задачи**:

- 1) Разработка методик синтеза порошков ортофосфата магния, $Mg_3(PO_4)_2$, и магний-натриевых фосфатов, $MgNaPO_4$ и $Mg_4Na(PO_4)_3$, а также пирофосфата магния, $Mg_2P_2O_7$, приемлемых для изготовления керамических и композиционных имплантатов методами стереолитографической 3D печати;
- 2) Исследование фазовых отношений в двойной системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$ и описание фазовых превращений соединений этой системы;
- 3) Изучение влияния условий спекания на плотность, микроструктуру и механические свойства керамических материалов на основе фосфатов магния-натрия $MgNaPO_4$, $Mg_4Na(PO_4)_3$ и составов системы $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$;
- 4) Исследование резорбируемости керамических материалов на основе составов системы $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$ и пирофосфата магния, $Mg_2P_2O_7$;
- 5) Исследование влияния наполнителя на механические свойства композиционных материалов на основе гидрогелей и их поведение в модельных растворах;
- 6) Определение основных параметров стереолитографической 3D-печати и состава фотосуспензии с мономерами ПЭГМА и ПЭГДА для получения макропористых остеокондуктивных конструкций из биоконкомпозитов на основе гидрогелей, наполненных фосфатами магния, с заданной архитектурой;
- 7) Проведение клеточных экспериментов для оценки полученных материалов на предмет цитотоксичности.

Научная новизна заключается в следующих аспектах работы:

- С использованием комплекса физико-химических методов было проведено исследование фазовых отношений в двойной системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$, которая характеризуется наличием двух перитектически плавящихся соединений – $MgNaPO_4$ (983°C) и $Mg_4Na(PO_4)_3$ (1140°C).
- Впервые изучено спекание и проведена характеристика микроструктуры керамики на основе магний-натриевых фосфатов. Наибольшие значения прочности наблюдаются для керамики на основе тетрамагнийнатриевого фосфата, $Mg_4Na(PO_4)_3$, что связано с образованием более плотной структуры.
- Показано, что прочностные свойства керамических материалов в двухкомпонентной системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$ определяются в значительной мере характером фазовых переходов в фосфатах магния-натрия. Значительные объёмные эффекты полиморфных превращений $MgNaPO_4$ вызывают растрескивание керамики.
- Впервые проведено исследование кинетики растворения фосфатов магния и магний-натриевых фосфатов при pH = 5 (в растворах лимонной кислоты) для моделирования процесса резорбции *in vitro*. На основе экспериментальных данных выведен ряд растворимости исследованных фосфатов; показано, что исследованные материалы на основе фосфатов магния являются цитосовместимыми.

- Изучена зависимость физико-химических свойств (способность к набуханию и резорбции, механические свойства) гидрогелей из ПЭГМА и ПЭГДА и композитов на их основе от состава (концентрации фотоинициатора, соотношения мономеров, доли и типа наполнителя) для выявления условий стереолитографической 3D печати макропористых композитов заданной архитектуры. Изучены кинетика набухания и резорбции гидрогелей и показана возможность управления этими процессами за счёт использования смеси мономеров и наполнения фосфатами магния.

Практическая значимость описывается в следующих пунктах:

- Определены условия изготовления макропористой резорбируемой керамики на основе фосфатов магния и магний-натриевых фосфатов с относительной плотностью более 85%.
- Описаны составы фотоотверждаемых суспензий (соотношение мономеров, количеств фотоинициатора, воды и наполнителя) и основные параметры стереолитографической печати (фоточувствительность, критическая энергия полимеризации) для формирования композитных имплантатов на основе гидрогелей, наполненных фосфатами магния, со структурой «гироид».
- Предложено соотношение мономеров ПЭГМА/ПЭГДА с улучшенной способностью к набуханию и резорбции в модельной среде лимонной кислоты по сравнению с гидрогелями на основе ПЭГДА.
- Полученные впервые прототипы имплантатов на основе фосфатов магния и магний-натриевых фосфатов обладают достаточным уровнем резорбции, не вызывают острого цитотоксичного воздействия и могут быть рекомендованы для дальнейших медико-биологических исследований *in vivo* в качестве резорбируемых остеозамещающих имплантатов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Фазовые отношения в двухкомпонентной системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$ характеризуются наличием двух перитектически плавящихся соединений $MgNaPO_4$ и $Mg_4Na(PO_4)_3$, полиморфные превращения которых имеют определяющее значение для создания керамических материалов и синтеза фосфатов магния-натрия.
2. Спекание керамики на основе фосфатов магния-натрия, а также смесей $Mg_3(PO_4)_2$ и $Mg_4Na(PO_4)_3$ следует проводить при температурах в диапазоне 800 - 1000°C. Увеличение температуры спекания от 900 до 1000°C ведёт к увеличению прочности на сжатие для всех составов; наибольшие значения прочности для керамики на основе $Mg_4Na(PO_4)_3$ связаны с отсутствием фазовых превращений с большим объёмным эффектом.
3. Керамические материалы на основе фосфатов магния и магний-натриевых фосфатов обладают практически постоянной скоростью растворения в модельной среде (растворе лимонной кислоты) при pH=5, что позволяет их рекомендовать в качестве резорбируемых материалов. В ряду растворимости исследованных фосфатов магния, выведенном на основании экспериментальных данных и термодинамических расчётов, наибольшей растворимостью обладает пирофосфат магния, что определяет его перспективность как резорбируемого наполнителя

композитных имплантатов.

4. Материалы на основе фосфатов магния не оказывают острого цитотоксического воздействия на клетки остеобластов, поддерживают пролиферацию клеток и могут быть рекомендованы к использованию в качестве керамических матриц при создании материалов для тканевой инженерии.
5. Использование смеси мономеров ПЭГМА/ПЭГДА улучшает способность соответствующих гидрогелей к набуханию, их резорбируемость в модельной среде лимонной кислоты и эластичность по сравнению с гидрогелями на основе ПЭГДА.
6. Установленные в работе параметры стереолитографической печати были использованы для изготовления прототипов композитных имплантатов на основе гидрогелей из смеси мономеров ПЭГМА/ПЭГДА, наполненных $Mg_2P_2O_7$, со структурой «гироид», которые продемонстрировали незначительное изменение пористости после набухания и могут быть рекомендованы для дальнейших медико-биологических испытаний.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы опубликованы в 33 печатных работах, в том числе в 9 статьях в реферируемых российских и зарубежных журналах, рекомендованных перечнем ВАК, а также были представлены на 24 различных российских и международных конференциях:

2024 год: XIII International conference on chemistry for young scientists «Mendeleev 2024» (Санкт-Петербург, Россия), XIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия твёрдого тела и функциональные материалы» (Санкт-Петербург, Россия), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024» (Москва, Россия), XIV Конференция молодых учёных по общей и неорганической химии (Москва, Россия).

2023 год: Международная научно-техническая конференция молодых учёных «Инновационные материалы и технологии» (Минск, Беларусь), XXI Всероссийская конференция молодых учёных «Актуальные проблемы неорганической химии» (Красновидово, Россия), Современные тенденции развития функциональных материалов (Сочи, Россия), XIII Конференция молодых учёных по общей и неорганической химии (Москва, Россия), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023» (Москва, Россия), XX Российская конференция с международным участием «Физико-химия и технология неорганических материалов» (Москва, Россия).

2022 год: Международная научно-практическая конференция «Перспективные технологии и материалы» (Севастополь, Россия), XVI Всероссийская научно-техническая конференция «Научно-практические проблемы в области химии и химических технологий» (Апатиты, Россия), VII Всероссийская конференция с международным участием «Техническая химия. От теории к практике» (Урал, Россия), XXI Всероссийская конференция молодых учёных «Актуальные проблемы неорганической химии: синхротронные и нейтронные методы в химии современных материалов» (Красновидово, Россия), Современные тенденции развития функциональных материалов (Сочи, Россия), XIX Российская

конференция с международным участием «Физико-химия и технология неорганических материалов» (Москва, Россия), XII Конференция молодых учёных по общей и неорганической химии (Москва, Россия), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (Москва, Россия).

2021 год: XII International conference on chemistry for young scientists «Mendeleev 2021» (Санкт-Петербург, Россия), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» (Москва, Россия), Современные тенденции развития функциональных материалов (Сочи, Россия), XX Всероссийская конференция молодых учёных «Актуальные проблемы неорганической химии: материалы с функционально активной поверхностью» (Красновидово, Россия).

2020 год: Young ceramists additive manufacturing forum (Берлин, Германия), Шестой междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии» (Москва, Россия).

Кроме того, результаты работы были использованы при выполнении грантов «Наука-XXI», Умник-2021, где автор был руководителем проектов, а также проектов фонда РФФИ № 22-19-00219, №19-19-00587, №17-79-20427.

Личный вклад автора. В основу работы положены результаты научных исследований, проведённых непосредственно автором в период с 2020 по 2024 гг. в лаборатории неорганического материаловедения кафедры неорганической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Автором проведён поиск и анализ литературных данных, самостоятельно проведены синтезы и исследования физико-химических свойств материалов, включая самостоятельную работу на приборах (растровом электронном микроскопе, оптическом микроскопе, титраторе), 3D-печать методом стереолитографии, анализ и обработку экспериментальных данных. Автор самостоятельно представлял устные и стендовые доклады на международных и всероссийских научных конференциях, а также занимался подготовкой публикаций по теме диссертации. Во всех опубликованных работах вклад автора был определяющим.

Ряд исследований был проведён совместно с сотрудниками следующих подразделений МГУ им. М.В. Ломоносова: синхронный термический анализ (к.х.н. Шаталова Т.Б., кафедра неорганической химии МГУ), рентгенофазовый анализ (к.х.н. Филиппова Т.В., кафедра неорганической химии МГУ; д.х.н. Дейнеко Д.В., к.х.н. Титков В.В., кафедра химической технологии МГУ), прочностные испытания (к.х.н. Филиппов Я.Ю., НИИ Механики МГУ), ИК-спектроскопия (к.х.н. Колесник И.В., кафедра неорганической химии МГУ), биологические испытания *in vitro* (Мурашко А.М., факультет наук о материалах МГУ). Автор принимал непосредственное участие в обработке, анализе и интерпретации полученных данных.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием комплекса различных современных методов физико-химического анализа и

воспроизводимостью экспериментальных данных, внутренней непротиворечивостью, а также отсутствием расходимости с литературными данными. Структурные данные фосфатов магния-натрия депонированы в базе данных JCPDS (ICDD).

Объём и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, заключения, списка цитируемой литературы и приложений, и изложена на 202 страницах машинописного текста, содержит 117 рисунков, 19 таблиц и 6 приложений. Список литературы включает 227 наименований.

Основное содержание работы

Работа состоит из списка терминов и сокращений, введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, заключения, списка литературы, приложений и благодарностей.

Введение

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, показаны научная новизна, практическая значимость работы, перечислены положения, выносимые на защиту, и список конференций, на которых была проведена апробация работы. Также описаны личный вклад автора, достоверность, объём и структура работы.

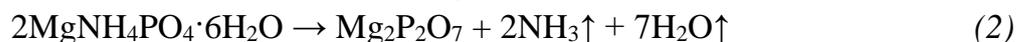
Литературный обзор

Литературный обзор состоит из 4 разделов. В *первом разделе* описаны состав и строение костной ткани, виды биоматериалов, требования, предъявляемые к биоматериалам, преимущества и недостатки различных поколений биоматериалов. Во *втором разделе* рассмотрены основные аспекты бионеорганической химии магния и их роль в создании новых биоматериалов для регенерации костной ткани, таких как сплавы, цементы, скаффолды и керамика. Также охарактеризованы системы, содержащие фосфаты магния, и соединения фосфатов магния-натрия. В *третьем разделе* рассмотрена возможность применения гидрогелей для создания композиционных материалов в регенеративной медицине, описаны их свойства, такие как механические, способность к биодеградации и набухание. Кроме того, в разделе рассмотрена возможность применения аддитивных технологий, в частности 3D-печати, для создания макропористых конструкций из гидрогелей и композитов на их основе. В *четвертом разделе* сформулированы выводы из проведённого литературного обзора.

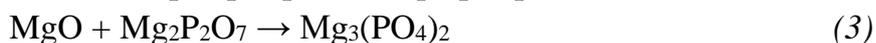
Экспериментальная часть

Экспериментальная часть состоит из двух разделов. *Первый раздел* включает в себя подробное описание условий синтеза фосфатов магния и магний-натриевых фосфатов, гидрогелей и композиционных материалов на их основе, наполненных фосфатами магния, а также методов получения керамики и макропористых структур с использованием стереолитографической 3D-печати. Во *втором разделе* описаны методы определения состава, структуры и свойств исследуемых в работе веществ и материалов.

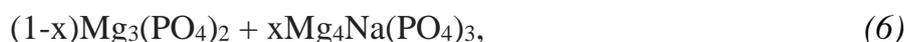
Синтез пирофосфата магния проводили термическим разложением при 1100°C в течение 6 часов струвита ($\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), синтезированного растворным методом:



Магний-натриевые фосфаты получали в результате многостадийного керамического синтеза, исходя из ортофосфата и пирофосфата магния:



Получение смесей $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ и $\text{Mg}_4\text{Na}(\text{PO}_4)_3$ проводили обжигом при температуре 800°C:



где $x=0.15-0.75$

Для получения керамики синтезированные порошки фосфатов магния измельчали в агатовой ступке, после чего получали таблетки на основе взвешенных порошков при одноосном прессовании на ручном прессе Carver C (США) без использования пластификатора, давление прессования составляло ≈ 7 МПа. Затем полученные таблетки обжигали в муфельной печи в диапазоне температур 800-1250°C в течение различного времени при скорости нагрева 5°C/мин, охлаждение производили печью.

Гидрогели на основе акрилатных производных полиэтиленгликоля (ПЭГ), в частности ПЭГ-диакрилат (ПЭГДА) с молекулярной массой $M_w=575$ Да и ПЭГ-метакрилат (ПЭГМА) с молекулярной массой $M_w=350$ Да, синтезировали при реакции радикальной фотополимеризации. Для синтеза использовали мономеры ПЭГМА и ПЭГДА, дистиллированную воду и фотоинициатор на основе фенилбис(2,4,6-триметилбензоил) фосфин оксида Irgacure[®]819 (BASF, Германия).

Получение макропористых имплантатов со структурой гироида проводили методом стереолитографической 3D-печати (3D-принтер Ember, Autodesk).

В работе использован набор инструментальных методов исследования. Метод *рентгенофазового анализа* (РФА) (дифрактометр Rigaku D/Max-2500 с вращающимся анодом и ARL X'TRA (Thermo Fisher Scientific, США)), использовали для определения фазового состава образцов, метод Ритвельда использовали для уточнения кристаллической структуры и параметров решётки фосфатов магния-натрия. *ИК-спектроскопию* (ИК-спектрофотометр Spectrum One (Perkin-Elmer, США)) использовали для оценки наличия колебаний функциональных групп в фосфатах магния и композитах гидрогель/фосфат магния. Методами *термического анализа* (термогравиметрия (ТГ), дифференциально-термический анализ (ДТА), дилатометрия) на синхронном термоанализаторе с вертикальной загрузкой образцов

СТА 409 PC Luxx (Netzsch, Германия) и дилатометре DIL 402 C (Netzsch, Германия) изучали особенности фазовых переходов соединений бинарной системы $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$; методами *растровой электронной микроскопии* (РЭМ) (растровый электронный микроскоп с автоэмиссионным источником LEO SUPRA 50VP (Carl Zeiss, Германия)) и *оптической микроскопии* (оптический микроскоп Eclipse 600pol (Nikon, Япония)) исследовали микро- и макроструктуру порошков фосфатов магния, керамики, гидрогелей и композиционных материалов; методом *рентгеноспектрального микроанализа* (РСМА/EDX) (система энергодисперсионного микроанализа INCA Energy 300 (Oxford Instruments, Великобритания)) исследовали элементный состав образцов для определения границ многофазных полей и соотношения Mg/P. *Механические характеристики* керамики определяли на испытательной установке ИМЕХ-БИО разработки НИИ Механики МГУ. Исследование кинетики растворения проводили методами *pH-статирования* при поддержании значений pH=5. *In vitro* испытания образцов проводили с помощью *МТТ-теста* и *оптической флуоресцентной микроскопии*. Биологические свойства биокерамики характеризовали при *исследовании адгезии и роста клеток* на поверхности материалов. Вязкоупругие свойства гидрогелей определяли методом *ротационной реометрии* (ротационный реометр Physica MCR 501 (Anton Paar, Австрия)). Для измерения набухания использовали *гравиметрический метод*. Исследование состава газовой смеси, образующейся при разложении образцов гидрогелей на основе смеси мономеров, проводили с использованием *масс-спектрометрии с термической ионизацией* (квадрупольный масс-спектрометр QMS 403C Aëolos (NETZSCH, Германия)). Для оценки размера частиц неорганического наполнителя использовали *гранулометрический анализ* методом динамического рассеяния света на лазерном анализаторе частиц Analysette-22 (Fritsch, Германия).

Результаты и их обсуждение

1. Синтез и полиморфизм фосфата магния-натрия, $MgNaPO_4$, и тетрамагнийнатриевого фосфата, $Mg_4Na(PO_4)_3$

Условия синтеза фосфата магния-натрия и тетрамагнийнатриевого фосфата определяли исходя из РФА порошков после различных режимов термообработки. В случае одностадийного обжига $MgNaPO_4$ (MNP) наиболее подходящей температурой является 900°C , однако были отмечены рефлекссы, отнесённые к примеси MNP, находящейся в другой полиморфной модификации (PDF-2, №32-1121), которую можно обозначить как γ -MNP. Причём количество γ -MNP увеличивается при повышении температуры обжига, что может быть связано с термической неустойчивостью соединения и его полиморфным переходом при температурах больше 900°C . С целью уменьшения количества примеси γ -MNP проводили изучение режимов обжига при 900°C с последующим дополнительным обжигом для получения нужной полиморфной модификации (рис. 1). Наименьшее количество примеси наблюдается в случае дополнительного обжига при 600°C в течение 10 часов. При увеличении температуры дополнительного обжига до 700 и

750°C наблюдается увеличение содержания примесной фазы, особенно в случае 700°C, что может быть связано с превышением температуры полиморфного перехода. Для изучения полиморфизма MNP использовали термический анализ и дилатометрию (рис. 2). Температуру переходов определяли по началу теплового эффекта.

По результатам термического анализа можно выделить два эндотермических эффекта при нагревании: при 727°C (максимум эндо-эффекта при 735°C) и 893°C (максимум эндо-эффекта при 901°C), что связано с полиморфными переходами фосфата магния-натрия. Полученные данные дилатометрии для фосфата магния-натрия коррелируют с данными термического анализа: наблюдается наличие изменения объёма фазы при нагревании примерно при температурах 722 и 902°C, что связано с фазовыми переходами первого рода, причём изменение объёма $\Delta V/V$ при температуре 722°C составляет 3.1%, что может повлиять на дальнейшее получение керамических материалов из-за возможного растрескивания. При температуре 902°C изменение объёма $\Delta V/V$ составляет 0.7%.

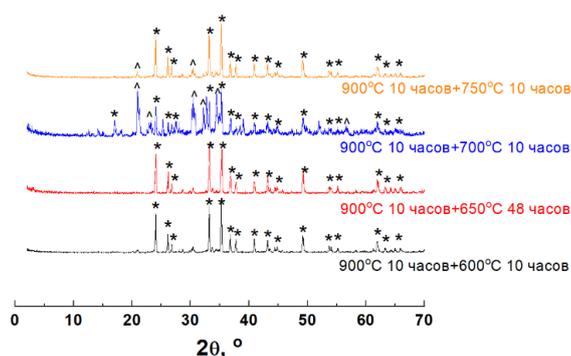


Рис. 1 Диффрактограммы порошков на основе смеси $Mg_2P_2O_7$ и Na_2CO_3 , обожжённых при температуре 900°C с дополнительным обжигом при различных температурах. * помечены пики, отнесённые к $MgNaPO_4$ (PDF-2, №32-1119), ^ - $MgNaPO_4$ (PDF-2, №32-1121).

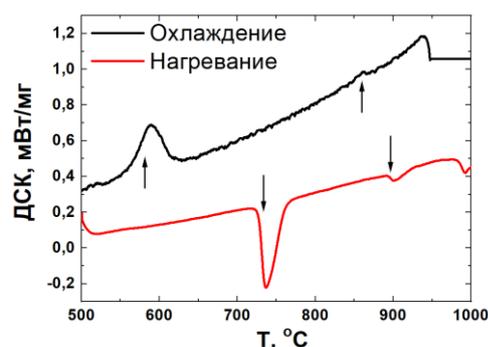


Рис. 2 Результаты ДСК-анализа для $MgNaPO_4$.

В случае $Mg_4Na(PO_4)_3$ (M4NP3) наиболее подходящей температурой термообработки является 1100°C с выдержкой в течение 10 часов, при которой получается однофазный образец (рис. 3). При температурах ниже 1100°C наблюдается присутствие пиков исходных компонентов.

Согласно данным термического анализа для M4NP3 характерно наличие экзо-эффекта при $T=1015^\circ C$ (максимум экзо-эффекта при 1025°C) при охлаждении и эндо-эффекта при $T=1113^\circ C$ (максимум эндо-эффекта при 1141°C) в случае нагревания, что можно связать с инконгруэнтным плавлением соединения. Согласно приведенным данным термического анализа, наблюдается небольшой термический эффект при температуре 820°C.

На кривой усадки образца M4NP3 можно отметить уменьшение линейных размеров свыше температур 900°C, что можно связать с процессом уплотнения

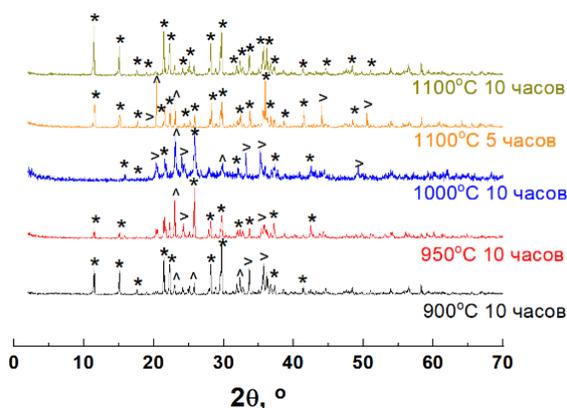


Рис. 3 Дифрактограммы порошков на основе смеси MgNaPO_4 и $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, обожжённых при разных температурах. * помечены пики, отнесённые к $\text{Mg}_4\text{Na}(\text{PO}_4)_3$ (PDF-2, №34-671), > - MgNaPO_4 (PDF-2, №32-1121), ^ - $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ (PDF-2, №35-134).

спекании порошка. Следует отметить, что отсутствие полиморфного превращения первого рода с большим изменением объёма является преимуществом данного соединения при изготовлении керамики, поскольку при дальнейшем процессе спекания не будет происходить растрескивания керамики из-за изменения объёма.

спрессованной таблетки (рис. 4). Следует отметить, что соединение M_4NP_3 является ионным проводником, способным проводить ионы натрия, поэтому описанная специфика усадки может быть связана с нарастанием диффузионной подвижности катионов натрия в ионном проводнике. Таким образом, ввиду отсутствия заметного скачка объёма и выраженного пика на кривой ДСК мы относим особенность при 820°C не к фазовому переходу первого рода, а, скорее, к изменению ионной проводимости и уплотнению при

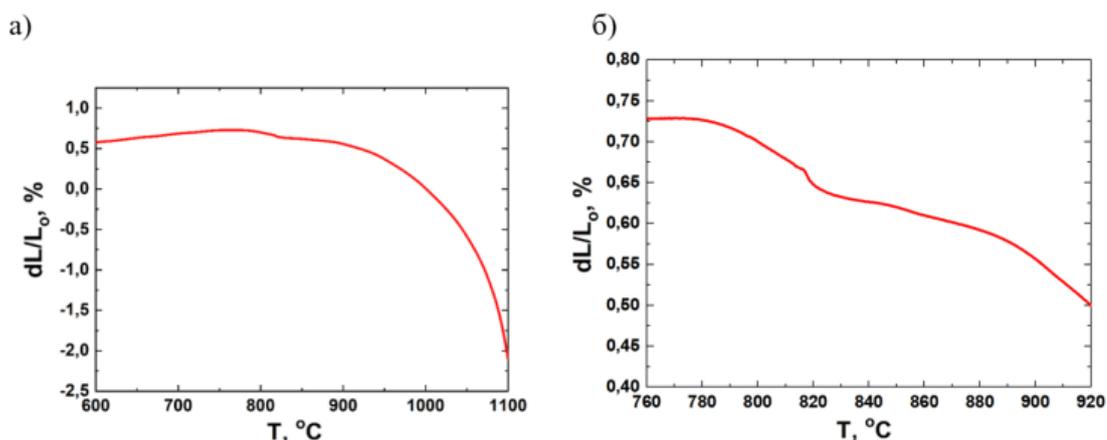


Рис. 4 Результаты dilatометрии при нагревании для $\text{Mg}_4\text{Na}(\text{PO}_4)_3$ (а).
б) Тепловой эффект в диапазоне температур $800\text{--}900^\circ\text{C}$.

Для уточнения параметров кристаллической решётки и построения структур магний-натриевых фосфатов использовали метод Ритвельда (рис. 5). В литературе известны структуры магний-натриевых фосфатов, но из-за большого количества полиморфных превращений и возможного наличия в образцах примесной фазы $\gamma\text{-MNP}$ в дополнение к уточнению параметров кристаллической решётки было проведено построение кристаллических структур фосфатов магния-натрия. Для исследования использовали образцы MNP , термообработанные при двухстадийных режимах обжига $900^\circ\text{C} + 600^\circ\text{C}$ и $900^\circ\text{C} + 700^\circ\text{C}$, а также M_4NP_3 . Структурные модели кристаллических структур MgNaPO_4 , термообработанного при температурном режиме $900^\circ\text{C} + 600^\circ\text{C}$, и $\text{Mg}_4\text{Na}(\text{PO}_4)_3$ приведены на рис. 5.

Тетраэдрами обозначены связи Р-О. Для $MgNaPO_4$ и $Mg_4Na(PO_4)_3$ характерна орторомбическая сингония. Для дальнейшего получения керамики был использован образец $MgNaPO_4$ ($900^\circ C + 600^\circ C$).

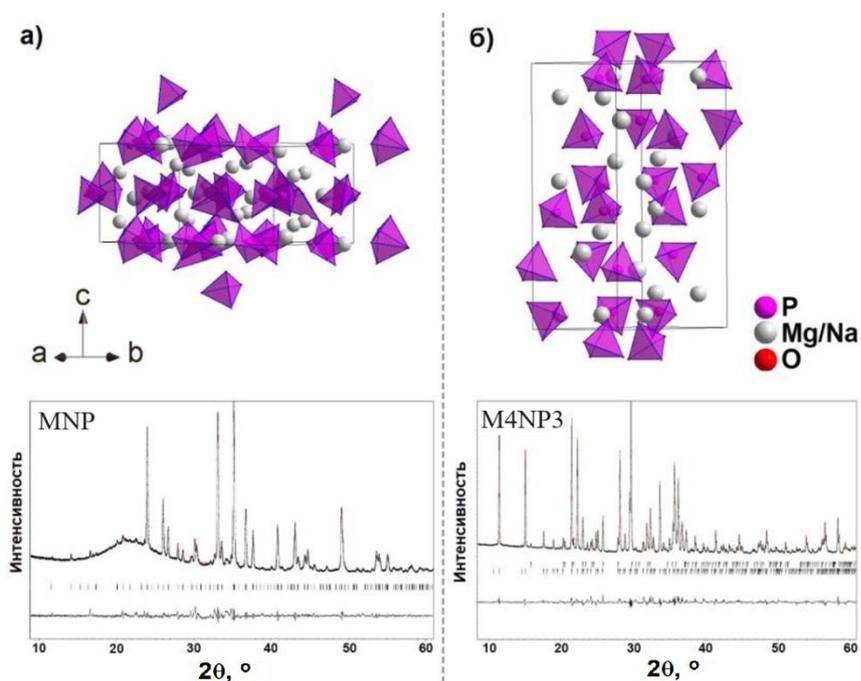


Рис. 5 Кристаллические структуры а) $MgNaPO_4$ и б) $Mg_4Na(PO_4)_3$ и им соответствующие дифрактограммы.

2. Исследование фазовых отношений в двойной системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$

Из литературного обзора можно сделать вывод, что система $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$ является малоисследованной и содержит несогласованности относительно температур фазовых переходов. Определение фазовых отношений в системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$ проводили методами дифференциально-термического анализа, РФА и рентгеноспектрального микроанализа. Установлено, что при обжиге смесей при $800^\circ C$ основными фазами являются тетрамагнийнатриевый фосфат и ортофосфат магния, причём при увеличении коэффициента x в соотношении смесей $(1-x)Mg_3(PO_4)_2 + xMg_4Na(PO_4)_3$, происходит увеличение содержания фазы M4NP3. Массовая доля для M4NP3, рассчитанная по методу Чанга, увеличивается с 18% для $x=0.15$ до 71% для $x=0.75$, что является близкими значениями к заданным. При исследовании образцов на основе смесей M4NP3 и M3P2 с использованием ДСК наблюдаются до двух тепловых эффектов. После обжига образцов до температуры эффекта наблюдается образование фазы ортофосфата магния, так как в данной области фазовой диаграммы стабильным является именно это соединение. Это можно связать с инконгруэнтным плавлением M4NP3 с образованием ортофосфата магния.

Температуры фазовых превращений были нанесены на график «температура-состав» для характеристики фазовых отношений в системе (рис. 6). В случае M4NP3 при $820^\circ C$ нанесена пунктирная линия на схеме фазовых отношений, так как тепловой эффект при этой температуре мы не относим к фазовому переходу первого

рода вследствие малого изменения объёма по данным дилатометрии и слабо выраженному тепловому эффекту на ДСК. Полученные значения позволяют сделать оценку границ фазовых полей в исследуемой системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$.

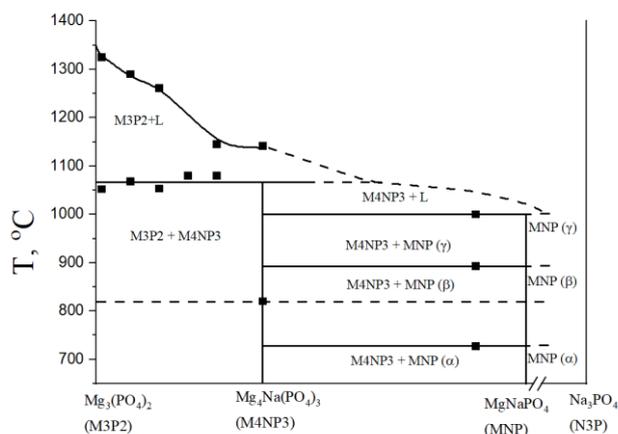


Рис. 6 Схема фазовых отношений по результатам ДСК.

В широком диапазоне составов наблюдается хорошее соответствие между наблюдаемыми и ожидаемыми значениями Mg/Na . РСМА анализ подтверждает равномерное распределение элементов Mg , Na и P в полученных образцах.

3. Получение керамических материалов в системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$

В третьем разделе обсуждается получение плотной керамики на основе соединений системы $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$. Установлено, что для керамических материалов на основе фосфатов магния-натрия с ростом температуры значения относительной плотности и усадки увеличиваются.

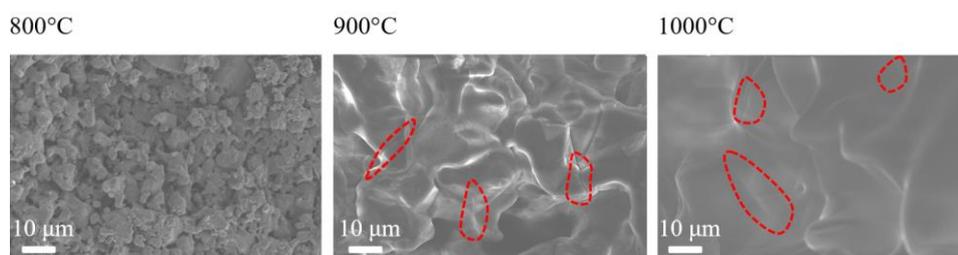


Рис. 7 Изменение микроструктуры керамических образцов на основе $MgNaPO_4$, спечённых при температурах 800, 900 и 1000°C. Красными линиями показано образование трещин.

При обжиге при температуре 1000°C наблюдаются наибольшие значения относительной плотности (82% MNP и 85% для M4NP3). Образцы $Mg_4Na(PO_4)_3$, спечённые при 800°C, характеризуются хрупкостью и малой прочностью, что позволяет сделать вывод, что для получения плотной керамики необходимо повышение температуры обжига. Значения усадки увеличиваются при повышении температуры спекания: при обжиге при 900°C для керамики на основе $MgNaPO_4$ значения усадки составляют 11%, а на основе $Mg_4Na(PO_4)_3 - 10\%$.

В случае температуры обжига 900°C и 1000°C наблюдается образование трещин в керамике на основе $MgNaPO_4$, что связано с объёмным изменением при фазовом переходе фазы MNP при температурах близких к 900°C (рис. 7). Видны следы расплава, поскольку скорость рекристаллизации больше, чем скорость уплотнения при данных температурах. Наиболее подходящей температурой обжига для фазы MNP является температура 800°C, поскольку она ниже температуры фазового перехода и при ней отсутствуют трещины в материале.

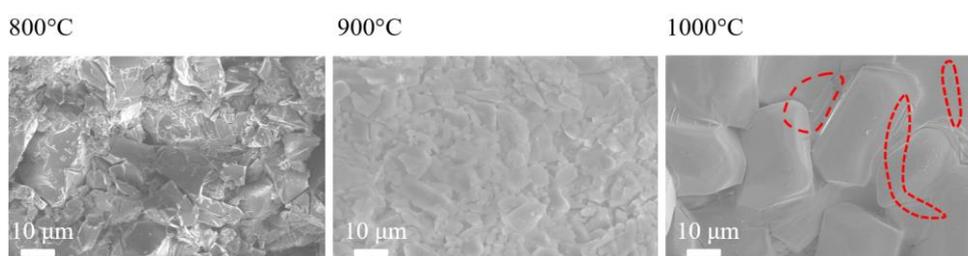


Рис. 8 Изменение микроструктуры керамических образцов на основе $Mg_4Na(PO_4)_3$, спечённых при температурах 800, 900 и 1000°C. Красными линиями показано образование трещин.

В случае обжига M_4NP_3 при температуре 1000°C образуется плотная монолитная структура (рис. 8), состоящая из частиц M_4NP_3 , однако видно образование трещин, что может быть связано с близостью режима обжига с температурой разложения M_4NP_3 . Наиболее подходящей температурой спекания является 900°C, и при данной температуре можно получить плотный керамический материал.

Были получены керамические материалы на основе смесей $Mg_3(PO_4)_2$ и $Mg_4Na(PO_4)_3$. Было показано, что с увеличением температуры обжига происходит увеличение усадки керамических материалов, которая не превышает значений 12%. Скол образцов керамики, обожжённой при 800°C, характеризуется наличием слабосвязанных частиц, что можно связать с недостаточной температурой спекания, в результате чего не наблюдается достаточного сцепления между частицами (рис. 9). При увеличении температуры спекания до 1000°C повышается прочность, кроме того, материал становится прочнее при увеличении доли M_4NP_3 , что можно связать с более высокой плотностью фазы относительно второго компонента, M_3P_2 .

При увеличении температуры обжига до 900°C образования плотной монолитной структуры не наблюдается, поскольку температуры 900°C для спекания плотной керамики ещё недостаточно, наблюдается также присутствие частиц исходного порошка. При увеличении температуры обжига до 1000°C наблюдается рост зёрен в керамике, причём наибольший размер зёрен наблюдается в образце с соотношением $M_4NP_3:M_3P_2=70:30$. Во всех образцах были обнаружены плотно упакованные зёрна и различимые границы зёрен, что указывает на то, что все образцы, спечённые при подходящих температурах, хорошо уплотнены. Причём в составе бифазной керамики не наблюдается образования микротрещин, как, например, в случае применения одной фазы M_4NP_3 . Добавление второй фазы также

вызывает уменьшение размера зерна, что можно связать с различной кинетикой спекания фаз.

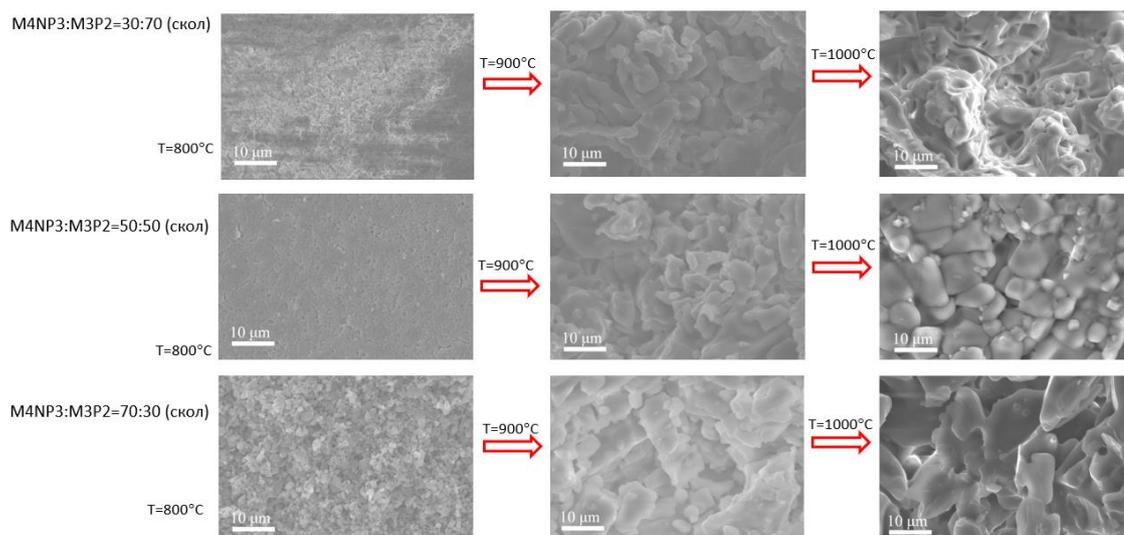
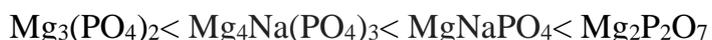


Рис. 9 Микрофотографии керамических образцов на основе смесей $Mg_4Na(PO_4)_3$ и $Mg_3(PO_4)_2$, спечённых при температурах 800, 900 и 1000°C.

4. Исследование кинетики растворения керамики в модельной среде

В четвертом разделе была изучена кинетика растворения фосфатов магния и фосфатов магния-натрия в модельных растворах лимонной кислоты со значением $pH = 5$. После добавления керамических гранул к дистиллированной воде значения pH поддерживали автотитратором за счёт добавления раствора лимонной кислоты в процессе эксперимента. Было выбрано значения $pH = 5$, поскольку это значение pH наблюдается при резорбции костной ткани в результате действия остеокластов [1]. При анализе кривых титрования (рис. 10) для образца MNP можно выделить два скачка pH и горизонтальный участок при $pH \approx 7$ при добавлении керамических гранул в начале эксперимента, который соответствует гетерогенной 3-фазной системе: две твёрдые фазы – гидроцитрат магния и ортофосфат магния, а также фаза раствора (для 3-х компонентной системы это соответствует невариантному равновесию, отсюда понятно постоянство pH в этой области). При титровании $Mg_3(PO_4)_2$ лимонной кислотой происходит инконгруэнтное растворение с перекристаллизацией в ньюберит, который затем, растворяясь, переходит преимущественно либо в виде свободного иона магния, либо цитратного комплекса. В случае использования смесей M4NP3:M3P2 наблюдаются схожие кривые титрования без заметных скачков pH .

Обобщая полученные экспериментальные результаты по исследованию растворения фосфатов магния и фосфатов магния-натрия в модельной среде был выведен следующий ряд растворимости:



Наибольший интерес представляет бифазная керамика в системе $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$, где за счёт изменения соотношения компонентов возможно

варьирование растворимости разрабатываемого материала и изменение свойств имплантата. Полученная керамика на основе фосфатов магния и магний-натриевых фосфатов растворяется практически с постоянной скоростью. Это является несомненным преимуществом при создании биоматериалов для лечения дефектов костной ткани, поскольку позволит прогнозировать скорость растворения имплантата. Кроме того, при постоянной скорости растворения ухудшение прочностных свойств керамики будет происходить более плавно, так как в резорбируемый имплантат будет вращаться натуральная костная ткань.

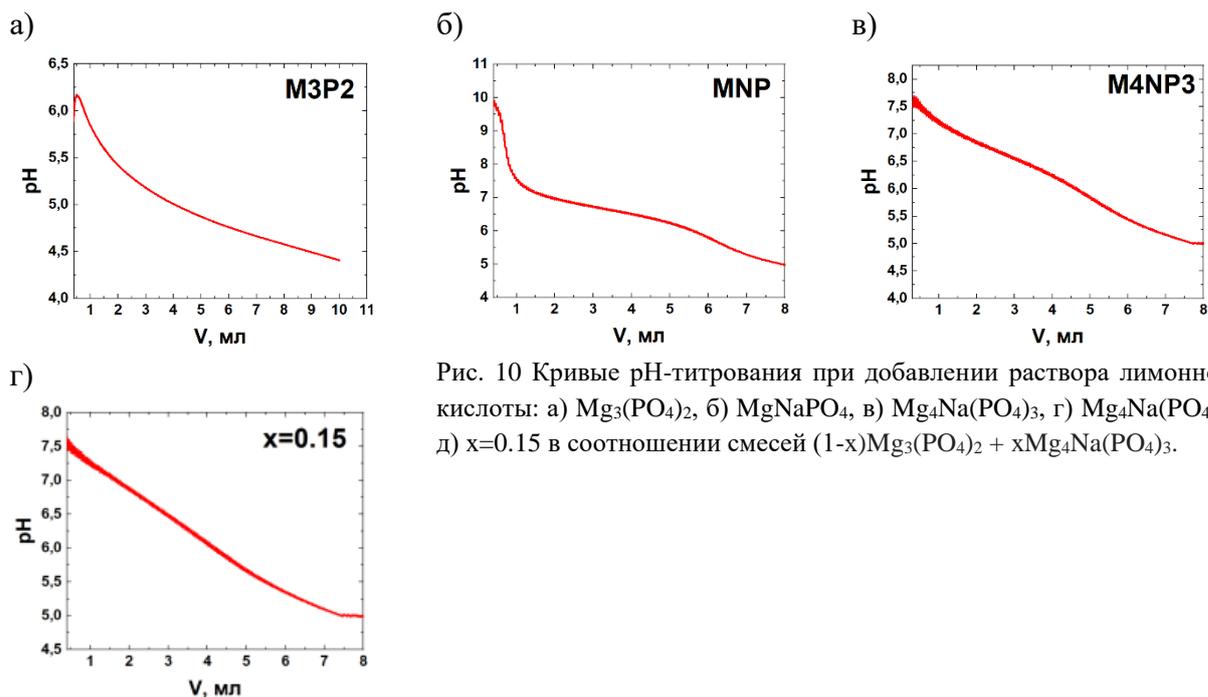


Рис. 10 Кривые pH-титрования при добавлении раствора лимонной кислоты: а) $Mg_3(PO_4)_2$, б) $MgNaPO_4$, в) $Mg_4Na(PO_4)_3$, г) $Mg_4Na(PO_4)_3$, д) $x=0.15$ в соотношении смесей $(1-x)Mg_3(PO_4)_2 + xMg_4Na(PO_4)_3$.

5. Механические испытания керамических материалов

В пятом разделе описывается взаимосвязь между составом, температурой обжига и прочностными свойствами керамических материалов. Прочностные испытания керамики на основе составов системы $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$ показали, что наибольшей прочностью на сжатие характеризуется образец на основе M4NP3 (табл. 1). Меньшими значениями прочности характеризуются образцы на основе $Mg_3(PO_4)_2$, наименьшие значения прочности были для образцов на основе MNP. Возможной причиной более высокой прочности на сжатие керамики на основе M4NP3 может быть образование более плотных контактов между частицами. Полученные результаты соответствуют пределу прочности трабекулярной кости нижней челюсти человека на сжатие 0.2–10.4 МПа, полученному у людей в возрасте от 56 до 90 лет [2].

Наибольшими значениями прочности после обжига при $1000^\circ C$, как и в испытаниях при $900^\circ C$, характеризуются образцы керамики на основе $Mg_4Na(PO_4)_3$. Использование бифазной керамики на основе $Mg_3(PO_4)_2$ и $Mg_4Na(PO_4)_3$ также позволяет добиться хороших прочностных свойств. Следует отметить, что

наблюдается для всех образцов повышение значений прочности на сжатие при повышении температуры термообработки до 1000°C. Наименьшее значения прочности характерны для керамики на основе MNP, что можно объяснить образованием трещин при термообработке при температурах 900 и 1000°C, которые существенно влияют на механические характеристики.

Табл. 1 Сводная таблица прочностных свойств керамики на основе фосфатов магния

Название образца	Температура спекания, °C	σ , МПа
$Mg_3(PO_4)_2$	900	7.5 ± 1.1
	1000	12.2 ± 1.6
$MgNaPO_4$	900	6.4 ± 0.8
	1000	6.4 ± 1.0
$Mg_4Na(PO_4)_3$	900	20.7 ± 1.7
	1000	37.8 ± 2.2
50:50 $Mg_3(PO_4)_2:Mg_4Na(PO_4)_3$	900	11.5 ± 1.4
	1000	15.5 ± 1.7

6. Биологические испытания *in vitro*

На основе результатов МТТ-теста метаболической активности клеток NCTC после 24 часов инкубации было показано, что образцы керамики на основе фосфатов магния существенно не влияли на жизнеспособность фибробластных клеток мыши NCTC. Было установлено, что протестированные материалы не являются цитотоксичными (рис. 11).

Таким образом, в ходе исследования физико-химических и биологических свойств была показана перспективность использования фосфатов магния для создания биорезобируемой керамики. Полученные образцы характеризуются хорошими прочностными свойствами, пригодными для лечения дефектов костной ткани, почти постоянной скоростью растворения в модельной среде и отсутствием цитотоксичного воздействия на клетки остеобластов.

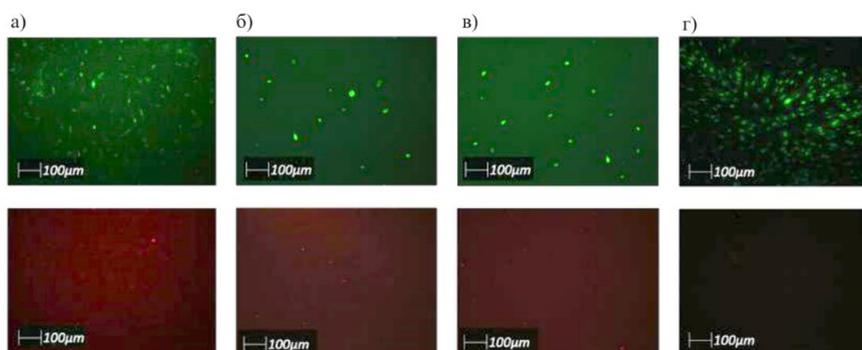


Рис. 11 Клетки DPSC после культивации в течение 48 ч на поверхности образцов: а) $Mg_3(PO_4)_2$, б) $MgNaPO_4$, в) $Mg_4Na(PO_4)_3$, г) контроль.

7. Гидрогели с различным соотношением мономеров ПЭГМА и ПЭГДА

В седьмом разделе изучены свойства гидрогелей на основе смесей акрилатных производных ПЭГ. По данным реологии было установлено, что гидрогели на основе ПЭГМА характеризуются значительным превышением упругой компоненты модуля сдвига над вязкой, что связано с высокоэластичным состоянием гидрогелей. При включении ПЭГДА в состав гидрогелей в соотношении 30/70 упругая компонента модуля сдвига достигает значений 196 кПа, что превышает более чем в 10 раз значения, характерные для ПЭГМА – 12 кПа.

Был изучен процесс набухания гидрогелей на основе смеси мономеров. Гидрогели на основе ПЭГМА имеют значительно более высокую степень набухания по сравнению с гидрогелями на основе ПЭГДА, что связано с меньшим количеством поперечных связей между молекулами (рис. 12). При введении ПЭГМА в состав гидрогелей на основе смеси мономеров происходит увеличение степени набухания, причём наблюдается увеличение степени набухания пропорционального количеству введённого ПЭГМА.

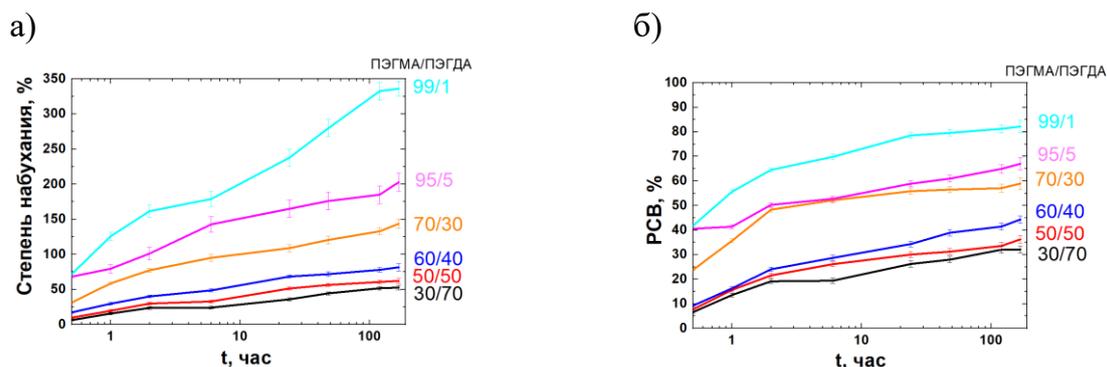


Рис. 12 Зависимости степени набухания (а) и равновесного содержания воды (РСВ) (б) от времени для гидрогелей на основе смесей ПЭГМА/ПЭГДА в зависимости от времени эксперимента.

В ходе эксперимента по резорбции исследовали гидрогели на основе ПЭГМА и ПЭГДА, а также из смеси мономеров ПЭГМА/ПЭГДА. Было показано, что с учётом эффекта набухания гидрогели на основе ПЭГМА имеют большую степень деструкции по сравнению с гидрогелями на основе ПЭГДА.

8. Получение композитов на основе гидрогелей, наполненных фосфатами магния

В восьмом разделе были получены композиционные материалы на основе гидрогелей, наполненных фосфатами магния, и изучены их свойства. Варьирование количества наполнителя показало, что при добавлении 70 масс.% порошка $Mg_2P_2O_7$ и $Mg_3(PO_4)_2$ наблюдается образование пастообразной массы, причём время фотополимеризации увеличивается примерно в 2 раза по сравнению с временем фотополимеризации ненаполненных гидрогелей вследствие поглощения и рассеяния излучения порошками, приводящими к снижению прозрачности суспензии. Достигнутые объёмные степени наполнения составляют для $Mg_2P_2O_7$ 39%, а в случае $Mg_3(PO_4)_2$ – 41%.

Было проведено исследование стабильности неорганического наполнителя внутри незаполимеризованного мономера и в запполимеризованных гидрогелях. Было показано, что порошки пирофосфата и ортофосфата магния не претерпевают фазовых изменений при выдерживании их в мономере в течение 21 дня. В случае наполнения гидрогелей ортофосфатом магния наблюдали образование гало при 20°, что характерно для гидрогелей ПЭГДА [3], и малоинтенсивные пики, отнесённые к ортофосфату магния. Для гидрогелей, наполненных пирофосфатом магния, не происходило изменения фазового состава.

Был исследован процесс набухания композитов на основе гидрогелей с соотношением мономеров ПЭГМА/ПЭГДА 30/70, наполненных пирофосфатом и ортофосфатом магния (рис. 13). Было показано, что включение в состав гидрогелей неорганической фазы позволяет изменять способность гидрогелей к набуханию и предотвращает чрезмерное набухание гидрогелей, ведущее к потере их прочности. Введение наполнителя играет роль армирующего компонента, и как следствие вызывает снижение значений степени набухания и равновесного содержания воды.

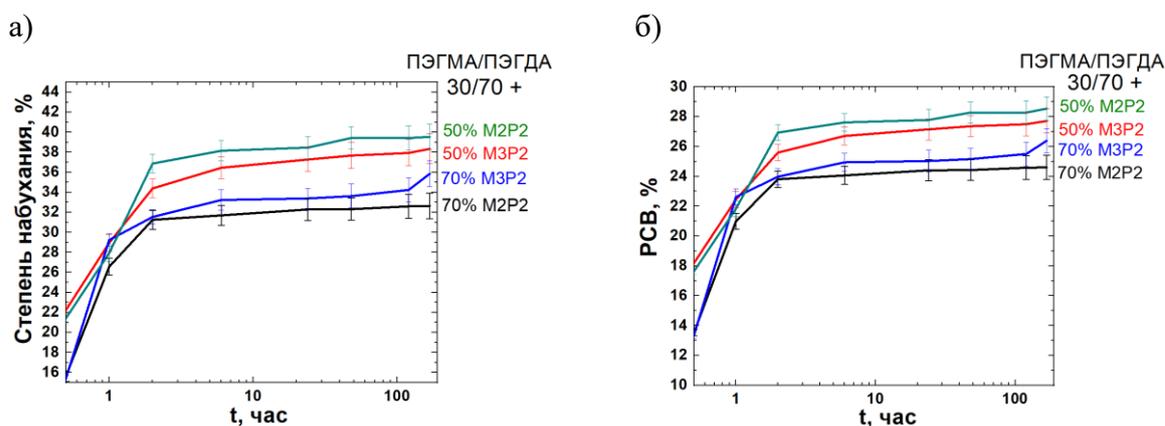


Рис. 13 Зависимости степени набухания (а) и равновесного содержания воды (PCB) (б) от времени эксперимента для образцов гидрогелей ПЭГМА/ПЭГДА 30/70, наполненных 50 и 100 масс.% $Mg_2P_2O_7$ (M2P2) и $Mg_3(PO_4)_2$ (M3P2).

9. Получение трёхмерных структур с использованием метода стереолитографической 3D-печати

В восьмом разделе было рассмотрено получение композитов на основе гидрогелей ПЭГМА/ПЭГДА в соотношении 30/70, наполненных 60 масс.% пирофосфатом магния. В процессе печати производили варьирование времени засветки одного слоя от 2 до 4 секунд (рис. 14). За счёт уменьшения времени засветки возможно увеличение пористости в композите и при времени засветки одного слоя 2 секунды удалось достигнуть сквозной пористости в материале.

Было проведено исследование процесса набухания композитов на основе гидрогелей со структурой гироида, напечатанных на стереолитографическом 3D-принтере, в зависимости от параметров печати. После набухания гидрогелей не происходит заметного изменения пористости конструкции (при набухании

пористость увеличилась на 7% в случае композита с временем засветки одного слоя равным 2 секунды).

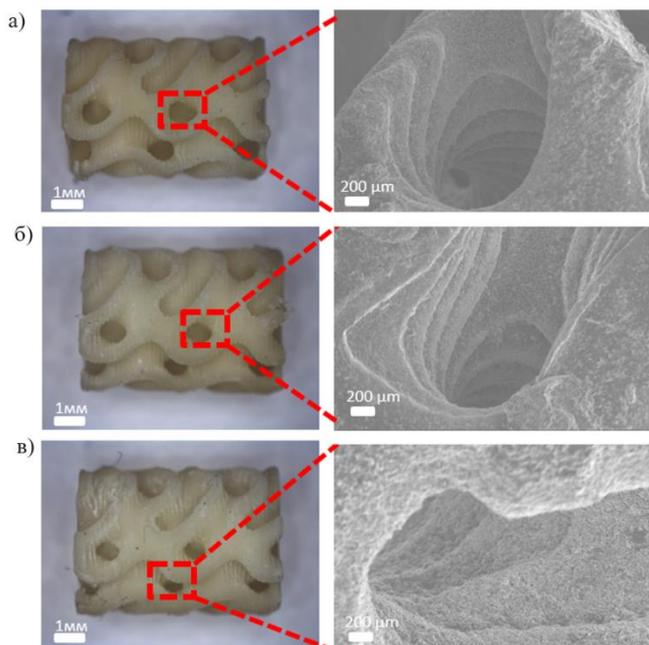


Рис. 14 Макро- и микрофотографии композитов со структурой гироида на основе гидрогелей ПЭГМА/ПЭГДА 30/70, наполненных 60 масс.% $Mg_2P_2O_7$, полученных на стереолитографическом 3D-принтере с временем засветки одного слоя 2 (а), 3 (б) и 4 (в) секунды.

Заключение

В настоящее время биокерамика, гидрогели и композиционные материалы находят широкое применение в области регенеративной медицины. В ходе данной работы были впервые предложены биокерамика на основе фосфатов магния и композиционные материалы из гидрогелей, наполненных фосфатами магния, для апробирования заживления дефектов костной ткани. Полученные в работе биокерамические материалы на основе соединений системы $Mg_3(PO_4)_2 - Mg_4Na(PO_4)_3$ характеризуются рядом преимуществ: резорбция в модельной среде 0.1 М раствора лимонной кислоты с потерей массы до 5% при выдерживании в течение 28 дней, прочностью на сжатие от 10 до 38 МПа, отсутствием цитотоксичных свойств, относительной плотностью более 85% и усадкой до 12%. Использование гидрогелей в качестве полимерной матрицы для создания композиционных материалов позволило обеспечить способность таких материалов к набуханию до 40% по массе на 7 день эксперимента, достижение эластичных свойств и возможность получения макропористой структуры с использованием стереолитографического 3D-принтера. Варьирование исходного состава гидрогеля (соотношение мономеров, содержание воды) и количества наполнителя в композиционных материалах позволяет получать требуемые свойства конечного имплантата. Полученные материалы могут быть перспективны в качестве резорбируемых матриц при создании материалов для тканевой инженерии.

В работе были сделаны следующие **выводы**:

1. Фазовые отношения в системе $Mg_3(PO_4)_2 - MgNaPO_4$ характеризуется наличием двух перитектически плавящихся соединений – $MgNaPO_4$ (983°C) и $Mg_4Na(PO_4)_3$ (1140°C).

Определяющее значение для создания керамических материалов имеет полиморфизм фосфатов магния-натрия. Для MgNaPO_4 обнаружено два фазовых превращения 1-го рода: переход при температуре 727°C ($\alpha \rightarrow \beta$) с объёмным эффектом $\Delta V/V = +3.1\%$ и также фазовый переход при температуре 890°C ($\beta \rightarrow \gamma$) с $\Delta V/V = +0.7\%$. В случае $\text{Mg}_4\text{Na}(\text{PO}_4)_3$ обнаружено превращение с малым объёмным эффектом при температуре 820°C .

2. Полиморфные превращения MgNaPO_4 определяют специфический режим синтеза данной фазы (термообработка при 900°C в течение 10 часов с последующим дополнительным обжигом при 600°C) и приводят к растрескиванию керамики на её основе. Для формирования керамики более предпочтительными выглядят фазы $\text{Mg}_4\text{Na}(\text{PO}_4)_3$, $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ и их смеси.
3. Спекание $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Mg}_4\text{Na}(\text{PO}_4)_3$, а также смесей $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ и $\text{Mg}_4\text{Na}(\text{PO}_4)_3$ следует проводить при температурах в диапазоне $800 - 1000^\circ\text{C}$; при этом возможно получение керамических материалов с относительной плотностью более 85% . Увеличение температуры спекания от 900 до 1000°C ведёт к увеличению прочности на сжатие для всех составов, причём наибольшие значения прочности (до 38 МПа) наблюдаются для керамики на основе тетрамагнийнатриевого фосфата, $\text{Mg}_4\text{Na}(\text{PO}_4)_3$, что можно связать с образованием более плотной структуры.
4. Предложенные в работе керамические материалы на основе фосфатов магния и магний-натриевых фосфатов обладают практически постоянной скоростью растворения при $\text{pH}=5$ в модельной среде, что позволяет их рекомендовать для дальнейших медико-биологических исследований в качестве резорбируемых материалов. На основе экспериментальных данных был выведен ряд растворимости: $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 < \text{Mg}_4\text{Na}(\text{PO}_4)_3 < \text{MgNaPO}_4 < \text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$. Керамические материалы на основе фосфатов магния не оказывают острого цитотоксического воздействия на клетки остеобластов и поддерживают пролиферацию клеток, могут быть рекомендованы для проведения дальнейших клинических испытаний *in vivo*.
5. Использование смеси мономеров ПЭГМА и ПЭГДА позволяет решить проблему высокой фоточувствительности, низких эластичных свойств и малых значений степени набухания ПЭГДА и низких прочностных свойств ПЭГМА. При использовании смеси мономеров ПЭГМА/ПЭГДА в соотношении 30/70 упругая компонента модуля сдвига достигает значений 196 кПа, что превышает более чем в 10 раз значения, характерные для ПЭГМА – 12 кПа. Добавление ПЭГМА в состав фотосuspензии позволяет снизить фоточувствительность (с нескольких мм до 0.1 мм) и достичь разрешения печати (до 100 мкм), необходимого для получения конструкций с заданной архитектурой.
6. Полученные в работе образцы гидрогелей на основе смеси мономеров ПЭГМА/ПЭГДА 30/70 и 50/50 характеризуются временем фотополимеризации до 8 минут, способностью к набуханию до 50% по массе и наименьшей хрупкостью, а также способностью к резорбции в модельной среде лимонной кислоты с потерей массы до 45% на 31 день эксперимента. С использованием установленных

параметров стереолитографической печати были изготовлены прототипы композитных имплантатов на основе гидрогелей из смеси мономеров ПЭГМА/ПЭГДА, наполненных 60 масс.% $Mg_2P_2O_7$, со структурой «гиририд» с пористостью 70%, которые продемонстрировали незначительное изменение пористости (до 7%) после набухания в течение 7 дней.

Список использованной литературы

1. High K., Milner N., Panter I., Penkman K.E. Apatite for destruction: investigating bone degradation due to high acidity at Star Carr // *Journal of archaeological science*. – 2015. – V. 59. – P. 159-168.
2. Misch C.E., Qu Z., Bidez M.W. Mechanical properties of trabecular bone in the human mandible: implications for dental implant treatment planning and surgical placement // *Journal of oral and maxillofacial surgery*. – 1999. – V. 57(6). – P. 700-706.
3. Sainan L.I., Gongping L.I., Wang W.E.I., Xiangli F., Wanqin J.I. Ceramic supported PDMS and PEGDA composite membranes for CO₂ separation // *Chinese journal of chemical engineering*. – 2013. – V. 21(4). – P. 348-356.

Основные публикации по теме диссертации

Научные статьи, опубликованные в журналах, индексируемых в базах Scopus, WoS и РИНЦ, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности:

1. **Preobrazhenskiy I.I.**, Deyneko D.V., Titkov V.V., Murashko A.M., Putlyaev V.I. Study of magnesium-sodium double phosphates ceramic for bone treatment // *Ceramics International*. – 2023. – V. 49 (17). – P. 29064-29073. DOI: 10.1016/j.ceramint.2023.06.182. JIF=5.1 (WoS). Объем 0.63 п.л. Личный вклад автора 60%.
2. **Preobrazhenskiy I.I.**, Putlyaev V.I. Ceramics based on double magnesium–sodium phosphates for bone regeneration // *Mendeleev Communications*. – 2023. – V. 33(4). – P. 531-533. DOI: 10.1016/j.mencom.2023.06.029. JIF=1.9 (WoS). Объем 0.19 п.л. Личный вклад автора 70%.
3. **Преображенский И.И.**, Филиппов Я.Ю., Евдокимов П.В., Путляев В.И. Экспериментальное изучение двойной системы $Mg_3(PO_4)_2$ – $Mg_4Na(PO_4)_3$ // *Неорганические материалы*. – 2023. – Т. 59(5). – С. 521-528. DOI: 10.31857/S0002337X23050147. JIF=1.4 (РИНЦ). Объем 0.50 п.л. Личный вклад автора 60%.
4. **Preobrazhenskiy I.I.**, Putlyaev V.I. The ability to control swelling and degradation processes of hydrogels based on a mixture of PEGMA/PEGDA monomers // *Mendeleev Communications*. – 2023. – V. 33. – P. 83-85. DOI: 10.1016/j.mencom.2023.01.026. JIF=1.9 (WoS). Объем 0.19 п.л. Личный вклад автора 70%.
5. **Преображенский И.И.**, Путляев В.И. Синтез и фазовые превращения соединений системы $Mg_4Na(PO_4)_3$ – $Mg_3(PO_4)_2$ в качестве перспективных фаз для изготовления биокерамики // *Неорганические материалы*. – 2022. – Т. 58(4) . – С. 367-373. DOI: 10.31857/S0002337X22030125. JIF=1.4 (РИНЦ). Объем 0.44 п.л. Личный вклад автора 70%.

6. **Преображенский И.И.**, Путляев В.И. Трехмерная печать биоматериалов на основе гидрогелей // Журнал Прикладной химии. – 2022. – Т. 95(6) . – С. 685-699. DOI: 10.31857/S0044461822060020. JIF=1.0 (РИНЦ). Объем 0.94 п.л. Личный вклад автора 60%.
7. **Преображенский И.И.**, Путляев В.И. Синтез и фазовые превращения двойного фосфата магния-натрия // Труды Кольского научного центра РАН. – 2022. – Т. 6. – С. 204-207. DOI: 10.37614/2307-5252.2022.3.6.035. JIF=0.2 (РИНЦ). Объем 0.25 п.л. Личный вклад автора 70%.
8. **Preobrazhenskiy I.I.**, Tikhonov A.A., Evdokimov P.V., Shibaev A.V., Putlyaev V.I. DLP printing of hydrogel/calcium phosphate composites for the treatment of bone defects // Open Ceramics. – 2021. – V. 6. – 100115. DOI: 10.1016/j.oceram.2021.100115. JIF=2.9 (WoS). Объем 0.75 п.л. Личный вклад автора 60%.
9. **Преображенский И.И.**, Тихонов А.А., Климашина Е.С., Евдокимов П.В., Путляев В.И. Набухание акрилатных гидрогелей, наполненных брушитом и октакальциевым фосфатом // Известия АН. Серия химическая. – 2020. – Т. 8. – С. 1601-1603. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43862779>. JIF=2.1 (РИНЦ). Объем 0.19 п.л. Личный вклад автора 60%.

Благодарности

Я хотел бы выразить искреннюю благодарность своему научному руководителю к.х.н., доценту **Путляеву Валерию Ивановичу** за руководство работой, приобретенные умения и помощь в развитии как самостоятельного исследователя в области неорганического материаловедения.

Также хотел бы поблагодарить администрацию, сотрудников и преподавателей факультета наук о материалах и химического факультета за создание отличных условий для учебы, развития и интересной и насыщенной жизни. Полученные знания и навыки будут полезны в дальнейшей профессиональной деятельности.

Благодарность за помощь при выполнении работы и советы хочется выразить коллективам кафедр междисциплинарного материаловедения и неорганической химии и группе электронной микроскопии лаборатории неорганического материаловедения. Автор выражает благодарность сотрудникам кафедры неорганической химии химического факультета МГУ **Филипповой Т.В., Сафроновой Т.В., Климашиной Е.С., Евдокимову П.В., Колесник И.В., Шаталовой Т.Б.**, сотрудникам кафедры химической технологии химического факультета МГУ **Дейнеко Д.В., Титкову В.В.**, сотруднику Института механики МГУ **Филиппову Я.Ю.** Автор крайне признателен студентам, аспирантам и выпускникам группы электронной микроскопии и факультета наук о материалах **Тихонову А.А., Каймонову М.Р., Тошеву О.У., Мурашко А.М.** за помощь в проведении исследований и поддержании рабочей атмосферы в стенах лаборатории.

Особую благодарность хотелось бы выразить семье и друзьям за поддержку, мотивацию к работе и терпение.