

На правах рукописи



**Макарова Светлана Витальевна**

**ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И СВОЙСТВ МЕХАНОХИМИЧЕСКИ  
СИНТЕЗИРОВАННЫХ АПАТИТОВ  
С КАТИОННЫМ И АНИОННЫМ ЗАМЕЩЕНИЕМ**

1.4.15. Химия твердого тела

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

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

**Научный руководитель:** кандидат физико-математических наук  
**Булина Наталья Васильевна**

**Официальные оппоненты:** **Исупова Любовь Александровна,**  
доктор химических наук, главный научный сотрудник Инжинирингового центра, Федеральный исследовательский центр Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

**Гольдберг Маргарита Александровна,**  
кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории керамических композиционных материалов, Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук, г. Москва

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск

Защита состоится 21 декабря 2023 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.148.01 в Институте химии твердого тела и механохимии СО РАН по адресу: 630090, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института химии твердого тела и механохимии СО РАН: <http://www.solid.nsc.ru>.

Автореферат разослан «\_\_ \_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор химических наук

Шахтшнейдер Татьяна Петровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Апатит – это группа природных минералов, среди которых наиболее известным и широко применяемым является гидроксипатит (ГА) с химической формулой  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  и мольным соотношением  $\text{Ca}/\text{P} = 1,67$ . ГА является главным минеральным компонентом костной и зубной тканей человека и животных. Благодаря этому, ГА и его производные широко применяются в челюстно-лицевой хирургии и ортопедии для восстановления дефектов костных и зубных тканей, а также при производстве имплантатов.

Уникальная структура апатита позволяет проводить различные виды замещений как в катионной, так и в анионной подрешетках, что позволяет модифицировать свойства материала. Выбор необходимого типа заместителя зависит от области дальнейшего применения синтезируемого материала.

Известно, что введение в структуру ГА таких ионов, как цинк или лантан, придает материалу антибактериальные и противовоспалительные свойства, введение ионов железа, цинка или лантана ускоряет пролиферацию клеток остеобластов и улучшает адгезию синтетического материала к биологической костной ткани. Введение ионов кремния в структуру ГА улучшает механические свойства материала, введение ионов лантана повышает прочностные характеристики материала. Благодаря наличию ионов железа в структуре ГА можно проводить гипертермию при лечении рака.

Среди известных жидкофазных и твердофазных способов получения ГА наиболее перспективным является механохимический синтез, т.к. имеет ряд существенных достоинств, таких как простота в исполнении, низкая времязатратность, отсутствие побочных продуктов. Метод не требует участия растворителей, а, следовательно, нет необходимости в контроле pH и отделении синтезированного материала от жидкой фазы, утилизации токсичных сточных вод. Данный способ показал свою эффективность при синтезе ГА с различными вариантами одинарного замещения. Актуальным является исследование возможностей механохимического способа синтеза ГА с мультизамещением, поскольку это позволяет получить апатит с улучшенными характеристиками.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-29-11064 и стипендии Правительства Новосибирской области (2021 г.).

### Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в России и зарубежных странах активно занимаются синтезом, исследованием свойств и возможностей применения ГА как стехиометрического, так и с вариантами замещения, преимущественно одинарного. В России работы по синтезу стехиометрического и замещенного ГА ведутся группами из МГУ, РХТУ, ИМЕТ РАН (Москва), СПбГУ (Санкт-Петербург), ТГУ (Томск),

НИУ «БелГУ» (Белгород), ННГУ (Нижний Новгород) и ИХТТМ СО РАН (Новосибирск).

Механохимический способ синтеза апатитов описан в ряде работ М.В. Чайкиной и Н.В. Булиной (ИХТТМ СО РАН), где показано, что в высокоэнергетичной планетарной шаровой мельнице можно проводить эффективный синтез ГА в том числе с различными замещениями.

Синтез и исследование свойств ГА с мультизамещением является малоизученной областью. Среди возможных ионов-заместителей, которые придают материалу на основе апатита свойства, важные для медицинского применения, можно выделить кремний, цинк, железо и лантан.

**Целью работы** является исследование возможностей механохимического синтеза лантан-силикат-, цинк-силикат- и железо-силикат-замещенных апатитов с различными степенями замещения и выявление влияния природы заместителя на структуру и свойства материала.

В работе решались следующие **задачи**:

1. Определить оптимальные условия механохимического синтеза апатитов с двойным катион-анионным замещением в планетарной шаровой мельнице АГО-2.

2. Исследовать предел возможных замещений для механохимического способа синтеза апатита с равной концентрацией ионов-заместителей.

3. Провести анализ влияния заместителей на структурные характеристики синтезированных образцов, термическую стабильность и биологические свойства.

4. Провести сравнение результатов синтеза, выявить влияние природы заместителя на структуру и свойства апатитов с двойным замещением.

### **Научная новизна**

Научной новизной обладают результаты по исследованию процесса синтеза лантан-силикат-, цинк-силикат- и железо-силикат-замещенных апатитов и исследованию их свойств:

1. Впервые показано, что механохимический способ синтеза может использоваться для получения апатитов с двойным замещением.

2. Обнаружено комплексное влияние ионов-заместителей на структурные характеристики замещенных апатитов и их термическую стабильность.

3. Впервые проведены *in vitro* исследования биологических свойств апатита с двойным замещением на ионы лантана и кремния, цинка и кремния, железа и кремния.

4. Впервые проведены исследования микротвердости образцов апатита с двойным замещением на ионы лантана и кремния.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическая значимость работы заключается в установлении возможности формирования структуры замещенного апатита с разными вариантами двойного гетерозамещения, а также в установлении влияния типа и концентрации иона заместителя на структуру и свойства апатита, содержащего ионы лантана и кремния, цинка и кремния, железа и кремния.

Практическая значимость работы определяется найденными условиями механохимического синтеза апатитов с двойным замещением, которые могут использоваться для производства биорезорбируемых гранул и керамических имплантатов. В частности, получены следующие практически важные результаты:

1. Показано, что при синтезе апатитов с большой концентрацией заместителей механохимическим способом требуется более длительное время механической обработки исходной смеси реагентов.

2. При двойном замещении на лантан и силикат, цинк и силикат, железо и силикат с равной концентрацией аниона- и катиона-заместителя имеются ограничения по возможной степени замещения.

3. Полученные серии образцов биосовместимы и перспективны для применения в хирургии при восстановлении костных тканей.

4. Гидроксиапатит с двойным замещением на лантан и силикат обладает более высокой термической стабильностью и микротвердостью по сравнению с незамещенным ГА, поэтому может использоваться для изготовления керамических изделий и покрытий металлических имплантатов высокотемпературными методами. Материалы, имеющие замещение на цинк и силикат, а также железо и силикат, обладают низкой термической устойчивостью, поэтому годятся только для изготовления биорезорбируемых порошков, пористых гранул или паст.

## **Методология и методы исследования**

Для достижения поставленной цели на первом этапе работы на примере системы лантан-силикат-замещенных апатитов было определено оптимальное время синтеза апатита с двойным замещением. Далее в планетарной шаровой мельнице АГО-2 проведен механохимический синтез серии образцов с различными вариантами и степенью двойного замещения. Для исследования фазового состава и структуры полученных образцов использовали комплекс физико-химических методов: рентгенофазовый и рентгеноструктурный анализ, ИК-спектроскопию, сканирующую и просвечивающую электронную микроскопию. Для исследования биологических свойств проводили ряд *in vitro* исследований, включающих в себя определение цитотоксичности на клетках Нек293, MG-63 и MRC-5, определение адгезии клеток остеобластов MG-63 к поверхности таблетированных образцов. При исследовании термических свойств был проведен синхронный термический анализ синтезированных образцов. На основе полученных данных подобраны температуры для проведения высокотемпературного

отжига с целью исследования стабильности и анализа кристаллической структуры однофазных образцов полнопрофильным методом Ритвельда. Микротвердость серии лантан-силикат-замещенных апатитов определялась методом Виккерса на таблетированных образцах, прокаленных при 1200 °С.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Для получения лантан-силикат-, цинк-силикат- и железо-силикат-замещенных апатитов составов  $\text{Ca}_{10-x}\text{La}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}\text{O}_{x/2}$ ,  $\text{Ca}_{10-x}\text{La}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x\text{O}_x$ ,  $\text{Ca}_{10-x}\text{Zn}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ,  $\text{Ca}_{10-x}\text{Fe}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}\text{O}_{x/2}$  с равной степенью катион-анионного замещения можно использовать механохимический способ синтеза.

2. Химическая природа вводимых ионов-заместителей влияет на предел замещения. В случае одновременного введения катиона лантана и силикатного аниона предел замещения возможен до  $x = 6,0$ . При введении катионов цинка и железа совместно с силикатной группой замещение ограничивается  $x = 1,0$ .

3. Размер кристаллитов структуры апатита с двойным замещением при механохимическом способе синтеза зависит от концентрации ионов-заместителей. Средний размер кристаллитов во всех исследованных системах при степени замещения  $x = 1,0$  составляет  $\sim 15$  нм.

4. На величину параметров решетки апатита при двойном замещении оказывают влияние оба типа вводимых заместителей и их концентрация.

5. Во всех исследованных системах преимущественное катионное замещение происходит в позиции Ca2. Ионы лантана в данной позиции смещаются к кислороду, расположенному на оси  $c$ , в то время как ионы цинка и железа приближаются к кислороду тетраэдра. Силикатные группы замещают фосфатные.

6. Термическая стабильность апатитов с двойным замещением зависит от комбинации замещающих ионов. Одновременное введение катиона лантана и силикат-аниона позволяет повысить термическую стабильность до 1400 °С, в то время как одновременное введение силикат-аниона с катионом цинка или железа понижает термическую устойчивость материала до 650 – 800 °С и 600 – 700 °С, соответственно.

### **Достоверность результатов**

Достоверность результатов, полученных в работе, обеспечивается применением современных методов анализа состава и структуры материалов, воспроизводимостью результатов, применением статистической обработки данных, а также соответствием результатов, полученных с помощью различных аналитических методов.

## **Апробация работы**

Основные результаты работы были представлены на 17 российских и международных конференциях: 56-я Международная научная студенческая конференция (Новосибирск, Россия, 2018); Всероссийская конференция с международным участием «Химия твердого тела и функциональные материалы» (Санкт-Петербург, Россия, 2018); V International Conference “Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies” (Новосибирск, Россия, 2018); Международная научно-техническая молодежная конференция «Перспективные материалы конструкционного и медицинского назначения» (Томск, Россия, 2018); Четвертый междисциплинарный научный форум с международным участием "Новые материалы и перспективные технологии" (Москва, Россия, 2018); XXII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков с международным участием (Нижний Новгород, Россия, 2019); 57-я Международная научная студенческая конференция (Новосибирск, Россия, 2019); XX Международная научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва (Томск, Россия, 2019); Всероссийская научная конференция молодых ученых «Наука. Технологии. Инновации» (Новосибирск, Россия, 2019); Russia-Japan Joint Seminar “Non-equilibrium processing of materials: experiments and modeling” (Новосибирск, Россия, 2018); III Всероссийская конференция «Методы исследования состава и структуры функциональных материалов» (Новосибирск, Россия, 2020); XVII Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений» (Краснодар, Россия, 2020); 23th International Conference: Materials, Methods and Technologies (Бургас, Болгария, 2021); VIII Международная Российско-Казахстанская научно-практическая конференция «Химические технологии функциональных материалов» (Алматы, Казахстан, 2022); XXIII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера (Томск, Россия, 2022); III Международная научно-практическая конференция «Перспективные технологии и материалы» (Севастополь, Россия, 2022); VI International Conference “Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies” (Новосибирск, Россия, 2022).

## **Личный вклад автора**

Все результаты, представленные в данной диссертационной работе, были получены и интерпретированы самим автором или при его непосредственном участии. Анализ литературных данных, синтез образцов и их подготовка к измерениям, температурный отжиг, обработка и анализ экспериментальных данных выполнены автором лично. Постановка целей и задач, а также выбор объектов исследования и обсуждение результатов, выполнено совместно с научным руководителем канд. физ.-мат. наук Булиной Н.В.

## Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Объем диссертации составляет 140 страниц, включая 27 таблиц и 67 рисунков. Библиографический список содержит 245 ссылок.

## Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 статей (из них 8 в научных изданиях, индексируемых в Web of Science/Scopus/RSCI) и 17 тезисов докладов.

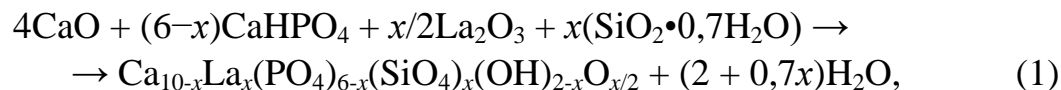
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту.

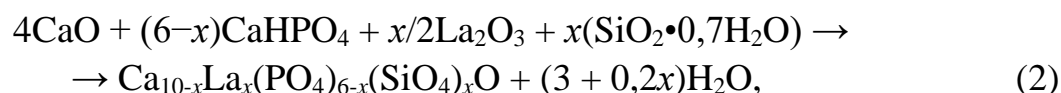
**В первой главе** представлен литературный обзор по теме исследования. На основании приведенного литературного обзора сформулированы цель и задачи исследования.

**Во второй главе** приведены характеристики используемых реагентов, описаны условия получения замещенных апатитов в планетарной мельнице АГО-2 с указанием реакций синтеза. Одновременное катион-анионное замещение в структуре гидроксиапатита проводилось исходя из предположения замещения катионов кальция и фосфатной группы в равных концентрациях. Приводится описание процедур пробоподготовки образцов для исследования, а также перечень использованных методов анализа фазового состава, структуры и свойств исследуемых соединений.

**В третьей главе** описаны результаты исследования серии образцов лантан-силикат-замещенных апатитов (LaSi-Ап), которые были получены механохимическим способом по реакциям 1 и 2:



где  $x = 0; 1,0; 2,0$ .



где  $x = 4,0; 6,0$ .

На первом этапе исследования на примере реакционных смесей с  $x = 1,0$  и  $x = 6,0$  было определено оптимальное время синтеза апатитов с двойным замещением. Установлено, что в планетарной мельнице АГО-2 в течение первых 5 мин



происходит измельчение и перемешивание исходных реагентов (рисунок 1). Зародыши фазы апатита (рефлексы обозначены стрелочками) в образце с  $x = 1,0$  появляются уже после 5 мин обработки, в образце с  $x = 6,0$  – после 15 мин, однако рефлексы исходных фаз сохраняются до 15 мин и 20 мин, соответственно. Следовательно, введение большой концентрации заместителей замедляет процесс формирования структуры апатита.

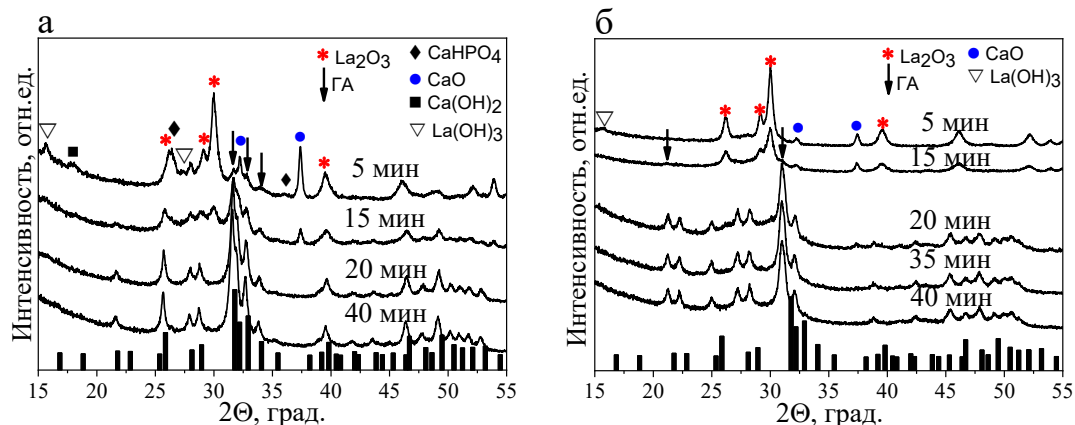


Рисунок 1 – Дифрактограммы смесей исходных реагентов для получения образцов серии LaSi-Ап с  $x = 1,0$  (а) и  $x = 6,0$  (б) после механохимической обработки в течение разного времени. Вертикальные полосы внизу графика соответствуют рефлексам ГА карточки №40–11–9308 (ICDD PDF-4, 2011 г.).

Установлено, что в процессе механохимического синтеза у фазы замещенного апатита параметры решетки  $a$  и  $c$  увеличиваются с ростом времени механической обработки и выходят на плато только после 40 мин (рисунок 2). Следовательно, оптимальное время синтеза апатитов с двойным замещением в планетарной мельнице АГО-2 составляет 40 мин.

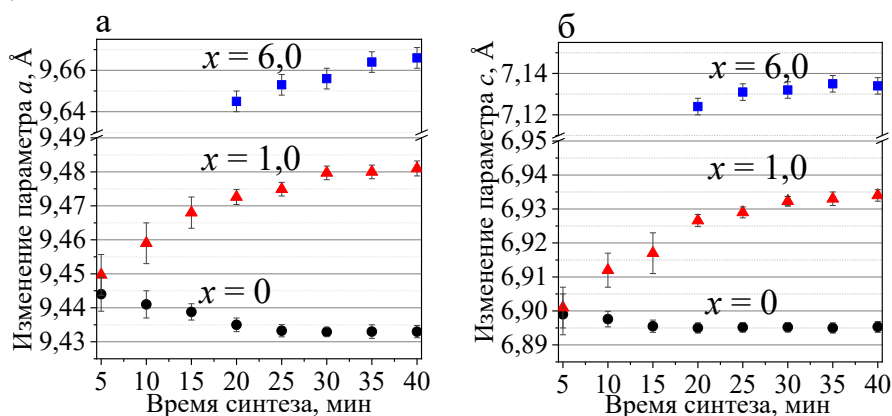


Рисунок 2 – Изменение параметров  $a$  (а) и  $c$  (б) фазы апатита в зависимости от длительности обработки исходной смеси реагентов при получении образцов незамещенного ГА и LaSi-Ап с  $x = 1,0$  и  $x = 6,0$ .

Далее проведен анализ изменения структурных параметров в образцах LaSi-Ап, синтезированных при 40 мин обработке смесей с разной концентрацией заместителей. Установлено, что все образцы после 40 мин обработки в мельнице

однофазны. С ростом концентрации вводимых заместителей наблюдается смещение рефлексов в область меньших углов, при этом наблюдается разная динамика изменения их интенсивности (рисунок 3 (а)).

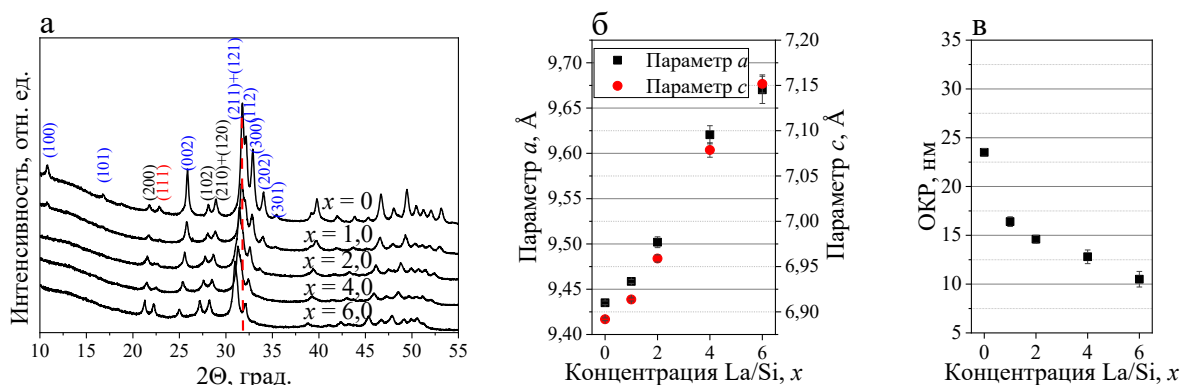


Рисунок 3 – Дифрактограммы (а), параметры решетки  $a$  и  $c$  (б) и ОКР (в) образцов серии LaSi-Ап с разной степенью замещения после 40 мин синтеза. На рисунке (а) синим цветом отмечены номера рефлексов, интенсивность которых уменьшается с ростом концентрации заместителей, черным – интенсивность возрастает, красным – рефлекс исчезает, а затем появляется.

Параметры решетки  $a$  и  $c$  фазы апатита в образцах после 40 мин синтеза увеличиваются с ростом концентрации заместителей (рисунок 3 (б)), что обусловлено вхождением в структуру апатита значительно бóльших по размеру ионов лантана ( $R_{La^{3+}} = 1,02 \text{ \AA}$ ) и кремния ( $R_{Si^{4+}} = 0,42 \text{ \AA}$ ), по сравнению с ионами кальция ( $R_{Ca^{2+}} = 0,99 \text{ \AA}$ ) и фосфора ( $R_{P^{5+}} = 0,35 \text{ \AA}$ ), которые они замещают. Наличие катионов заместителей, а также молекул воды, выделяющихся в процессе синтеза, приводит к уменьшению ОКР с ростом величины  $x$  до 10 нм при  $x = 6,0$  (рисунок 3 (в)).

Исследование термической стабильности образцов серии LaSi-Ап показало, что, в отличие от незамещенного ГА, который остается однофазным до 1200 °С, образцы, содержащие одновременно катионы лантана и силикатные анионы, остаются однофазными во всей области исследуемых температур до 1400 °С, что указывает на повышение термической устойчивости материала.

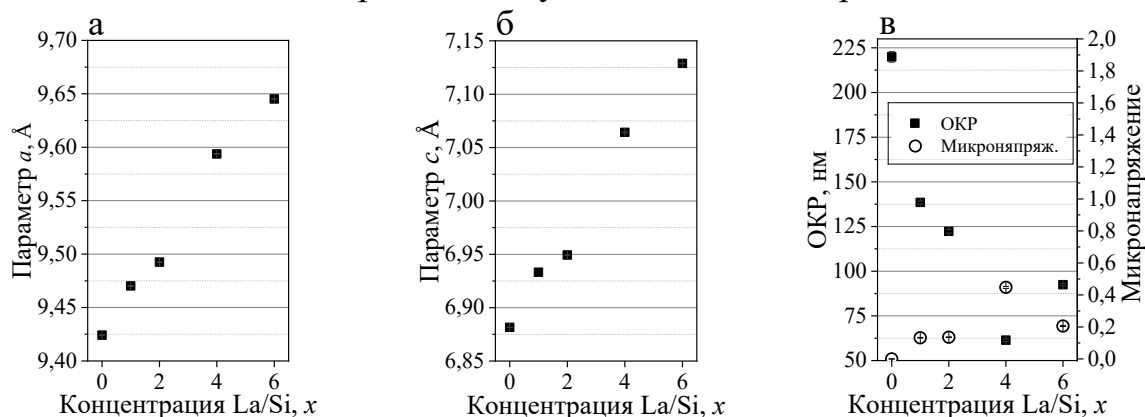


Рисунок 4 – Изменение параметров решетки  $a$  (а),  $c$  (б), ОКР и микронапряжений (в) в образцах серии LaSi-Ап после отжига при 1200 °С.

При уточнении структурных параметров методом Ритвельда для образцов, отожженных при 1200 °С, установлено, что динамика параметров решетки в образцах после отжига сохраняется (рисунок 4), ОКР с ростом концентрации заместителей уменьшается, при этом возрастает микронапряжение.

В кристаллической решетке прокаленных образцов ионы лантана занимают

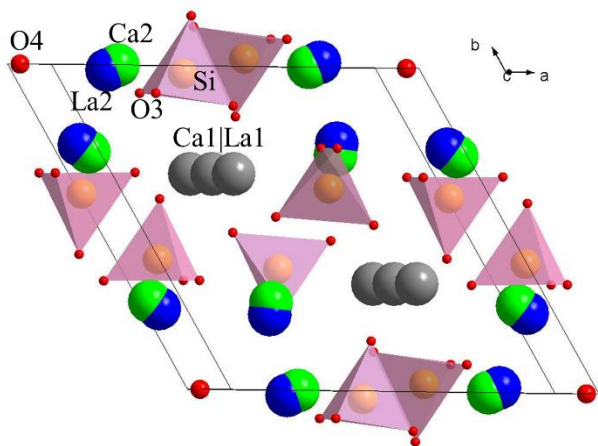


Рисунок 5 – Элементарная ячейка LaSi-Ап для  $x = 6,0$ .

позиции ионов кальция (Ca1 и Ca2), образуя позиции La1 и La2, силикатные группы замещают фосфатные (рисунок 5). С ростом величины  $x$  заселенности позиций ионов лантана и кремния увеличиваются, а ионов кальция и фосфора уменьшаются (таблица 1). Ионы лантана преимущественно занимают позицию La2 с небольшим смещением относительно позиции Ca2 по направлению к кислороду O4, расположенному на оси  $c$  (рисунок 5). Позиции Ca1 и La1 совпадают.

Таблица 1 – Заселенности позиций в структуре апатита для образцов серии LaSi-Ап после отжига при 1200 °С.

Образец	Заселенность					
	Ca1	La1	Ca2	La2	P	Si
$x = 0$	1,000(2)	–	1,000(3)	–	1	–
$x = 1,0$	0,958(2)	0,042(2)	0,841(3)	0,159(3)	0,81	0,19
$x = 2,0$	0,947(2)	0,053(6)	0,702(3)	0,298(3)	0,65	0,35
$x = 4,0$	0,813(3)	0,187(3)	0,421(4)	0,579(4)	0,37	0,63
$x = 6,0$	0,586(4)	0,414(4)	0,254(5)	0,746(5)	–	1

По полученным данным заселенностей были рассчитаны формулы синтезированных апатитов и сравнены с номинальными формулами (таблица 2). Полученный формульный состав имеет аналогичный порядок величин концентрации ионов-заместителей, как и в заданном составе.

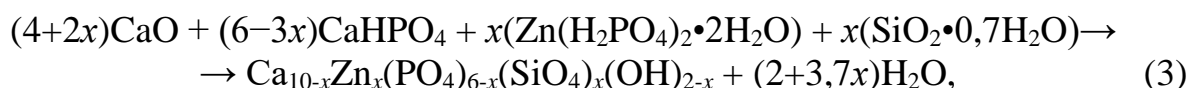
Таблица 2 – Сравнение заданных и полученных составов для образцов серии LaSi-Ап.

Образец	Заданный состав	Полученный состав
$x = 0$	$\text{Ca}_{10}\text{P}_6\text{O}_{26}$	$\text{Ca}_{10,0}\text{P}_6\text{O}_{26,3}$
$x = 1,0$	$\text{Ca}_9\text{La}_1\text{P}_5\text{Si}_1\text{O}_{25,5}$	$\text{Ca}_{8,9}\text{La}_{1,1}\text{P}_{4,9}\text{Si}_{1,1}\text{O}_{26,2}$
$x = 2,0$	$\text{Ca}_8\text{La}_2\text{P}_4\text{Si}_2\text{O}_{25}$	$\text{Ca}_{8,0}\text{La}_{2,0}\text{P}_{3,9}\text{Si}_{2,1}\text{O}_{26,1}$
$x = 4,0$	$\text{Ca}_6\text{La}_4\text{P}_2\text{Si}_4\text{O}_{25}$	$\text{Ca}_{5,8}\text{La}_{4,2}\text{P}_{2,2}\text{Si}_{3,8}\text{O}_{26,1}$
$x = 6,0$	$\text{Ca}_4\text{La}_6\text{Si}_6\text{O}_{25}$	$\text{Ca}_{3,9}\text{La}_{6,1}\text{Si}_6\text{O}_{26,0}$

Исследование микротвердости таблетированных образцов LaSi-Ап, отожженных при 1200 °С, показало, что введение ионов лантана и кремния в структуру апатита увеличивает микротвердость материала по Виккерсу от  $573 \pm 20 \text{ HV}_{0,1}$  при  $x = 0$  до  $698 \pm 20 \text{ HV}_{0,1}$  при  $x = 6,0$ .

Исследования *in vitro* на клеточной линии эмбриональной почки человека Нек293 показали, что все образцы не токсичны до концентрации порошка в культуральной среде 1 мг/мл. МТТ-тест для определения цитотоксичности порошка на остеобластоподобных клетках человека MG-63 также указывает на отсутствие токсического эффекта. Следовательно, полученные материалы всех составов могут быть рекомендованы для имплантации в костную ткань.

**В четвертой главе** описаны результаты исследования цинк-силикат-замещенных апатитов (ZnSi-Ап), которые были получены механохимическим способом в соответствии с реакцией 3:



где  $x = 0; 0,2; 0,6; 1,0; 1,5$  и  $2,0$ .

Анализ дифрактограмм образцов ZnSi-Ап с разной концентрацией заместителей после 40 мин синтеза (рисунок 6 (а)) показал, что все образцы содержат единственную кристаллическую фазу – апатит.

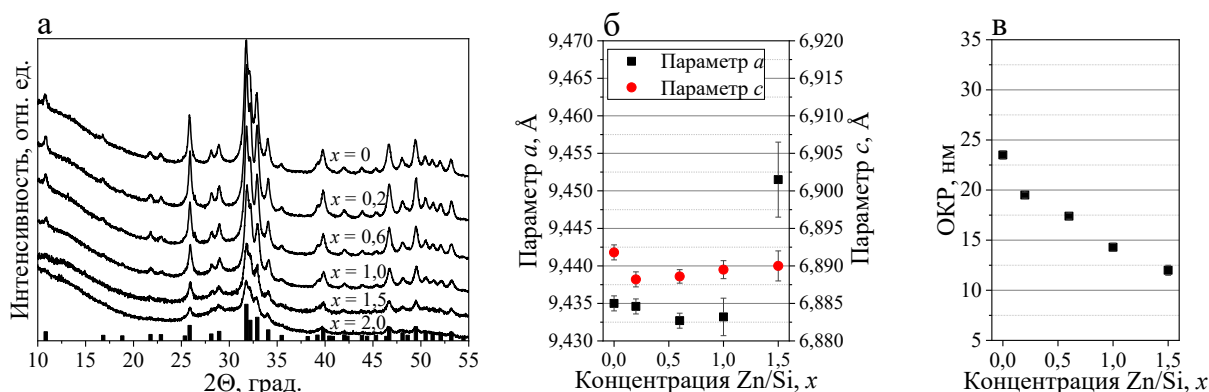


Рисунок 6 – Дифрактограммы (а), параметры решетки  $a$  и  $c$  (б) и ОКР (в) образцов серии ZnSi-Ап с разной степенью замещения после 40 мин синтеза.

С увеличением концентрации заместителей наблюдается уменьшение интенсивности рефлексов, при этом после  $x = 1,0$  происходит формирование аморфной фазы (гало в области  $25-35^\circ 2\theta$ ). При максимально возможной степени равного катион-анионного замещения для серии ZnSi-Ап ( $x = 2,0$ ) доля аморфной фазы составляет 40 вес.%. Таким образом, предел замещения для серии ZnSi-Ап составляет  $x = 1,0$ .

Параметры решетки синтезированных образцов ZnSi-Ап не имеют ярко выраженной динамики (рисунок 6 (б)). В отличие от серии LaSi-Ап, где оба замещающих иона имели больший радиус, в данном случае замещающий катион

цинка (0,74 Å) имеет меньший радиус, чем у кальция, что должно было уменьшить вклад силикатного аниона в увеличение параметров. Кроме того, в данном ряду образцов с ростом  $x$  происходит уменьшение числа гидроксильных групп с образованием вакансий, что должно также оказывать влияние на параметры решетки. Все эти изменения в структуре апатита, а также наличие молекул воды, выделившейся при взаимодействии реагентов, усложняют формирование кристаллической решетки, вследствие чего размер кристаллитов плавно уменьшается до 12 нм при  $x = 1,5$ .

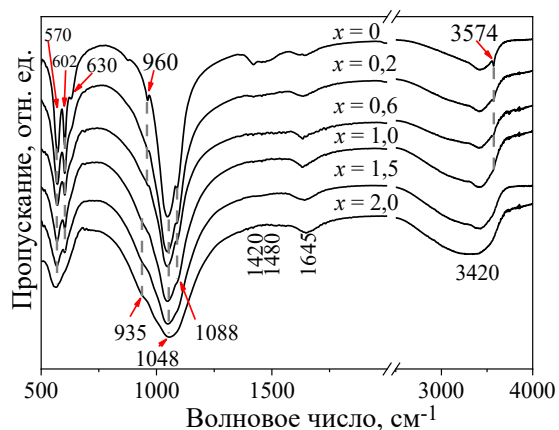


Рисунок 7 – ИК-спектры образцов серии ZnSi-Ап после 40 мин синтеза.

Данные ИК-спектроскопии (рисунок 7) показали, что с ростом концентрации заместителей наблюдается исчезновение полос поглощения колебаний ОН-групп (630 и 3574  $\text{см}^{-1}$ ), что согласуется с уменьшением количества ОН-групп в химической формуле:  $\text{Ca}_{10-x}\text{Zn}_x(\text{PO}_4)_6 \cdot x(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ . Полосы поглощения колебаний связей в фосфатном тетраэдре (570, 602, 960, 1048 и 1088  $\text{см}^{-1}$ ) уширяются с ростом  $x$ , при больших концентрациях начинает проявляться полоса поглощения, относящаяся к колебанию силикатного иона в структуре апатита (935  $\text{см}^{-1}$ ).

При исследовании термической стабильности образцов серии ZnSi-Ап установлено, что одновременное введение ионов цинка и кремния в структуру ГА приводит к понижению устойчивости материала. В замещенных образцах наблюдается выделение фаз оксида цинка (ZnO) и  $\beta$ -трикальцийфосфата ( $\beta$ -ТКФ). Фаза ZnO выделяется первой. В образце с  $x = 0,2$  она появляется при 1000  $^\circ\text{C}$ , в образцах с  $x = 0,6$  и  $x = 1,0$  – при 800  $^\circ\text{C}$ . Фаза  $\beta$ -ТКФ появляется при температуре отжига 1000  $^\circ\text{C}$  во всех образцах. На основании этих данных можно сделать вывод, что чем выше концентрация цинка и кремния в апатите, тем ниже его термическая стабильность.

Уточнение структурных параметров ZnSi-Ап методом Ритвельда проводилось по дифрактограммам образцов после отжига при 650  $^\circ\text{C}$ . На рисунке 8 показано, что в прокаленных образцах, которые уже не содержат сорбированную и кристаллизационную воду, параметр  $a$  при  $x = 0,2$  имеет небольшой прирост, далее уменьшается до значения незамещенного ГА. Параметр  $c$  линейно возрастает с увеличением  $x$ , ОКР уменьшается (рисунок 8). Величина микронапряжений в образцах после отжига при 650  $^\circ\text{C}$  незначительная (рисунок 8 (в)). Отличие в поведении параметров решетки по сравнению с образцами ZnSi-Ап после синтеза (рисунок 6) очевидно связано с удалением кристаллизационной воды. В данном

случае поведение параметров имеет динамику, идентичную поведению параметров кремний-замещенного апатита, но с меньшим отклонением от значений для незамещенного ГА из-за наличия катиона цинка.

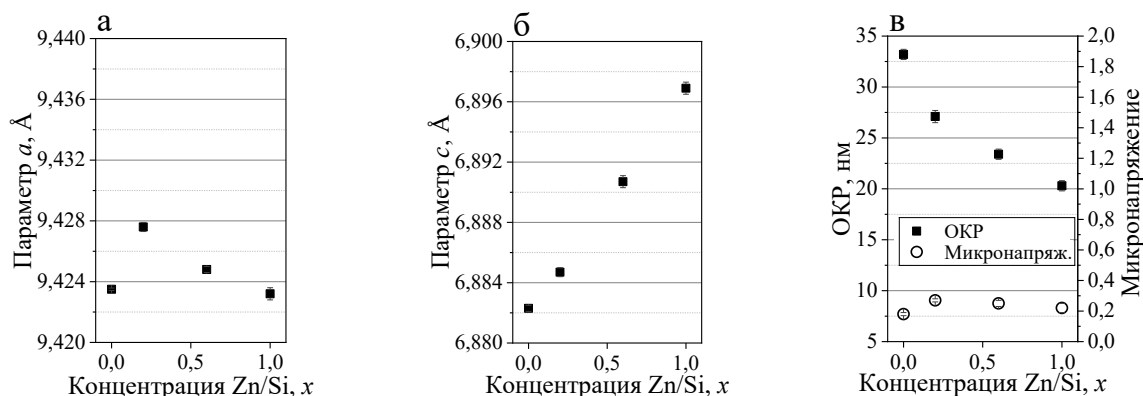


Рисунок 8 – Изменение параметров решетки  $a$  (а) и  $c$  (б), ОКР и микронапряжений (в) образцов серии ZnSi-Ап после отжига при 650 °С.

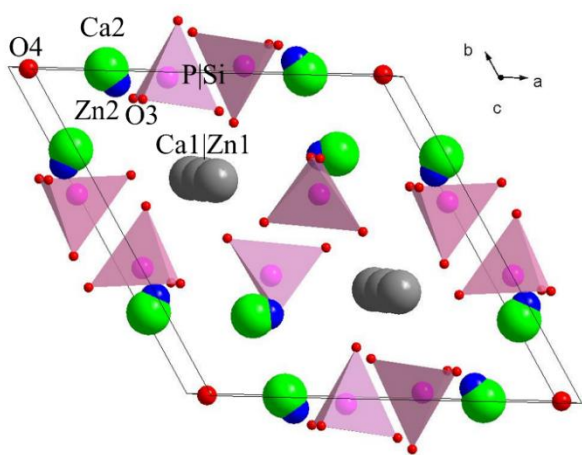


Рисунок 9 – Элементарная ячейка ZnSi-Ап для  $x = 1,0$ .

При уточнении координат атомов и их заселенностей установлено, что ионы цинка занимают обе позиции, Ca1 и Ca2, образуя позиции Zn1 и Zn2 (таблица 3). Положение ионов цинка в позиции Zn1 совпадает с положением Ca1. Длина связи Ca2–O4 практически не изменяется с ростом  $x$ , в то время как длина Zn2–O4 увеличивается от  $2,49 \pm 0,03$  Å при  $x = 0,2$  до  $2,65 \pm 0,02$  Å при  $x = 1,0$ . Минимальная длина связи у Zn2 наблюдается до кислорода, расположенного в позиции O3:  $2,46 \pm 0,03$  Å при  $x = 0,2$  и  $2,32 \pm 0,02$  Å при  $x = 1,0$ . Следовательно, ионы Zn2 смещены к кислороду тетраэдра (рисунок 9).

Таблица 3 – Заселенности позиций в структуре апатита для образцов серии ZnSi-Ап после отжига при 650 °С.

Образец	Заселенность					
	Ca1	Zn1	Ca2	Zn2	P	Si
$x = 0$	1,000(2)	–	1,000(3)	–	1	–
$x = 0,2$	0,980(1)	0,020(1)	0,956(6)	0,044(6)	0,95	0,05
$x = 0,6$	0,961(5)	0,039(5)	0,902(3)	0,098(3)	0,91	0,09
$x = 1,0$	0,915(6)	0,085(6)	0,851(4)	0,149(4)	0,86	0,14

По полученным данным заселенностей были рассчитаны формулы синтезированных апатитов и сравнены с номинальными формулами (таблица 4). Полученный формульный состав имеет аналогичный порядок величин концентрации ионов-заместителей, как и в заданном составе.

Таблица 4 – Сравнение заданного и полученного состава замещенных образцов серии ZnSi-Ап.

Образец	Заданный состав	Полученный состав
$x = 0$	$\text{Ca}_{10}\text{P}_6\text{O}_{26}$	$\text{Ca}_{10,0}\text{P}_6\text{O}_{26,3}$
$x = 0,2$	$\text{Ca}_{9,8}\text{Zn}_{0,2}\text{P}_{5,8}\text{Si}_{0,2}\text{O}_{25,8}$	$\text{Ca}_{9,7}\text{Zn}_{0,3}\text{P}_{5,7}\text{Si}_{0,3}\text{O}_{26,4}$
$x = 0,6$	$\text{Ca}_{9,4}\text{Zn}_{0,6}\text{P}_{5,4}\text{Si}_{0,6}\text{O}_{25,4}$	$\text{Ca}_{9,3}\text{Zn}_{0,7}\text{P}_{5,5}\text{Si}_{0,5}\text{O}_{26,2}$
$x = 1,0$	$\text{Ca}_{9,0}\text{Zn}_{1,0}\text{P}_{5,0}\text{Si}_{1,0}\text{O}_{25,0}$	$\text{Ca}_{8,8}\text{Zn}_{1,2}\text{P}_{5,2}\text{Si}_{0,8}\text{O}_{26,7}$

Исследования *in vitro* на клеточной линии Нек293 показали, что серия ZnSi-Ап биосовместима и не проявляет цитотоксического эффекта вплоть до концентрации  $x = 1,0$ . Исследуемые образцы биосовместимы с клетками фибробластов MRC-5, поскольку наблюдается высокая жизнеспособность клеток (97-98,5 %). МТТ-тест для определения цитотоксичности порошка на остеобластах человека MG-63 показал, что после инкубации клеток в культуральной среде с порошками ZnSi-Ап в течение 4 суток наилучшая оптическая плотность наблюдается у состава с  $x = 0,2$  ( $0,60 \pm 0,01$ ). При увеличении концентрации заместителей до  $x = 0,6$  показатель оптической плотности падает ( $0,48 \pm 0,02$ ), что ниже, чем у незамещенного ГА ( $0,58 \pm 0,01$ ). Следовательно, для остеобластов образцы серии ZnSi-Ап являются нетоксичными при концентрации  $x \leq 0,2$ .

Для оценки адгезии костеобразующих клеток, клетки MG-63 культивировали на поверхности таблетированных образцов. Наибольшее количество клеток, прикрепленных к поверхности таблетки, обнаружено у незамещенного ГА и образца со степенью замещения  $x = 0,2$  (рисунок 10). Клетки с веретенообразной структурой присутствовали только в этих образцах, при этом наибольшее число клеток наблюдается на таблетке незамещенного ГА. Поскольку в данном эксперименте концентрация исследуемого материала значительно больше, чем в случае МТТ-тестирования порошка, то можно предположить, что большая концентрация цинка, находящегося в зоне контакта с клетками, произвела слабый токсический эффект, в результате чего уменьшилось общее число клеток MG-63, находящихся у поверхности таблетки. Таким образом, можно сделать вывод, что допустимая степень одновременного замещения в ГА на катионы цинка и силикат-анионы при создании имплантатов не должна превышать  $x = 0,2$ .

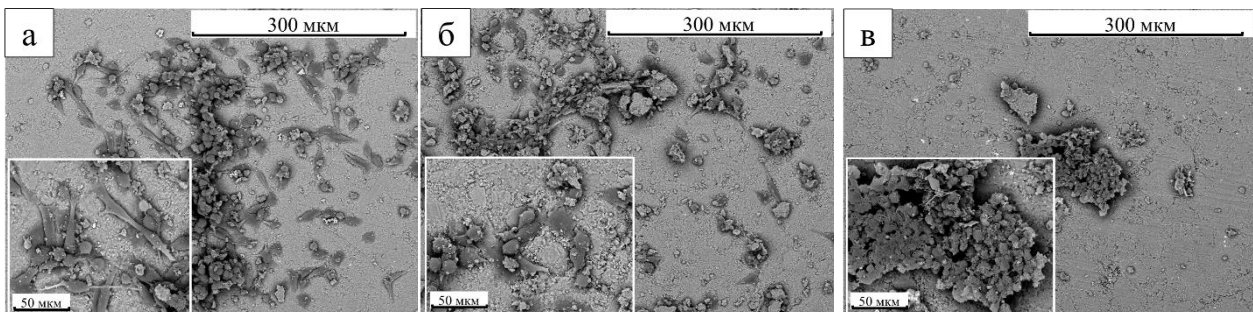
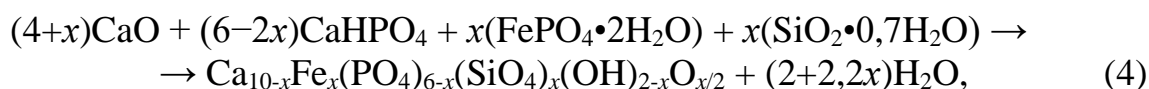


Рисунок 10 – СЭМ-изображения поверхности таблеток серии ZnSi-Ап после инкубации на их поверхности клеток MG-63 в течение 7 суток: ГА (а),  $x = 0,2$  (б) и  $x = 0,6$  (в).

В пятой главе приводятся результаты исследования железо-силикат-замещенных апатитов (FeSi-Ап), синтезированных механохимическим способом по уравнению реакции 4.



где  $x = 0; 0,2; 0,5; 1,0; 1,5$  и  $2,0$ .

Анализ полученных дифрактограмм показал, что после 40 мин синтеза все образцы серии FeSi-Ап содержат одну кристаллическую фазу – апатит (рисунок 11 (а)). С увеличением концентрации вводимых ионов-заместителей наблюдается постепенное уширение рефлексов и аморфизация материала. В образце с  $x = 1,5$  концентрация аморфной фазы составляет 45 вес.%, образец с  $x = 2,0$  полностью аморфен. Таким образом, механохимическим способом можно получить апатит с одновременным равным замещением на ионы железа и кремния до степени замещения  $x = 1,0$ .

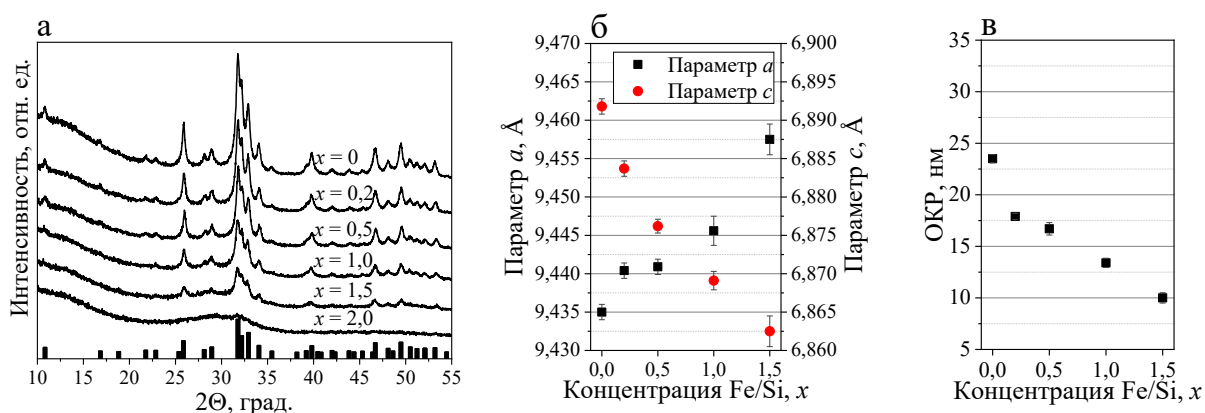


Рисунок 11 – Дифрактограммы (а), параметры решетки  $a$  и  $c$  (б), ОКР (в) образцов серии FeSi-Ап после 40 мин синтеза.

При анализе параметров решетки фазы апатита в образцах FeSi-Ап с разной степенью замещения установлено, что с увеличением  $x$  параметр  $a$  увеличивается, а параметр  $c$  уменьшается (рисунок 11 (б)). В данном случае на параметры решетки оказывают влияние разные факторы: увеличение концентрации катиона с малым радиусом и анионного комплекса с большим радиусом, уменьшение числа гидроксильных групп и одновременное увеличение числа анионов  $\text{O}^{2-}$  на оси  $c$ , увеличение числа молекул воды с ростом  $x$ . В результате таких сложных структурных изменений, вклад которых увеличивается с увеличением  $x$ , происходит уменьшение размера кристаллитов до 10 нм при  $x = 1,5$ .

Данные ИК-спектроскопии показали, что с ростом концентрации заместителей наблюдается уменьшение интенсивности полос поглощения колебаний ОН-групп ( $630$  и  $3574 \text{ см}^{-1}$ ), что согласуется с химической формулой синтезированного апатита:  $\text{Ca}_{10-x}\text{Fe}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}\text{O}_{x/2}$  (рисунок 12). Полосы поглощения колебаний в фосфатном тетраэдре ( $570, 602, 1048$  и  $1088 \text{ см}^{-1}$ ) уширяются с ростом  $x$ , при этом на ИК-спектрах наблюдается появление полосы поглощения на  $940 \text{ см}^{-1}$ , которая относится к колебанию силикатного иона в структуре ГА



(рисунок 12).

Исследование термической стабильности показало, что одновременное введение ионов железа и кремния в структуру ГА приводит к понижению устойчивости материала. В замещенных образцах с  $x = 0,2 - 0,5$  после отжига при  $800\text{ }^\circ\text{C}$  выделяется фаза  $\beta$ -ТКФ. Для  $x > 0,5$   $\beta$ -ТКФ появляется уже при  $700\text{ }^\circ\text{C}$ , при этом с  $900\text{ }^\circ\text{C}$  в этих образцах выделяется еще и фаза оксида железа (III).

Уточнение структурных параметров методом Ритвельда проводилось для образцов серии FeSi-Ап, прошедших термообработку при  $600\text{ }^\circ\text{C}$ . На рисунок 13 показано, что параметры  $a$  и  $c$  в прокаленных образцах увеличиваются с ростом  $x$ , что отличается от поведения параметров FeSi-Ап до отжига (рисунок 11). После удаления из образцов молекул воды, выделившихся в процессе синтеза, отчетливо стало видно влияние силикатного иона, введение которого увеличивает параметр  $c$  (рисунок 13). Если сравнить данные рисунков 8 и 13, то можно заметить, что в случае серии FeSi-Ап параметр  $c$  увеличивается еще меньше, чем в случае образцов серии ZnSi-Ап, из-за меньшего ионного радиуса замещающего катиона ( $0,55\text{ \AA}$ ). На изменение параметра  $a$  силикатный анион влияет слабо, однако этот параметр чувствителен к состоянию гидроксильного канала. В данном варианте гетеровалентного замещения с ростом концентрации  $x$  происходит не только уменьшение числа гидроксильных групп, как в случае силикат-замещенного и цинк-силикат-замещенного апатита, но и увеличение числа анионов  $\text{O}^{2-}$ , располагающихся в данном канале, которые могут также влиять на его диаметр, что приводит к изменению параметров  $a$  и  $b$ .

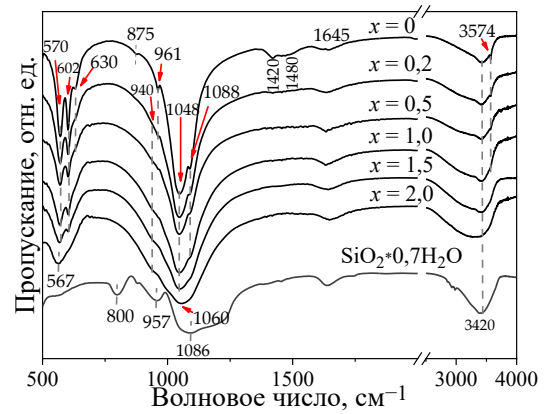


Рисунок 12 – ИК-спектры образцов серии FeSi-Ап после 40 мин синтеза.

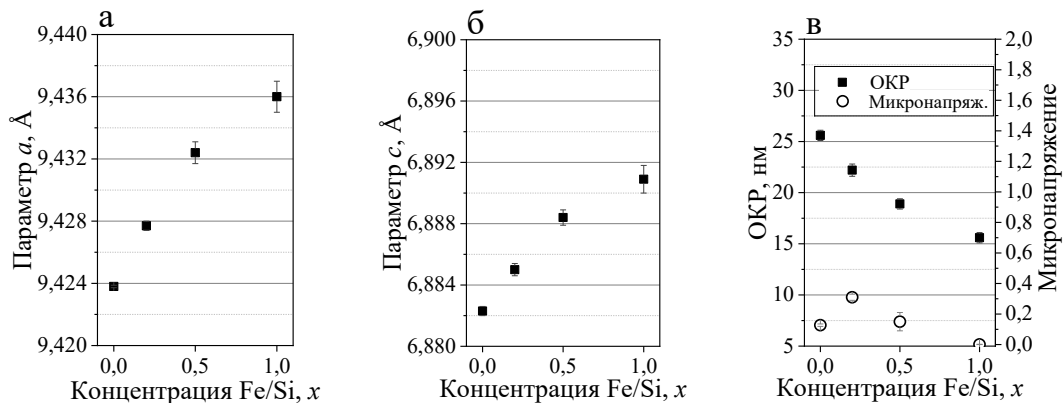


Рисунок 13 – Изменение параметров решетки  $a$  (а) и  $c$  (б), ОКР и микронапряжений (в) образцов серии FeSi-Ап после отжига при  $600\text{ }^\circ\text{C}$ .

Из рисунка 13 (в) видно, что величина ОКР уменьшается с ростом концентрации заместителей в структуре ГА, при этом небольшие микронапряжения проявляются при  $x = 0,2$  и далее, с увеличением  $x$ , снижаются.

Ионы железа в структуре FeSi-Ап занимают обе позиции, Ca1 и Ca2, образуя позиции Fe1 и Fe2 (таблица 5). Установлено, что положения ионов железа в позиции Fe1 совпадают с положением Ca1. Длина связи Ca2–O4 уменьшается с увеличением  $x$  от  $2,392 \pm 0,006$  Å при  $x = 0,2$  до  $2,332 \pm 0,006$  Å при  $x = 1,0$ . Подобная динамика наблюдается и в изменении длины связи Fe2–O4: от  $2,43 \pm 0,08$  Å для  $x = 0,2$  до  $2,383 \pm 0,004$  Å для  $x = 1,0$ . При этом длина связи Fe2–O4 больше Ca2–O4 для всех  $x$ . Наименьшая длина связи у Fe2 наблюдается до кислорода тетраэдра, расположенного в позиции O3 (от  $2,163 \pm 0,006$  Å при  $x = 0,2$  до  $2,352 \pm 0,006$  Å при  $x = 1,0$ ) из чего можно сделать вывод, что катион железа в позиции Fe2 смещен в сторону кислорода тетраэдра (рисунок 14).

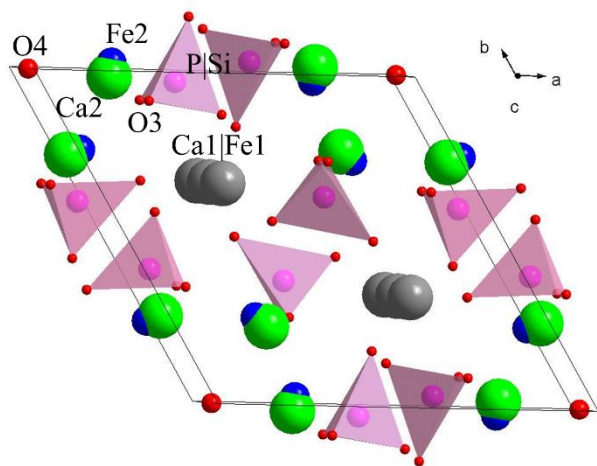


Рисунок 14 – Элементарная ячейка FeSi-Ап для  $x = 1,0$ .

(от  $2,163 \pm 0,006$  Å при  $x = 0,2$  до  $2,352 \pm 0,006$  Å при  $x = 1,0$ ) из чего можно сделать вывод, что катион железа в позиции Fe2 смещен в сторону кислорода тетраэдра (рисунок 14).

Таблица 5 – Заселенности позиций в структуре апатита для образцов серии FeSi-Ап после отжига при 600 °С.

Образец	Заселенность					
	Ca1	Fe1	Ca2	Fe2	P	Si
$x = 0$	1,000(2)	–	1,002(2)	–	1	–
$x = 0,2$	0,986(2)	0,014(2)	0,969(5)	0,031(5)	0,97	0,03
$x = 0,5$	0,987(6)	0,013(6)	0,919(7)	0,081(7)	0,94	0,06
$x = 1,0$	0,949(9)	0,051(9)	0,837(9)	0,163(9)	0,85	0,15

Таблица 6 – Заданный и полученный состав замещенных образцов серии FeSi-Ап.

Образец	Заданный состав	Полученный состав
$x = 0$	$\text{Ca}_{10}\text{P}_6\text{O}_{26}$	$\text{Ca}_{10,0}\text{P}_6\text{O}_{26,3}$
$x = 0,2$	$\text{Ca}_{9,8}\text{Fe}_{0,2}\text{P}_{5,8}\text{Si}_{0,2}\text{O}_{25,9}$	$\text{Ca}_{9,8}\text{Fe}_{0,2}\text{P}_{5,8}\text{Si}_{0,2}\text{O}_{26,3}$
$x = 0,5$	$\text{Ca}_{9,5}\text{Fe}_{0,5}\text{P}_{5,5}\text{Si}_{0,5}\text{O}_{25,75}$	$\text{Ca}_{9,5}\text{Fe}_{0,5}\text{P}_{5,6}\text{Si}_{0,4}\text{O}_{26,8}$
$x = 1,0$	$\text{Ca}_{9,0}\text{Fe}_{1,0}\text{P}_{5,0}\text{Si}_{1,0}\text{O}_{25,5}$	$\text{Ca}_{8,8}\text{Fe}_{1,2}\text{P}_{5,1}\text{Si}_{0,9}\text{O}_{27,0}$

По полученным данным были рассчитаны формулы синтезированных апатитов и сравнены с номинальными формулами (таблица 6). Полученный формульный состав имеет аналогичный порядок величин концентрации ионов-заместителей, как и в заданном составе.

*In vitro* исследования показали, что образцы до  $x = 0,5$  биосовместимы с клетками фибробластов MRC-5, поскольку наблюдается высокая жизнеспособность клеток (97-98 %). МТТ-тест на остеобластоподобных клетках человека MG-63 показал, что после инкубации клеток в культуральной среде с порошками FeSi-Ап в течение 4 суток наилучшая оптическая плотность наблюдается у состава с  $x = 0,2$  ( $0,65 \pm 0,03$ ). При увеличении концентрации заместителей до  $x = 0,5$  показатель оптической плотности понижается до  $0,51 \pm 0,02$ , что ниже незамещенного ГА ( $0,58 \pm 0,01$ ). Следовательно, введение ионов железа и кремния в концентрации  $x = 0,2$  положительно влияет на жизнеспособность клеток MG-63, увеличение концентрации приводит к появлению небольшой цитотоксичности материала.

Исследование адгезии клеток MG-63 на поверхности таблетированных образцов показало, что максимальная плотность клеток наблюдается на образце с  $x = 0,2$  (рисунок 15 (а)). Хорошо прикрепленные веретенообразные клетки наблюдаются только на образце с  $x = 0,2$ . Следует отметить, что на поверхности этого образца остеобластоподобные клетки соединены между собой, образуя подобие губчатой структуры, чего не наблюдалось в образцах других серий. Малое количество клеток на образце 0,5-FeSi-Ап очевидно связано с токсическим воздействием ионов железа. Таким образом, допустимая степень одновременного замещения на ионы железа и кремния не должна превышать  $x = 0,2$ .

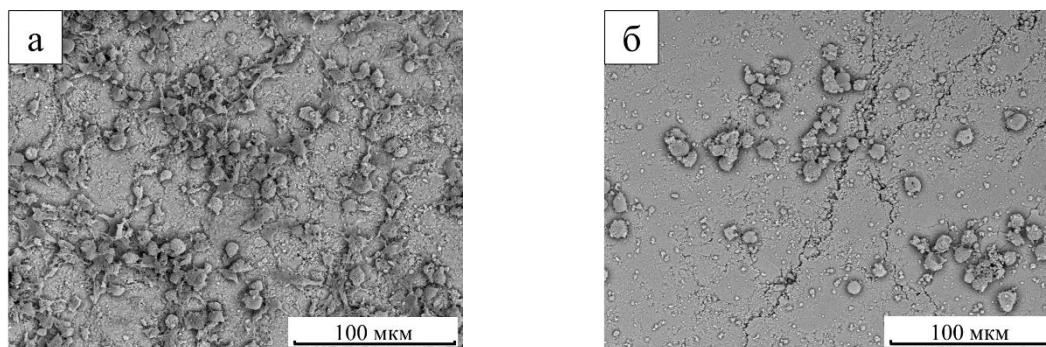


Рисунок 15 – СЭМ-изображения поверхности таблеток серии FeSi-Ап после инкубации клеток MG-63 в течение 7 суток:  $x = 0,2$  (а);  $x = 0,5$  (б).

**В шестой главе** приведено сравнение результатов по исследованным вариантам двойного замещения в структуре ГА. Проведен анализ пределов замещения при механохимическом способе синтеза, а также влияния ионов заместителей на кристаллическую структуру и свойства апатита. На основании проведенного сравнения сформулированы основные результаты и выводы.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Механохимическим способом синтеза в планетарной шаровой мельнице впервые получены лантан-силикат-, цинк-силикат- и железо-силикат-замещенные апатиты составов  $\text{Ca}_{10-x}\text{La}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}\text{O}_{x/2}$ ,  $\text{Ca}_{10-x}\text{La}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x\text{O}_x$ ,  $\text{Ca}_{10-x}\text{Zn}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ,  $\text{Ca}_{10-x}\text{Fe}_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}\text{O}_{x/2}$  с разной степенью равного катион-анионного замещения. Установлено, что введение большой концентрации ионов-заместителей замедляет формирование структуры апатита, в результате чего требуется более длительная механохимическая обработка исходной смеси реагентов.

2. Показано, что размер кристаллитов апатита с двойным замещением при механохимическом способе синтеза зависит от концентрации вводимых заместителей: чем больше концентрация, тем меньше размер кристаллитов. Средний размер кристаллитов во всех исследованных сериях при степени замещения  $x = 1,0$  составляет  $\sim 15$  нм.

3. Установлено, что в исследованных сериях катион-анионного замещения при механохимическом способе синтеза наблюдаются разные пределы замещения. В случае одновременного введения катиона лантана и силикат-аниона синтез однофазного продукта возможен до  $x = 6,0$ . При введении катионов таких элементов как цинк и железо совместно с силикатным анионом однофазный материал формируется до  $x = 1,0$ . При дальнейшем увеличении концентрации заместителей образуется аморфный продукт.

4. Показано, что на параметры решетки апатита при двойном замещении комплексно влияют как катион-заместитель, так и вводимый анион, а также их концентрация. При введении катионов лантана или железа совместно с силикат-анионом происходит увеличение параметров решетки. В случае введения катиона цинка и силикат-аниона параметр  $c$  также увеличивается, тогда как параметр  $a$  практически не меняется. Максимальное увеличение объема элементарной ячейки апатита наблюдается при одновременном введении катионов лантана и силикат-аниона.

5. Установлено, что во всех исследованных сериях преимущественное катионное замещение происходит в позиции  $\text{Ca}2$ . Ионы лантана в данной позиции приближены к кислороду, расположенному на оси  $c$ , в то время как ионы цинка и железа удалены от него и смещены к кислороду тетраэдра.

6. Установлено, что разные катионы, одновременно введенные с силикат-анионом, оказывают различное влияние на термическую стабильность гидроксиапатита. При замещении на катионы лантана и силикатную группу апатит стабилен и остается однофазным во всей области исследованных температур, а именно до  $1400$  °С, что на  $200$  °С выше значения для незамещенного гидроксиапатита. Одновременное введение силикат-аниона совместно с катионами цинка или железа понижает термическую устойчивость материала до  $650 - 800$  °С и

600 – 700 °С, соответственно.

7. Показано, что керамика на основе лантан-силикат-замещенного апатита имеет бóльшую величину микротвердости по сравнению с незамещенным гидроксиапатитом.

8. С помощью *in vitro* исследований установлено, что все синтезированные серии являются биосовместимыми. В случае введения силикат-аниона совместно с катионом цинком или железом небольшой цитотоксический эффект для остеобластоподобных клеток проявляется при концентрациях  $x > 0,2$ . Показано, что одновременное введение катионов железа и силикат-аниона в структуру апатита в концентрации  $x = 0,2$  улучшает прикрепление клеток остеобластов.

### Публикации по теме диссертации

#### Статьи в рецензируемых изданиях

1. **Makarova, S.V.** Crystal structure of lanthanum-silicate co-substituted apatite obtained by the mechanochemical synthesis / S.V. Makarova, N.V. Bulina, M.V. Chaikina, L.A. Solovyov // *Materials Today: Proceedings*. – 2019. – V. 12, № 1. – P. 61–65.

2. **Макарова, С.В.** Механохимический синтез апатита с одновременным замещением кальция на лантан и фосфата на силикат / С.В. Макарова, Н.В. Булина, И.Ю. Просанов, А.В. Ищенко, М.В. Чайкина // *Журнал неорганической химии*. – 2020. – Т. 65, N. 12. – С. 1626-1632.

3. Khvostov, M.V. The influence of zinc and silicate ions on biological properties of hydroxyapatite synthesized by a mechanochemical method / M.V. Khvostov, M.S. Borisova, N.V. Bulina, **S.V. Makarova**, N.B. Dumchenko, T.G. Tolstikova, N.Z. Lyakhov // *Ceramics International*. – 2021. – V. 47, № 7. – P. 9495–9503.

4. Булина, Н.В. Селективное лазерное плавление Zn-Si-замещенного гидроксиапатита / Н.В. Булина, А.И. Титков, Д.Д. Исаев, **С.В. Макарова**, С.Г. Баев, А.М. Воробьев, В.П. Бессмельцев, Н.З. Ляхов // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2021. – N. 9. – С. 1682–1689.

5. Bulina, N.V. A study of thermal stability of hydroxyapatite / N.V. Bulina, **S.V. Makarova**, S.G. Baev, A.A. Matvienko, K.B. Gerasimov, O.A. Logutenko, V.S. Bystrov // *Minerals*. – 2021. – V. 11, № 12. – Art. 1310.

6. Khvostov, M.V. A study on biological properties of titanium implants coated with multisubstituted hydroxyapatite / M.V. Khvostov, N.V. Bulina, N.A. Zhukova, E.G. Morenkova, D.K. Rybin, **S.V. Makarova**, S.V. Leonov, V.S. Gorodov, V.Yu. Ulianitsky, T.G. Tolstikova // *Ceramics International*. – 2022. – V. 48, № 23. – P. 34780–34792.

7. Eremina, N.V. Soft mechanochemical synthesis and thermal stability of hydroxyapatites with different types of substitution / N.V. Eremina, **S.V. Makarova**, D.D. Isaev, N.V. Bulina // *Chimica Techno Acta*. – 2022. – V. 9, № 3. – Art. 20229305.

8. **Makarova, S.V.** Hydroxyapatite double substituted with zinc and silicate ions: possibility of mechanochemical synthesis and in-vitro properties / S.V. Makarova, N.V. Bulina, Yu.A. Golubeva, L.S. Klyushova, N.B. Dumchenko, S.S. Shatskaya, A.V. Ishchenko, M.V. Khvostov, D.V. Dudina // *Materials*. – 2023. – V. 16, № 4. –

Art. 1385.

9. **Makarova, S.V.** Thermal stability of iron- and silicon-substituted hydroxyapatite prepared by mechanochemical method / S.V. Makarova, N.V. Bulina, O.V. Vinokurova, A.V. Ishchenko // *Powders*. – 2023. – V. 2, № 2. – P. 372–386.

### Тезисы докладов

1. **Макарова С.В.** Механохимический синтез апатита с катион-анионным замещением на лантан и силикат // *Химия: Материалы 56-й Междунар. науч. студ. конф.* (Новосибирск, 22–27 апр. 2018 г.). Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2018. – С. 177.

2. **Макарова С.В.**, Булина Н.В., Просанов И.Ю., Соловьев Л.А., Чайкина М.В. Механохимический синтез лантан-силикат-замещенного апатита // *Химия твердого тела и функциональные материалы – 2018. Термодинамика и материаловедение: тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием и 12-го Всероссийского симпозиума с международным участием* (Санкт-Петербург, 21–27 мая 2018 г.). Санкт-Петербург: типография «НОВБИТХИМ», 2018. – С. 79.

3. **Makarova S.V.**, Bulina N.V., Chaikina M.V. Crystal structure of lanthanum-silicate co-substituted apatite obtained by mechanochemical synthesis // *Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies: The Book of Abstracts of the V International Conference* (Novosibirsk, 25–28 June 2018). Novosibirsk: IPC NSU, 2018. – P. 130.

4. **Makarova S.V.**, Bulina N.V., Chaikina M.V. Crystal structure of lanthanum-silicate co-substituted apatite obtained by mechanochemical synthesis // *Non-equilibrium processing of materials: experiments and modeling: progr. and abstr. of the Russia-Japan Joint Seminar* (Novosibirsk, 1–3 Oct. 2018). Novosibirsk: IPC NSU, 2018. – P. 63.

5. **Макарова С.В.**, Булина Н.В., Чайкина М.В. Структурные особенности лантан-силикат-замещенных апатитов // *Перспективные материалы конструкционного и медицинского назначения: сборник трудов Международной научно-технической молодежной конференции* (Томск, 26–30 нояб. 2018 г.). Томск: ТПУ, 2018. – С. 357–358.

6. **Макарова С.В.**, Булина Н.В., Чайкина М.В. Исследование структуры и термической стабильности апатитов с катион-анионным замещением на лантан и силикат // *Четвертый междисциплинарный научный форум с международным участием "Новые Материалы и Перспективные Технологии": Том II* (Москва, 27–30 нояб. 2018 г.). Москва: ООО "Буки Веди", 2018. – С. 124–127.

7. **Макарова С.В.**, Булина Н.В., Просанов И.Ю., Чайкина М.В. Исследование термической стабильности замещенных апатитов, полученных механохимическим методом // *XXII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): тезисы докладов* (Нижний Новгород, 23–25 апр. 2019 г.). Нижний Новгород: ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2019. – С. 498.

8. **Макарова С.В.** Исследование структуры механохимически синтезированных апатитов с катион-анионным замещением на лантан и силикат // *Химия: Материалы 57-й Междунар. науч. студ. конф.* (Новосибирск, 14–19 апр. 2019 г.). Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2019. – С. 157.

9. **Макарова С.В.** Структура и термическая стабильность лантан-силикат-замещенных апатитов // *Химия и химическая технология в XXI веке: Материалы XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых (Томск, 20–23 мая 2019 г.)*. Томск: ТПУ, 2019. – С. 87–88.

10. **Макарова С.В.**, Булина Н.В., Чайкина М.В. Механохимический синтез цинк-силикат-замещенного гидроксиапатита // *Наука. Технологии. Инновации: Сборник научных трудов в 9 ч. Часть 3. (Новосибирск, 02–06 дек. 2019 г.)*. Новосибирск: НГТУ, 2019. – С. 98–101.

11. **Макарова С.В.**, Булина Н.В., Чайкина М.В. Особенности структуры цинк-силикат-замещенного гидроксиапатита, полученного механохимическим методом // *Методы исследования состава и структуры функциональных материалов: Сборник тезисов докладов III Всероссийской конференции (Новосибирск, 1–4 сен. 2020 г.)*. Новосибирск: ИК СО РАН, 2020. – С. 215–216.

12. **Макарова С.В.**, Булина Н.В., Хвостов М.В., Просанов И.Ю., Ляхов Н.З. Структура наноразмерного механохимически синтезированного гидроксиапатита с двойным замещением на цинк и силикат // *Спектроскопия координационных соединений: Сборник научных трудов XVII Международной конференции (Краснодар, 10–13 сен. 2020 г.)*. Краснодар: КубГУ, 2020. – С. 386–387.

13. **Makarova S.V.**, Bulina N.V., Prosanov I.Y., Chaikina M.V. Structural features of zinc and silicate co-substituted hydroxyapatite as biomaterial for medicine // *23rd International Conference Materials, Methods & Technologies (Bulgaria, Burgas, 19–22 August 2021)*. <https://www.scientific-publications.net/en/article/1002215/>.

14. **Макарова С.В.**, Шацкая С.С., Голубева Ю.А., Клюшова Л.С., Булина Н.В. Исследование свойств механохимически синтезированного гидроксиапатита с одновременным замещением на ионы цинка и кремния // *Химические технологии функциональных материалов: материалы VIII Международной Российско-Казахстанской научно-практической конференции (Казахстан, Алматы, 28–29 апр. 2022 г.)*. Алматы: Қазак университеті, 2022. – С. 62–64.

15. **Макарова С.В.** Механохимический синтез железо-кремний-замещенного гидроксиапатита // *Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXIII Международной научно-практической конференции (Томск, 16–19 мая 2022 г.)*. Томск: ТПУ, 2022. – С. 104–105.

16. **Макарова С.В.**, Исаев Д.Д., Булина Н.В. Механохимический синтез железо-замещенного и железо-кремний-замещенного гидроксиапатита // *Перспективные технологии и материалы: материалы Международной научно-практической конференции (Севастополь, 21–23 сент. 2022 г.)*. Севастополь: СевГУ, 2022. – С. 162–165.

17. **Makarova S.V.**, Bulina N.V. Thermal stability of iron and silicon co-substituted hydroxyapatite obtained by mechanochemical method // *Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies: Book of abstracts of the VI International Conference (Novosibirsk, 21–24 Nov. 2022)* – Novosibirsk: ISSCM SB RAS, 2022. – P. 127.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Выражаю благодарность научному руководителю к.ф.-м.н. Булиной Н.В. (ИХТТМ СО РАН), коллегам и соавторам за помощь в работе: д.х.н. Чайкиной М.В. (ИХТТМ СО РАН), к.х.н. Ухиной А.В. (ИХТТМ СО РАН), Винокуровой О.Б. (ИХТТМ СО РАН), Науменко Л.П. (ИХТТМ СО РАН), д.б.н. Хвостову М.В. (НИОХ СО РАН), к.х.н. Ищенко А.В. (ИК СО РАН), к.х.н. Голубевой Ю.А. (ИНХ СО РАН), к.м.н. Ключовой Л.С. (ФИЦ ФТМ), к.х.н. Шацкой С.С. (ИХТТМ СО РАН), Думченко Н.Б. (ГНЦВБ «Вектор»), к.х.н. Герасимову К.Б. (ИХТТМ СО РАН), д.ф.-м.н. Просанову И.Ю. (ИХТТМ СО РАН).