

На правах рукописи



Папезук Марина Владимировна

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА МОДИФИЦИРОВАННЫХ
ГИДРОКСИАПАТИТОВ И КОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ИХ
ОСНОВЕ**

1.4.1. Неорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Краснодар – 2025

Работа выполнена на кафедре общей, неорганической химии и информационно-вычислительных технологий в химии факультета химии и высоких технологий ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент,
Волынкин Виталий Анатольевич,
заведующий кафедрой общей, неорганической химии и информационно-вычислительных технологий в химии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Уфлянд Игорь Ефимович
заведующий кафедрой аналитической химии ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону

кандидат физико-математических наук, доцент
Голошапов Дмитрий Леонидович
доцент кафедры физики твёрдого тела и наноструктур ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж

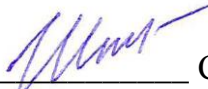
Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, г. Иваново

Защита состоится «03» июля 2025 г. в 16:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.320.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет» по адресу: 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149, ауд. 3030Л.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», на сайтах ВАК Министерства науки и высшего образования РФ <https://vak.minobrnauki.gov.ru> и ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» <https://kubsu.ru>.

Автореферат разослан «__» мая 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук


_____ С.А. Шкирская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Гидроксиапатит (ГА) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ благодаря своей высокой биосовместимости и химическому сходству с природным костным апатитом человека является наиболее широко используемым биомедицинским материалом, обладающим полным отсутствием иммуногенности, канцерогенности и медленной скоростью деградации. Растущее число заболеваний, поражающих костную ткань, привело к возрастанию интереса к исследованию и разработке новых материалов на их основе. Гидроксиапатиты находят широкое применение в самых различных научных и практических областях. Они могут использоваться в качестве носителей катализаторов, в качестве добавок для обогащения продуктов питания кальцием и фосфором, исследуются для применения в сенсорах и устройствах, которые могут использовать их пьезоэлектрические свойства. Все это подчеркивает универсальность гидроксиапатитов и актуальность исследований в данной сфере.

В настоящее время наиболее перспективной считается разработка полимерных композитов на основе ГА, которые будут максимально схожи с естественным композитом ГА-коллаген. Использование полимерных композитов в виде волокон предпочтительно, так как это улучшает механические свойства и способствует более эффективному взаимодействию с клетками. Полимерные волокна, сопоставимые по размеру с коллагеновыми, обладают уникальными свойствами, позволяющими эффективно воспроизводить химические характеристики естественной матрицы, что важно для регенерации тканей и их интеграции с натуральной костной тканью. Особый интерес представляют полимеры поливинилпирролидон (ПВП) и поливиниловый спирт (ПВС), поскольку удаление полимерных каркасов на их основе из организма не требует хирургического вмешательства, т.к. они способны биоразлагаться в присутствии живых тканей и биологических жидкостей организма до нетоксичных продуктов. Кроме того, для придания антибактериальных свойств возможно совместное применение ГА с комплексными соединениями, проявляющими биологическую активность к наиболее распространенным штаммам микроорганизмов. Получение металлозамещенных ГА и полимерных композитов на их основе открывает новые возможности в создании биоматериалов, обладающих заданными физико-химическими и функциональными характеристиками.

Диссертационное исследование выполнялось при поддержке Министерства науки и образования РФ (проект государственного задания FZEN-2023-0006) с использованием научного оборудования НОЦ ЦКП «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и ИЛ УНПК «Аналит» ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет».

Степень разработанности проблемы. Изучение возможности использования синтетических кальций-фосфатных материалов в медицине, материаловедении, катализе началось в середине XX века. Результаты исследований научных групп под руководством Рэй Р., Дегге Дж. и Собчак К.¹ продемонстрировали, что физико-химические свойства и морфология ГА существенно зависят от его состава и методов синтеза. Ли Д. и Ускович В.² работали над усилением антимикробных свойств и повышением биологической совместимости гидроксиапатитов. Важным аспектом их работ стало изучение взаимодействия модифицированных гидроксиапатитов с клеточными культурами. Позднее в своих работах коллектив Джинг Д. использовал

¹ Głąb M., Kudłacik-Kramarczyk S., Drabczyk A., Kordyka A., Godzierz M., Wróbel P. S., Tomala A., Tyliczszak B., Sobczak-Kupiec A. // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2022., V. 110., P. 2649-2666.

² Ghiasi B, Sefidbakht Y, Mozaffari-Jovin S, Gharehcheloo B, Mehrarya M, Khodadadi A, Rezaei M, Ranaei Siadat SO, Uskoković V. // Drug Dev Ind Pharm. 2020., V. 46., № 7., P. 1035-1062.

коллаген и гидроксиапатит в качестве субстратов, чтобы имитировать внеклеточный матрикс кости с целью создания нового трехмерного пористого биокompозита. Эрдем У. были изготовлены композитные пленки поливинилпирролидона с включением ГА для использования в регенеративной медицине. В работах Кокубо Т.³, Оцуки К.³, Такадама Х.⁴, было продемонстрировано, что под воздействием искусственной жидкости организма (SBF) на поверхности ГА может образовываться аморфный фосфат кальция, дефицитный по кальцию, который со временем созревает в костноподобный апатит.

Научная группа химического факультета Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова⁵ (Третьяков Ю.Д., Мелихов И.В., Путляев В.И., Сафронова Т.В. и Филиппов Я.Ю.) проводила исследования, посвященные разработке методов получения синтетических кальций-фосфатных материалов, в частности гидроксиапатита. Было изучено влияние температуры отжига на фазовый состав получаемых материалов с целью определения оптимальных условий для формирования стабильных фаз гидроксиапатита и других кальций-фосфатных соединений. Отжиг является важным этапом в технологии синтеза керамических и композитных материалов, поскольку он влияет на их кристаллическую структуру, морфологию и, как следствие, на их физико-химические свойства.

В области неорганической химии активно проводятся исследования методов модификации гидроксиапатита, например, в Институте металлургии и материаловедения Российской академии наук (Баринов С.М., Комлев В.С.). Научный коллектив Баринова С.М. сосредоточен на изучении различных подходов к модификации гидроксиапатита, включая как катионные, так и анионные замещения. Катионные замещения предполагают введение в структуру гидроксиапатита ионов различных металлов. Тема ГА активно исследуется, и на сегодняшний день существует множество публикаций и патентов. Исследования, посвященные гидроксиапатитам, продолжают оставаться важными благодаря наличию ряда нерешенных задач. Ключевыми аспектами являются обеспечение точного контроля над размером, формой и морфологией частиц гидроксиапатита, что критически важно для его применения в катализе и медицине. Кроме того, синтез гидроксиапатита с заданными химическими свойствами требует дальнейших исследований, а оптимизация условий синтеза, таких как температура, давление, рН и концентрации реагентов, также представляет собой актуальную проблему. Не менее важной является разработка методов синтеза, которые можно масштабировать для промышленного производства, учитывая как экономическую целесообразность, так и экологические аспекты. Особое внимание следует уделить недостатку данных о волокнистых композитных материалах на основе ион-модифицированных гидроксиапатитов, что открывает новые направления для дальнейших исследований и разработок в этой области.

Целью данного исследования является синтез композитных волокнистых материалов, в которые интегрированы гидроксиапатиты, модифицированные ионами Zn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} и биологически активным комплексным соединением Cu^{2+} , а также изучение взаимодействий между компонентами, их влияние на структуру и свойства получаемых композитов. Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Изучение влияния полимерных модифицирующих добавок (ПВС и ПВП) на структурные характеристики и свойства получаемых гидроксиапатитов, включая их фазовый и элементный состав, строение и морфологию поверхности, а также

³ Ohtsuki C., Kushitani H., Kokubo T., Kotani S., Yamamuro T. // J. Biomed. Mater. Res. 1991., V. 25., P.1363–1370.

⁴ Kokubo T., Takadama H. // Biomaterials. 2006. V. 27. №15. P. 2907–2915.

⁵ Kaimonov M.R., Safronova T.V., Filippov Ya Yu, Shatalova T.B., Preobrazhenskii I.I.// Inorganic Materials: Applied Research, V. 12, № 1, P. 34-39.

установление взаимосвязи между фазовым составом гидроксиапатита и типом использованной полимерной добавки.

2. Изучение влияния модифицирующих добавок ионов Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} в количестве 1 мол. % на качественный и количественный состав, установление параметров кристаллической решетки ГА, определение положения замещения иона металла в кристаллической решетке, определение значения кальций-фосфатного отношения.

3. Изучение способности полученных образцов гидроксиапатитов к биорезорбции в физиологическом растворе, установление их способности формировать кальций-фосфатный слой (КФС) на своей поверхности в растворе SBF, анализ антибактериальной активности полученных соединений *in vitro*.

4. Синтез комплексного соединения $\text{Cu(II)-2-(}\beta\text{-циклодекстрин-сульфанил)пиридин-3-карбоксилата}$ с оптимизацией условий реакции (концентрации реагентов, температуры, времени реакции для достижения наилучших результатов, установление его состава и строения, а также оценка вероятной биологической активности и параметров биодоступности соединения прекурсора (2-меркаптоникотиновой кислоты, МНК) *in silico*, анализ антибактериальной активности МНК, 2-(β -циклодекстрин-сульфанил)пиридин-3-карбоновой кислоты, комплексного соединения $\text{Cu(II)-2-(}\beta\text{-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилата}$ *in vitro*.

5. Получение методом электроформования и исследование физико-химических характеристик композитных волокнистых материалов, содержащих гидроксиапатиты, в том числе в комбинации с биологически активным комплексным соединением $\text{Cu(II)-2-(}\beta\text{-циклодекстрин-сульфанил)пиридин-3-карбоксилата}$ для придания им антибактериальных свойств.

Методологическая, теоретическая и эмпирическая база исследования. Рентгенофазовый анализ (РФА) использовался для определения фазового состава полученных образцов ГА. Методом Вильямсона-Холла была проведена оценка размера кристаллитов и микронапряжений в кристаллической решетке образцов ГА. Для определения элементного состава соединений применялся метод рентгеноспектрального энергодисперсионного анализа (ЭДА). Исследование морфологии поверхности проведено с использованием растровой электронной микроскопии (РЭМ). Гистограмма распределения частиц по размерам построена с помощью программного продукта ImageJ 1.52u. Наличие функциональных групп в образцах ГА, функционализация β -циклодекстрина и комплексообразование были исследованы методом ИК-спектроскопии. Строение органических лигандов установлено методом ЯМР-спектроскопии. Для определения вида координационного узла (полиэдра) $\text{Cu(II)-2-(}\beta\text{-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилата}$ применен метод ЭПР-спектроскопии. Растворимость порошков ГА была оценена по суммарному содержанию ионов Ca^{2+} в физиологическом растворе. Методом трилометрического титрования исследовано формирование кальций-фосфатного слоя в растворе SBF. Определение краевого угла смачивания композитных волокон и компонентов проводили с использованием цифрового оптического видеомикроскопа Supere yes T004 250X-2000X USB 5.0 MP. Для оценки вероятной биологической активности и параметров биодоступности 2-меркаптоникотиновой кислоты использовали программные продукты: SwissADME, ADMETlab2.0., SwissTargetPrediction, OSIRIS Property Explorer, ADVERPred, GUSAR, Galaxy Sagittarius, PASS Online. Анализ антибактериальной активности *in vitro* для синтезированных образцов гидроксиапатитов и МНК, 2-(β -циклодекстрин-сульфанил)пиридин-3-карбоновой кислоты, 2-(β -циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновой кислоты с Cu^{2+} проводился по методу серийных разведений в бульоне в Южном федеральном университете на штаммах (Грам

(-): *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus* и (Грам(+)): *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*.

Положения, выносимые на защиту:

1. Влияние модифицирующих полимеров на синтез ГА зависит от возможности их химического взаимодействия в процессе образования твердой фазы и в случае ПВП приводит к образованию двухфазного образца (65,5% β -Ca₃(PO₄)₂ и 34,5% β -Ca₂P₂O₇). Введение ПВС в процессе синтеза ГА не оказывает значительного влияния на фазовый состав полученного материала.

2. Экспериментально установлено, что введение модифицирующих ионов может приводить к изменению фазового состава гидроксиапатитов. Так, ZnГА содержит одну фазу, соответствующую гексагональной форме гидроксиапатита, в то время как образцы CuГА и FeГА представляют собой двухфазные образцы, состоящие из Ca₅(PO₄)₃(OH) и β -Ca₃(PO₄)₂ с соотношением фаз 86,8%:13,2% и 85,8%:14,2% соответственно. Введение модифицирующих ионов при аналогичных условиях синтеза приводит к уменьшению размера кристаллитов с 85 нм до 55-59 нм. Эти изменения способствуют увеличению скорости растворения ион-замещенных гидроксиапатитов в физиологическом растворе при температурах 20 °С и 37 °С на 31-35% по сравнению с немодифицированным ГА.

3. Установлено, что при синтезе ГА золь-гель методом из лактата кальция и ОЭДФ образуется наноразмерный гидроксиапатит, который представляет собой однофазный образец с составом Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ и размером кристаллитов менее 100 нм.

4. Определено, что распределение гидроксиапатитов в волокнах или на их поверхности зависит от типа их химического взаимодействия с полимером, а именно взаимодействие ПВС с гидроксиапатитом осуществляется посредством водородных связей, в то время как ПВП содержит карбонильные (C=O) и амидные (-N-H) группы, которые участвуют в комплексообразовании с ионами Ca²⁺ гидроксиапатита. Это различие в химическом взаимодействии приводит к различиям в углах смачивания для различных композитов. Увеличение краевого угла смачивания для композита ПВС/ГА может указывать на более низкую гидрофильность по сравнению с чистым ПВС, в то время как снижение угла смачивания для композита ПВП/ГА говорит о повышении гидрофильности по сравнению с чистым ПВП.

5. Установлено, что в комплексном соединении Cu(II)-2-(β -циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилат медь координируется бидентатно через карбоксильную группу. Согласно данным ЭПР, наиболее вероятной геометрической конфигурацией координационного полиэдра является искаженная тригонально-бипирамидальная или сжатая ромбически-октаэдрическая геометрия.

6. Подтверждена целесообразность использования Cu(II)-2-(β -циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилата в качестве антибактериального компонента в волокнах с гидроксиапатитом. Установлено, что данное комплексное соединение в 2 раза эффективнее против *E. coli* и *A. calcoaceticus*, в 4 раза против *B. cereus* и в 16 раз против *S. aureus* по сравнению с 2-меркаптотимотиновой кислотой.

Научная новизна результатов исследования. Предложен способ получения наноразмерного гидроксиапатита с помощью золь-гель метода с использованием лактата кальция и оксиэтилидендифосфоновой кислоты, которые ранее не использовались для этой цели. Получено комплексное соединение 2-(β -циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновой кислоты с Cu²⁺, демонстрирующее антибактериальные свойства, которое применено для получения композитного материала с гидроксиапатитом. Получены методом электроформования композитные волокна состава ГА/ПВС, ГА/ПВП, ZnГА/ПВС, ZnГА/ПВП, CuГА/ПВС, CuГА/ПВП, FeГА/ПВС, FeГА/ПВП, ГА/Cu(II)-2-(β -

циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилат, получены новые знания об их структуре и способности к смачиванию.

Научная новизна результатов исследования. Предложен способ получения наноразмерного гидроксиапатита с помощью золь-гель метода с использованием лактата кальция и оксиэтилидендифосфоновой кислоты, которые ранее не использовались для этой цели. Получено комплексное соединение 2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновой кислоты с Cu^{2+} , демонстрирующее антибактериальные свойства, которое применено для получения композитного материала с гидроксиапатитом. Получены методом электроформования композитные волокна состава ГА/ПВС, ГА/ПВП, ZnГА/ПВС, ZnГА/ПВП, CuГА/ПВС, CuГА/ПВП, FeГА/ПВС, FeГА/ПВП, ГА/Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилат, получены новые знания об их структуре и способности к смачиванию.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в формировании представления о методах и процессах получения волокнистых композитных материалов, содержащих гидроксиапатит, гидроксиапатит в композиции с биологически активным комплексным соединением функционализированного β-циклодекстрина, и ион-замещенный гидроксиапатит, расширении знаний о синтезе наноразмерных гидроксиапатитов, обобщении информации о структурных, функциональных свойствах и применении биорезорбируемых полимерных материалов, содержащих гидроксиапатиты. Исследование расширяет понимание процессов биоминерализации, демонстрируя, как синтетический ГА может имитировать естественные процессы, что имеет решающее значение для разработки биомиметических материалов. Связи и закономерности, наблюдаемые при получении композитных материалов с использованием гидроксиапатита, могут быть перенесены на широкий спектр биокерамических материалов. Результаты диссертационного исследования используются ООО «Бонака» для получения опытных партий образцов композитных материалов, обладающих антибактериальными свойствами (Акт об использовании результатов исследования приведен в Приложении А).

Результаты исследования интегрированы в образовательный процесс при проведении практических занятий по дисциплине «ИК- и КР-спектроскопия неорганических и координационных соединений» на кафедре общей, неорганической химии и информационно-вычислительных технологий в химии ФГБОУ ВО «КубГУ».

Личный вклад автора. Соискателем проведен обширный анализ литературных источников по теме работы, получены модифицированные образцы гидроксиапатитов, выполнен эксперимент по биорезорбции и осаждению гидроксиапатита из раствора, имитирующего плазму крови, на поверхность модифицированных образцов. Формулировка цели и задач работы, основных положений и выводов, а также интерпретация полученных результатов диссертационного исследования выполнены совместно с научным руководителем. Подготовка статей выполнена в соавторстве.

Степень достоверности полученных результатов основана на применении современных методик, высокоточного оборудования, воспроизводимости результатов экспериментов. Полученные результаты согласуются и не противоречат выводам других исследований, касающихся разработки биоматериалов на основе гидроксиапатита, которые опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения и результаты диссертационной работы представлены на Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (Туапсе 2018, 2019, 2020, 2022, 2024), Третьем международном симпозиуме «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства» (Санкт-Петербург, 2024), Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности 2024» (Донецк), VII Международной конференции «Современные синтетические методологии

для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2023) (Екатеринбург-Пермь), XIX Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективны Свободный – 2023» (Красноярск), XV Международной Крымской конференции «Космос и биосфера» (Симферополь, 2023), XXVIII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Ольгинка, 2021), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), а также на 1 Республиканской конференции с международным участием «Настоящие проблемы и тренды в открытии лекарств в современной фармацевтической индустрии» (Ташкент, Узбекистан, 2023), I Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты», посвященной 120-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова (Казань, 2023), Конференции студентов и аспирантов «Химия в современном мире», посвященной 125-летию со дня рождения Н.Н. Семенова (Краснодар, 2021), 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2021» (Волгоград), III Региональной студенческой научно-практической конференции Южного федерального округа «Химия: достижения и перспективы» (Ростов-на-Дону, 2018).

Публикации. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 22 научных работах, включая 5 статей рекомендованных ВАК РФ и индексируемых Web of Science и Scopus, 17 тезисов докладов научных конференций, а также 1 базе данных.

Структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения и списка использованных источников, включающего 275 наименований. Работа изложена на 161 странице, содержит 60 рисунков и 25 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении рассматривается актуальность работы, степень ее разработанности, формулируются цель и задачи работы для ее реализации. Представлены методология и методы исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе представлен литературный обзор, посвященный методам синтеза, структурным характеристикам гидроксиапатита, использованию его в имплантатах и костных заместителях. Многочисленные результаты исследований показывают, что сам ГА не обладает обеззараживающими свойствами и необходимо дополнительное введение ионов в структуру гидроксиапатита. Также рассмотрены основные методы получения ион-модифицированных гидроксиапатитов, с акцентом на метод электроформования, который позволяет создавать нетканые материалы с волокнами размером от микрометров до нанометров.

Во второй главе содержится описание использованных в диссертационной работе материалов, оборудования и методов исследования. В главе рассматриваются условия синтеза гидроксиапатита кальция как с полимерными добавками (ПВП, ПВС), так и без них, а также получение наноразмерного гидроксиапатита из лактата кальция и оксиэтилендифосфоновой кислоты. Также описаны методы синтеза ион-замещенных гидроксиапатитов и комплексного соединения 2-(β-циклодекстрин)пиридин-3-карбоновой кислоты с Cu^{2+} . В главе представлена информация о физико-химических методах исследования, использованных для определения состава и структуры полученных соединений, а также их физических свойств. Кроме того, описана методика электроформования полимерных волокон с добавлением полученных веществ.

Синтезы

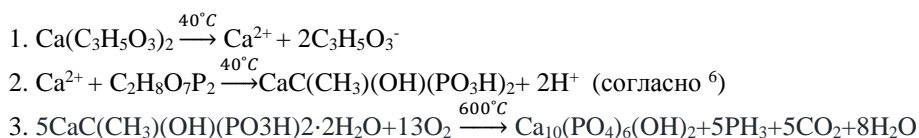
Для получения образцов гидроксиапатитов готовили стехиометрически необходимое количество нитрата кальция из расчета, что концентрация ионов кальция составляет 0,5 моль/л. В случае ион-замещенных гидроксиапатитов готовили раствор, содержащий суммарно 0,5 моль/л нитратов кальция и замещающего иона. Затем при интенсивном перемешивании прибавляли раствор гидрофосфата аммония с концентрацией 0,3 моль/л, после чего pH доводили до 10 концентрированным раствором аммиака ($\rho = 0,91$ г/мл). Схема синтеза приведена в уравнении 1:



Осадок ГА отстаивали 48 ч, после чего его отделяли от маточного раствора фильтрованием, промывали горячей (60 °С) водой на фильтре, высушивали два часа при 100 °С, а затем в течение двух часов при 250 °С. После сушки образец отжигали два часа в муфельной печи при 900 °С.

Также для варьирования фазового состава и морфологии поверхности гидроксиапатита использовали модернизированный метод синтеза гидроксиапатита с использованием органических полимерных добавок ПВП и ПВС в количестве 10% от массы получаемого гидроксиапатита.

Кроме того, из лактата кальция и оксиэтилидендифосфоновой кислоты золь-гель методом был синтезирован наноразмерный ГА (далее ЛК-ГА). Условно процесс синтеза можно разделить на следующие стадии:



Поскольку сам ГА не обладает обеззараживающими свойствами, целесообразно применение его с бактерицидными агентами. Комплексные соединения гетероциклических тиолатов считаются перспективными для применения в качестве биомедицинских материалов ввиду своей антибактериальной и противогрибковой активности. К сожалению, как сами лиганды, так и комплексы тиолатов имеют крайне низкую биологическую доступность. Эту проблему можно решить использованием в качестве систем доставки циклодекстринов. Согласно данным предиктивного анализа⁷, 2-меркаптотонитиновая кислота продемонстрировала низкий уровень токсичности и антибактериальную активность, что открывает возможности для ее дальнейшего применения для модификации циклодекстрина. В ходе исследования было получено функционализированное производное β -циклодекстрина (ЦД), обладающее биологической активностью. Соединение 2-(β -циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновая кислота было получено через моно-6-О-тозил-6-диокси- β -циклодекстрин согласно схеме на рисунке 1. На второй стадии синтеза тозилную группу моно-6-О-тозил-6-диокси- β -циклодекстрина замещали остатком сульфанилпиридин-3-карбоновой кислоты. Затем из 2-(β -циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновой кислоты получали комплексное соединение с ионами Cu^{2+} для увеличения антибактериальной эффективности. Выход комплексного соединения составил 78 %. Установлено, что координация меди в комплексном соединении бидентатная через карбоксильную группу, соотношение металл : лиганд составляет 1 : 2 (рис. 2). Наиболее вероятной геометрией

⁶ Uchtman, V. A. // The Journal of Physical Chemistry. 1972., V. 76., № 9., P. 1304–1310.

⁷ Папезук М.В., Волюнкин В.А., Болотин С.Н., Панюшкин В.Т. // Макрогетероциклы. 2024., Т. 17., № 1., С. 34–44.

координационного полиэдра можно считать искаженную тригонально-бипирамидальную либо сжатую ромбически-октаэдрическую геометрию².

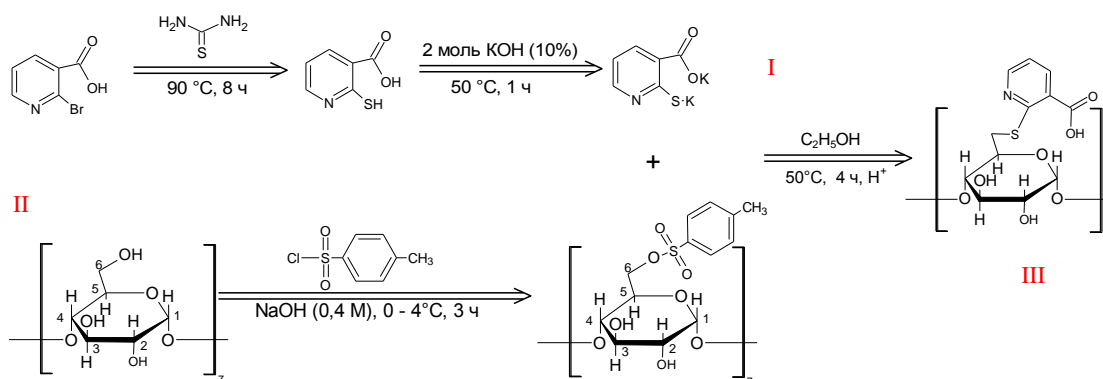


Рисунок 1 – Схема синтеза 2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновой кислоты

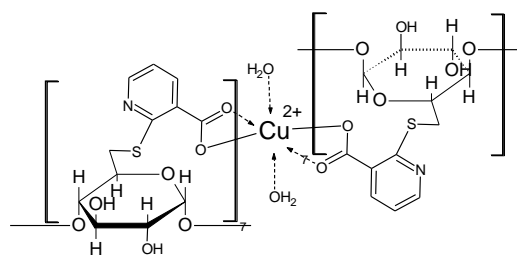


Рисунок 2 – Схема координации иона меди в Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилате

Получение волокон методом электроформования

В приготовленные водно-спиртовые растворы полимера с массовой долей поливинилового спирта/поливинилпирролидона 10% помещали порошок ГА (0,02 г ГА на 0,3 г полимера). Приготовленные растворы подвергали электроформованию. Полученные волокна составом ГА/ПВС, ГА/ПВП, ZnГА/ПВС, ZnГА/ПВП, CuГА/ПВС, CuГА/ПВП, FeГА/ПВС, FeГА/ПВП собирались на заземленном вращающемся цилиндрическом коллекторе, расположенном на расстоянии 10 см от вращающегося электрода. Приложенное напряжение составляло 18 кВ. После процесса электроформования композитные волокна сушили на воздухе в течение 24 часов.

Для придания волокнам антибактериальных свойств были получены композитные волокна составом ГА/Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилат/ПВП. В качестве растворителя для формовочного раствора использовалась смесь ДМСО:Н₂О. Соблюдались аналогичные параметры электроформования.

В третьей главе содержится информация о составе и строении полученных образцов гидроксиапатитов, в том числе и об ион-замещенных. Приводится информация о растворимости образцов в физиологическом растворе и способности формировать КФС на своей поверхности в растворе SBF, на основе программных инструментов была установлена вероятная биологическая активность и параметры биодоступности соединения прекурсора МНК, проанализирована антибактериальная активность образцов гидроксиапатитов и МНК, 2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновой кислоты, а также Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилата по отношению к *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus* *in vitro*. Описаны характеристики ГА/ПВС, ГА/ПВП, ZnГА/ПВС, ZnГА/ПВП, CuГА/ПВС, CuГА/ПВП, FeГА/ПВС и FeГА/ПВП,

ГА/Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилата/ПВП, значения краевых углов смачивания для полимеров, ГА и композитов, особенности морфологии поверхности композитных волокон, а также тип взаимодействия ГА с ПВС и ПВП.

Рентгенофазовый анализ

Существует две кристаллические формы гидроксиапатита: моноклинная форма, относящаяся к пространственной группе $P2_1/b$, и гексагональная форма, принадлежащая пространственной группе $R\bar{6}_3/m$ (рис. 3а). Гексагональная фаза встречается чаще, поскольку моноклинная форма легко дестабилизируется присутствием примесей и посторонних веществ. В гексагональной структуре гидроксиапатита ионы кальция (Ca^{2+}) занимают различные координационные позиции, что влияет на его физические и химические свойства. В гидроксиапатите можно выделить два основных типа координации для ионов кальция: октаэдрическая и тетраэдрическая (рис. 3б). Как показано на рисунке 3а, ионы кальция расположены в двух разных положениях, Ca1 и Ca2.

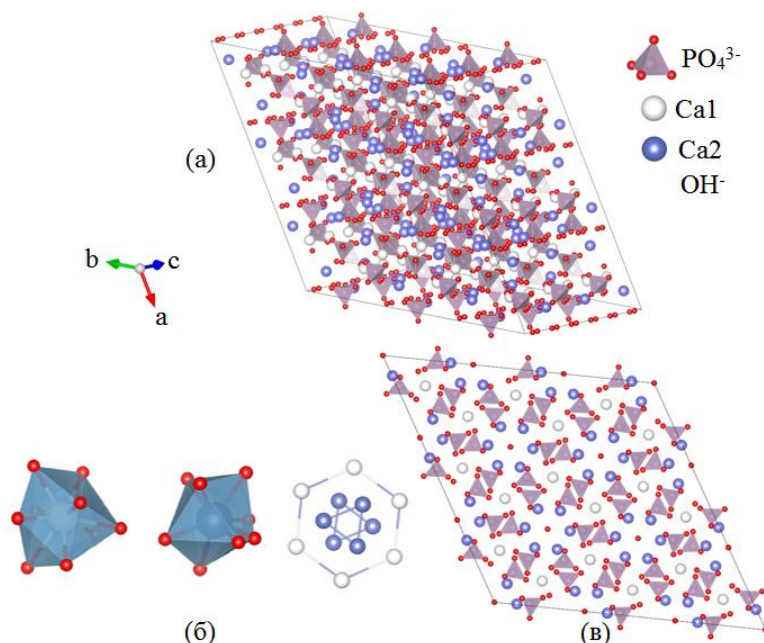
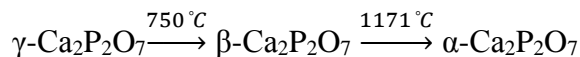


Рисунок 3 – Решетка ГА с узлами Ca (а), координационные полиэдры (б), вид структуры ГА по оси с (в), полученные с помощью программы VESTA 3

Введение добавок, таких как ПВС и ПВП, в процесс синтеза ГА может влиять на его термическую стабильность. Исследования показали, что только ПВП снижает температурную устойчивость ГА, в то время как добавка ПВС не оказывает заметного эффекта. Рентгенофазовый анализ образцов ГА (рис. 4), синтезированных с использованием полимерных добавок, выявил, что рефлексы образца ГА, полученного с добавкой ПВС соответствуют фазе $Ca_5(PO_4)_3(OH)$ (PDF 00-024-0033). В то же время, в образце ГА синтезированного с добавкой ПВП наблюдаются рефлексы, относящиеся к двум фазам: $\beta-Ca_3(PO_4)_2$ (PDF 00-009-0169) и $\beta-Ca_2P_2O_7$ (PDF 00-033-0297), что указывает на влияние ПВП на термическую стабильность и образование фазы $\beta-Ca_2P_2O_7$, связанное с фазовыми переходами $Ca_2P_2O_7$. Согласно рентгеноструктурным исследованиям⁸ $Ca_2P_2O_7$ существует в трех различных формах в зависимости от температуры отжига согласно представленной ниже схеме, что подтверждает образование $\beta-Ca_2P_2O_7$ при наших температурных условиях отжига:

⁸Parodi J.A., Hickok R.L., Segelken W.G., Cooper J.R. // J. Electrochem. Soc. 1965., V.112., P. 688–692.



Во время высокотемпературного спекания при температуре около 900 °С происходит образование витлокита из ГА согласно уравнению (2):

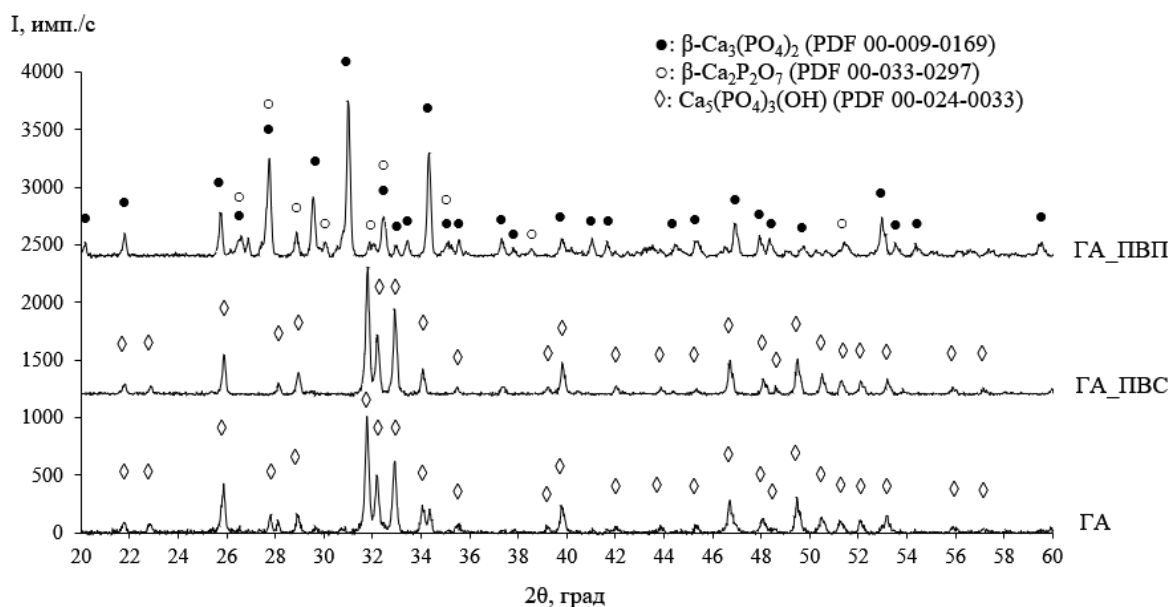
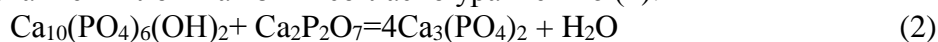


Рисунок 4 – Дифрактограммы синтезированных образцов ГА, ГА_ПВП и ГА_ПВС

На рис. 5 представлены результаты уточнения методом Ритвельда рентгеновских дифракционных данных, полученных для образца ГА_ПВП, состоящего из $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, уточнение проводилось в пространственных группах R-3c и P41 соответственно. Соотношение фаз $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ составило 65,5% : 34,5%.

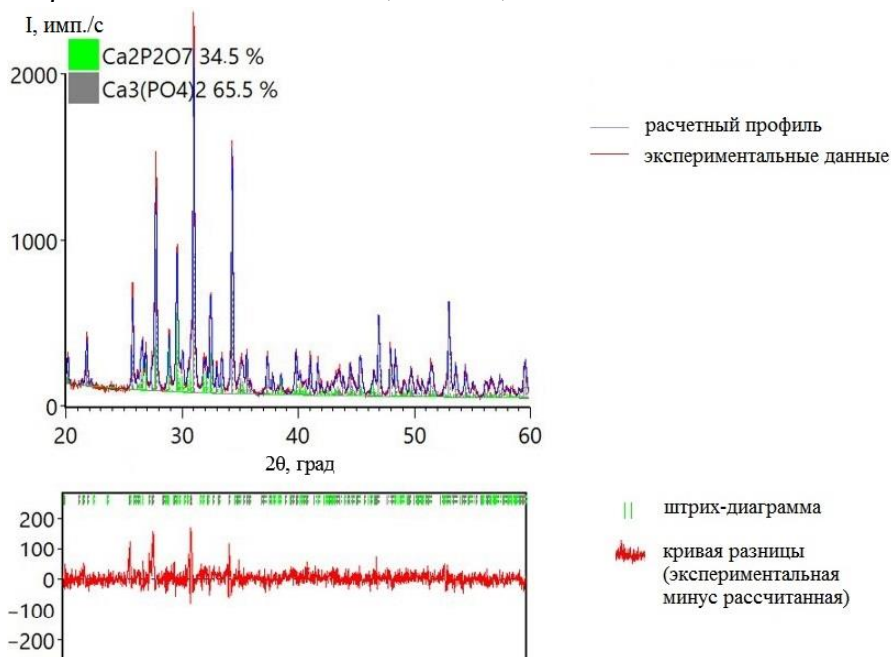


Рисунок 5 – Уточнение методом Ритвельда данных рентгенофазового анализа, полученных для $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$

Для уточнения параметров кристаллической решетки и влияния ионов металла на структуру гидроксиапатита был проведен анализ образцов по методу Ритвельда. Полученные параметры кристаллической решетки, объем элементарной кристаллической ячейки, параметр соответствия (Goodness of Fit) приведены в таблице 1. По данным рентгенофазового анализа в диапазоне $20^\circ < 2\theta < 60^\circ$ полученные образцы ГА и ZnГА демонстрируют хорошо разрешенные дифракционные картины, соответствующие фазе гидроксиапатита в гексагональной форме. В свою очередь CuГА и FeГА представляют собой двухфазные образцы $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ (PDF файл 00-024-0033) и $\beta - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (PDF файл 00-009-0169) с соотношением фаз 86,8%:13,2% и 85,8%:14,2% соответственно. Оценка размера кристаллитов и микронапряжений исследуемых порошков ГА осуществлялась по методу Вильямсона-Холла, в соответствии с которым β зависит от θ согласно уравнению (3):

$$\beta \cdot \cos\theta = \lambda/D + 4\varepsilon \cdot \sin\theta \quad (3)$$

где β – полная ширина пика на уровне половины максимума (FWHM), рад.; $\lambda = 0,15406$ – длина волны $\text{CuK}\alpha$ излучения, нм; D – искомый размер областей когерентного рассеяния, нм; ε – безразмерное значение микронапряжения; θ – брэгговский угол, в угловых единицах, рад.

Рассчитанные размеры кристаллитов, величины микронапряжений приведены в таблице 1. Искажения параметров элементарной ячейки гидроксиапатита и изменение объема элементарной кристаллической ячейки в ион-замещенных образцах вызваны встраиванием модифицирующего иона в кристаллическую решетку ГА. Несмотря на то, что ионные радиусы Zn (0,74Å), Cu(II) (0,57Å), Fe(III) (0,65 Å) имеют меньшие значения ионного радиуса по отношению к кальцию (0,99 Å), замещение протекает по разным положениям в кристаллической решетке. Ионы Zn(II) и Cu(II) проявляют предпочтение к занятию положения Ca1, о чем свидетельствует уменьшение объема элементарной кристаллической ячейки. В случае ионов Fe(III) при замещении происходит увеличение объема элементарной кристаллической ячейки, что объясняется компенсацией избыточного заряда. Ионы Fe(III) занимают положение Ca2 в кристаллической решетке ГА. Полученные данные согласуются с работами^{9,10}.

Таблица 1. Данные параметров кристаллической решетки, размера кристаллитов, величины микронапряжений и параметра соответствия (GOF).

Образец	a = b, Å	c, Å	V, Å ³	D, нм	$\varepsilon \cdot 10^{-4}$	GOF
ГА	9,4187±0,0006	6,8816±0,0005	528,6861±	85	1,25	1,69
ZnГА	9,4177±0,0006	6,8805±0,0005	528,4902	55	1,75	1,71
CuГА	9,4199±0,0001	6,8804±0,0009	528,4272	55	2,00	3,16
FeГА	9,4178±0,0009	6,8795±0,0007	528,7313	59	8,00	7,23

Для ЛК-ГА также проведен рентгенофазовый анализ. Все рефлексы соответствуют фазе $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ (PDF 00-024-0033).

Термогравиметрический анализ

Для определения оптимальных температур сушки и отжига образцов ГА был проведен термогравиметрический анализ (рис. 6). Процесс термического разложения ГА, полученного без добавок и предварительно высушенного при температуре 100 °С (ГА

⁹ Othmani M., Bachoua H., Ghandour Y., Aissa A., Debbabi M. // Mater. Res. Bull. 2018. – V. 97. – P. 560–566.

¹⁰ Cacciotti I. Handbook of Bioceramics and Biocomposites // Springer. – 2016. –1382 p.

100 °С), можно условно разделить на два этапа. Первый этап включает удаление сорбированной воды (1,25% при 111 °С) и углекислого газа (0,54% при 162 °С). Вторым этапом характеризуется разложением нитрата аммония и карбоната гидроксиапатита. Выделение углекислого газа происходит при 353 °С с потерей массы 16,19%. Пик на кривой дифференциальной термогравиметрии (ДТГ) при 248 °С соответствует разложению нитрата аммония. На кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) наблюдается экзотермический эффект в диапазоне температур 500–900 °С, что связано с высокотемпературным спеканием гидроксиапатита. В результате термогравиметрического (ТГ) анализа было установлено, что масса порошка ГА уменьшилась на 19,71% при нагревании до 948,6 °С, после чего вещество сохраняло термическую стабильность при дальнейшем повышении температуры.

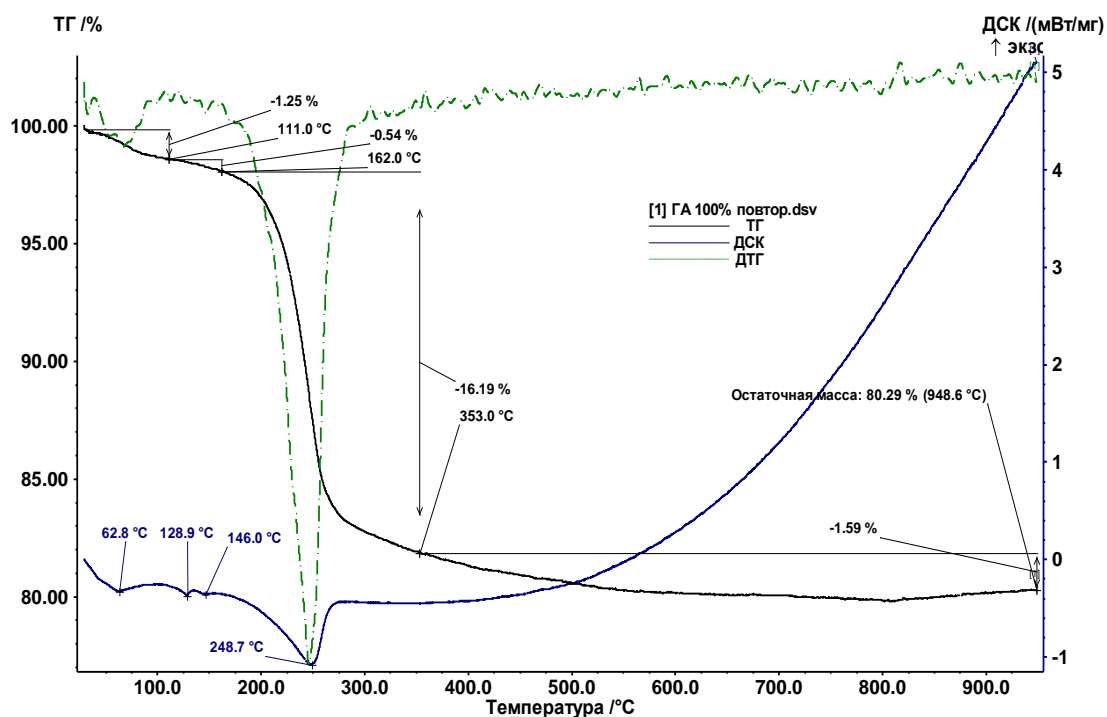


Рисунок 6 – Термограмма образца ГА 100 °С

ИК-спектроскопия

Качественный состав синтезированных образцов гидроксиапатитов определяли методом ИК-спектроскопии (таблица 2). На основании литературных данных для синтезированных образцов ГА определены основные характеристические частоты колебаний групп PO_4^{3-} , OH^- . При рассмотрении ИК-спектра ГА, высушенного при 100 °С, видны полосы поглощения при 1416 см^{-1} и 827 см^{-1} , коррелирующие с группой CO_3^{2-} (табл. 2). Их наличие обусловлено высокой активностью $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и наличием в воздухе углекислого газа. Полосы поглощения группы NO_3^- также присутствуют в ИК-спектре в области 1315 см^{-1} . При прокаливании образцов при температуре 250–300 °С нитрат аммония, сорбированный на поверхности образца, разлагался. Таким образом, в ИК-спектре ГА, отожженного при 900 °С, исчезает полоса поглощения νNO_3^- . Появление дополнительных полос поглощения в ИК-спектре образца, полученного с добавкой ПВП, может свидетельствовать о появлении еще одной фазы. Полосы поглощения 943 и 727 см^{-1} принадлежат ν_{as} и ν_{s} в ионе $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$.

В случае ион-замещенных ГА и ЛК-ГА ИК-спектры совпадают с ИК-спектром ГА. Однако наблюдаются незначительные смещения, которые находятся в пределах погрешности измерения.

Таблица 2. Сводная таблица полос поглощения гидроксипапитов в ИК-спектре.

Форма колебаний	Колебательные частоты, ν см ⁻¹								Лит. данные ¹¹
	Экспериментальные данные								
	ГА 100 °С	ГА 900 °С	ГА ПВП	ГА ПВС	ZnГА	CuГА	FeГА	ЛК-ГА	
$\nu^4 \text{PO}_4^{3-}$	559	563	588	563	-	-	-	-	564
$\nu^4 \text{PO}_4^{3-}$	600	600	605	600	600	601	600	600	610
$\nu^2 \text{PO}_4^{3-}$	473	474	495	473	474	473	473	474	474
νOH^-	631	631	-	631	631	631	631	631	650
$\nu^1 \text{PO}_4^{3-}$	962	962	972	962	962	962	962	962	962
$\nu^3 \text{PO}_4^{3-}$	1020	1024	1026	1026	1024	1024	1026	1024	1029
$\nu^3 \text{PO}_4^{3-}$	1090	1088	-	1087	1087	1088	1087	1087	1092
νOH^-	3570	3572	-	3572	3572	3572	3572	3572	3567

Растровая электронная микроскопия и энергодисперсионный анализ

Растровая электронная микроскопия использовалась для оценки микроструктуры, размеров частиц и изучения морфологии поверхности образцов гидроксипапитов. На рис. 7а и 7б приведены фотографии ГА при увеличении в 2500 и 10000 раз соответственно. Синтезированный образец представляет собой агломераты микрометрового размера, состоящие из более мелких частиц размером 300-500 нм. Анализируя структуру образца ZnГА при увеличении в 2500 и 10000 раз (рис. 7в, 7г), можно сделать вывод, что агломераты образца состоят из спеченных частиц сферической формы с размером 250-500 нм.

По данным электронной микроскопии (рис. 8) ЛК-ГА представляет собой частицы сферической формы нанометрового размера (менее 100 нм). Аналогичный анализ проводили для всех синтезированных образцов ГА.

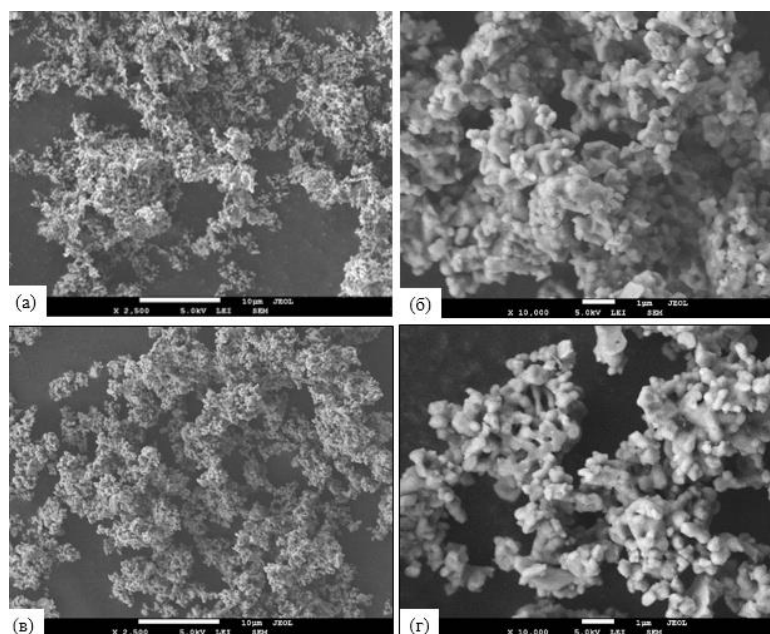


Рисунок 7 – Изображения микроструктуры образцов ГА (а, б) и ZnГА (в, г) при увеличении в 2500 (а, в), 10000 (б, г) раз

¹¹ Голошапов Д. Л., Кашкаров В. М., Румянцева Н. А. и др. // Конденсированные среды и межфазные границы. 2020., Т. 13., № 4., С. 427—441.

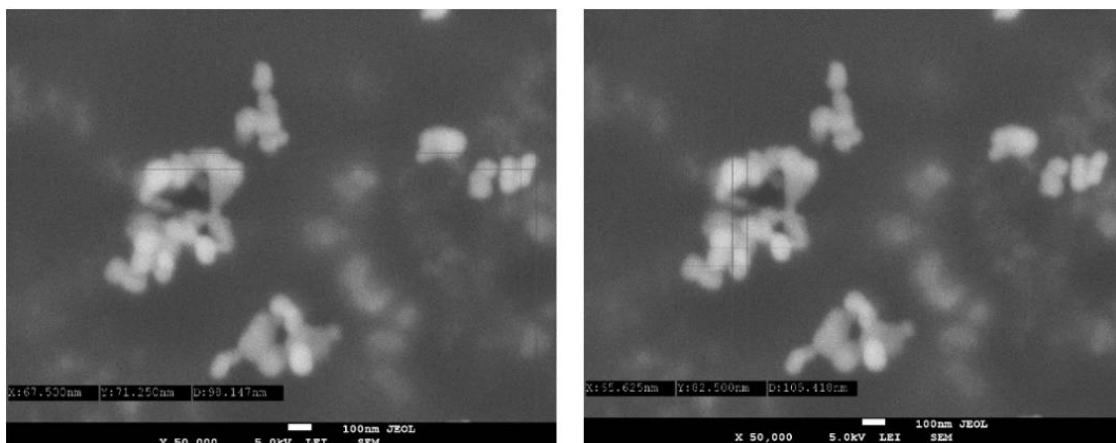


Рисунок 8 – Изображения микроструктуры образца ЛК-ГА при увеличении в 50 000 раз

Результаты энергодисперсионного микроанализа для всех образцов гидроксиапатитов приведены в таблице 3. Кальций-фосфатное соотношение в ГА играет ключевую роль в его структуре и функциональности. В идеальном гидроксиапатите соотношение Ca/P составляет 1,67. Полученные кальций-фосфатные соотношения Ca/P и (Ca+Me)/P наиболее близки к значению в стехиометрическом ГА для ГА и ZnГА, ЛК-ГА.

Таблица 3. Элементный состав (ат%) синтезированных образцов гидроксиапатитов.

элемент	образец							
	зубная эмаль	ГА	ГА ПВП	ГА ПВС	ZnГА	CuГА	FeГА	ЛК-ГА
O	64,78	65,42	65,62	68,49	71,20	64,60	65,46	65,40
P	13,92	12,88	15,17	13,22	10,81	15,03	14,30	12,90
Ca	18,25	21,70	19,22	18,24	17,81	20,17	19,99	21,70
Me	Na: 1,11 Mg: 0,94	-	-	-	0,18	0,20	0,24	-
Ca/P	1,31	1,68	1,27	1,38	-	-	-	1,68
(Ca+Me)/P	1,46	-	-	-	1,66	1,36	1,42	-

Оценка резорбируемости и биомиметические свойства модифицированных гидроксиапатитов

Способность материала к резорбции может быть оценена на основе его растворимости. В таблице 4 приведены значения растворимости порошков гидроксиапатитов в физиологическом растворе при температурах 20 ± 1 °C и 37 ± 1 °C.

Таблица 4. Растворимость порошков гидроксиапатитов в физиологическом растворе при pH 7, ω (NaCl) = 0.9%.

Образец	Концентрация ионов Ca^{2+} , моль/л, 10^{-3}	
	20°C	37°C
ГА	1,0	1,5
ZnГА	2,0	3,0
CuГА	2,0	3,1
FeГА	2,2	3,2

Скорость растворения ион-замещенных гидроксиапатитов при 20 °C и 37 °C выше скорости растворения ГА. Увеличение скорости связано с уменьшением размера

кристаллитов с 85 нм на 31–35% (табл. 1), а также с увеличением значения микронапряжения, возникающими при встраивании ионов металлов в структуру ГА в ион-замещенных образцах (табл. 1). Увеличение скорости растворения ион-замещенного гидроксиапатита положительно сказывается на резорбируемости материалов на его основе. Это имеет важное значение, поскольку более эффективно резорбирующийся материал способствует лучшему формированию кальций-фосфатного слоя (КФС) в процессе регенерации костной ткани.

Способность вещества связываться с костями оценивается по образованию апатита на поверхности материала в растворе SBF, имитирующем состав плазмы крови человека. Скорость формирования КФС на образцах гидроксиапатитов определяется по снижению общей концентрации ионов кальция и магния в растворе SBF. На основании измеренной суммарной концентрации ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} в растворе построены кинетические кривые ($\Delta C(\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+})$, моль/л – τ , сут) их накопления на поверхностях подложек из раствора SBF (рис. 9). По кинетическим кривым накопления соединений видно, что адсорбция ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} на поверхности ГА происходит медленнее, чем на ион-замещенных ГА, что связано с усилением кислотных свойств последних. Это ускоряет диффузию и адсорбцию ионов из раствора SBF. Выдерживание образцов ГА в растворе SBF приводит к адсорбции ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , OH^- , формируя новый КФС. Координационно-ненасыщенные центры на поверхности ГА могут служить центрами для формирования зерен фосфата кальция после адсорбции воды.

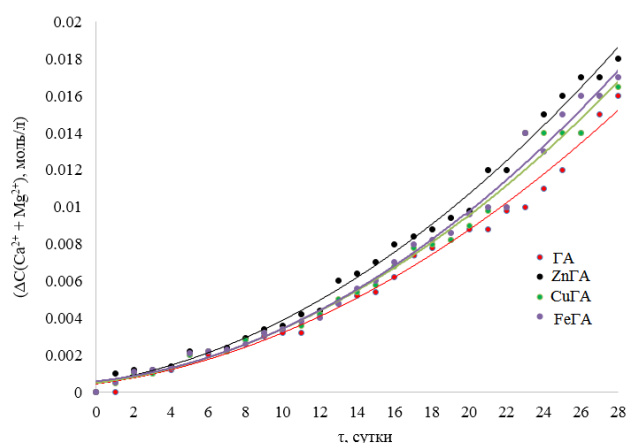


Рисунок 9 – Кривые накопления ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} на поверхности гидроксиапатитовых таблеток из раствора симулированной биологической жидкости

В результате биомиметических исследований установлено, что скорость роста КФС увеличивается в ряду: ГА < CuГА < FeГА < ZnГА. Установленная закономерность свидетельствует о том, что лучшим материалом, накапливающим ионы Ca^{2+} на поверхности материала, является ZnГА.

Элементный состав и морфология поверхности таблеток, выдержанных в растворе SBF, оценивались на 0, 14 и 28 сутки (рис. 10). Мольное соотношение кальция к фосфору в образце ZnГА до погружения в SBF составляло 1,68. На 14 сутки после выдерживания образца ZnГА в растворе SBF наблюдается укрупнение частиц и образование апатитового слоя с размером зерен около 300-400 нм. Спектр ЭДА показывает характерный пик Mg^{2+} , свидетельствующий о его сорбции. Соотношение Ca/P на 14 сутки составило 1,49. К 28 суткам отмечается увеличение размера зерен до 400-600 нм, а соотношение Ca/P снижается до 1,34. Уменьшение этого соотношения подтверждает формирование КФС. Аналогичные результаты были получены для других ион-замещенных ГА.

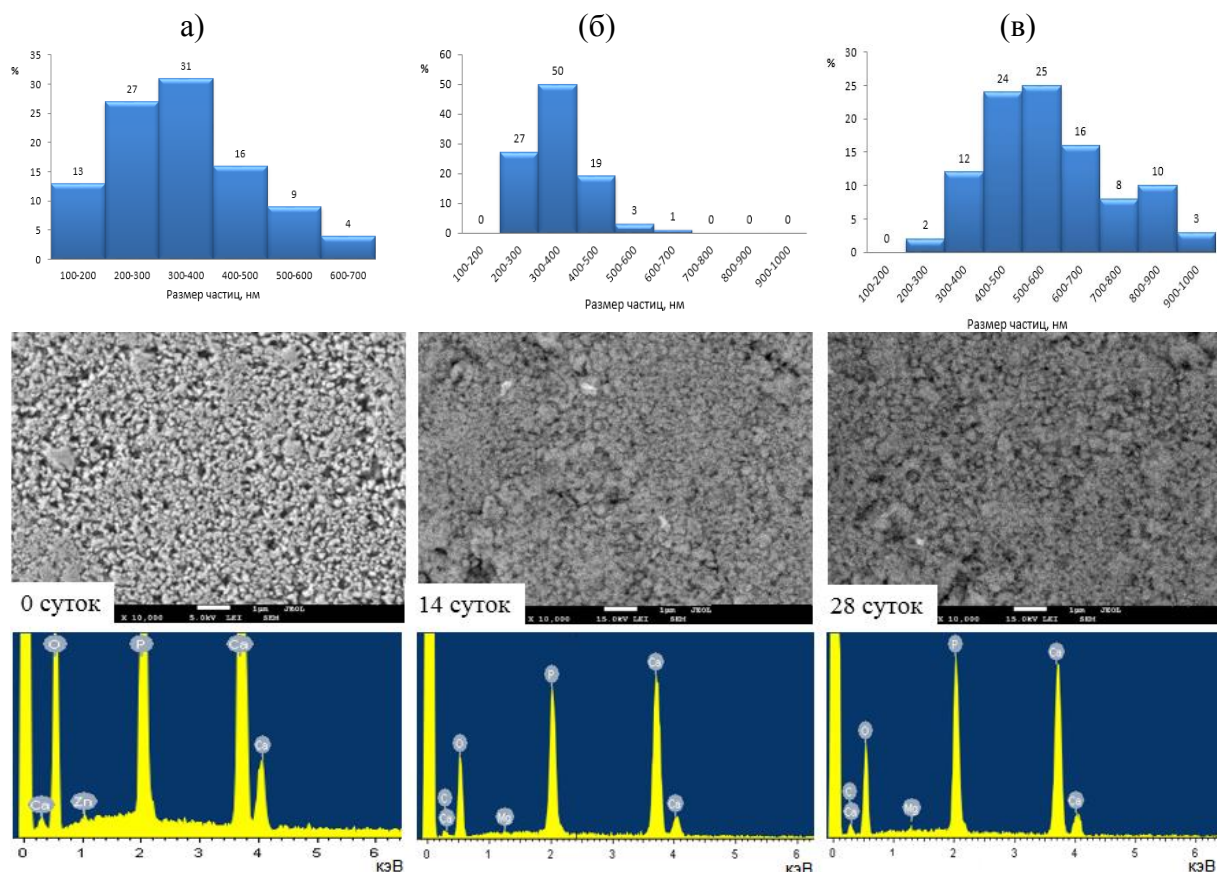


Рисунок 10 – Изображения микроструктуры поверхности таблетки образца ZnГА при увеличении в 10000 раз, показывающие динамику роста кальций-фосфатного слоя и ЭДА-спектры образца ZnГА, выдержанного в растворе SBF: 0 суток, 14 суток, 28 суток; Гистограммы распределения размера частиц на поверхности таблетки ZnГА, построенные на основе фотографии микроструктуры поверхности при увеличении 10000 раз, а) 0 суток, б) 14 суток, в) 28 суток

Анализ антибактериальной активности

Анализ антибактериальной активности по отношению к штаммам *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus* синтезированных образцов гидроксиапатитов и МНК, 2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновой кислоты, 2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновой кислоты с Cu^{2+} проводился по методу серийных разведений в бульоне (таблица 5).

Таблица 5. Значения минимальной ингибирующей концентрации для синтезированных образцов.

Образец	Штамм и значение МИК в мкг/мл			
	<i>Bacillus cereus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Ac. calcoaceticus</i>	<i>E. coli</i>
ZnГА	4000	4000	5000	4000
FeГА	5000	5000	5000	5000
CuГА	4000	4000	5000	5000
ГА	-	-	-	-
МНК	1000	1000	250	250
2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновая кислота	500	250	-	-
Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилат	125	62,5	125	125

Исследования показали, что ГА не обладает антибактериальными свойствами, в то время как ион-замещенные ГА проявляют слабую активность против грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*) и грамположительных микроорганизмов (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*). Комплексное соединение Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилат оказался в 2 раза эффективнее против *Escherichia coli* и *Acinetobacter calcoaceticus* и в 4 раза эффективнее против *Bacillus cereus*, в 16 раз против *Staphylococcus aureus* по сравнению с 2-меркаптотоникотиновой кислотой. Функционализированное производное 2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновая кислота продемонстрировало активность только против грамположительных штаммов. Полученные результаты подчеркивают преимущества использования комплексного соединения в качестве антибактериального агента в композитах с ГА.

Исследование полученных волокнистых композитных материалов

На рисунке 11 изображены волокна ПВП, полученные методом электроформования с включением ZnГА. Волокна ориентированы хаотично, но имеют гладкую поверхность. Следует отметить, что при формировании волокон методом электроформования частицы гидроксиапатитов равномерно распределены в волокнах по всему их объему. Отсутствие дефектов на поверхности полученных полимерных волокон свидетельствует об оптимальном выборе параметров получения субмикронных волокон методом электроформования. Волокна, состоящие из различных композиций, таких как ГА/ПВС, ГА/ПВП, ZnГА/ПВС, ZnГА/ПВП, CuГА/ПВС, CuГА/ПВП, FeГА/ПВС, FeГА/ПВП, демонстрируют схожие морфологические и структурные характеристики. Это указывает на то, что независимо от добавленного иона или использованного полимера, основные свойства волокон остаются аналогичными, что может свидетельствовать о стабильности и однородности их структуры. Для придания ГА антибактериальных свойств были получены композитные волокна составом ГА/Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилат/ПВП (рис. 12).

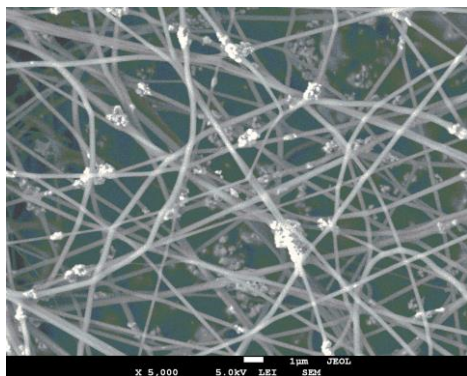


Рисунок 11 –Изображение волокон ПВП с включением ZnГА при увеличении в 5000 раз

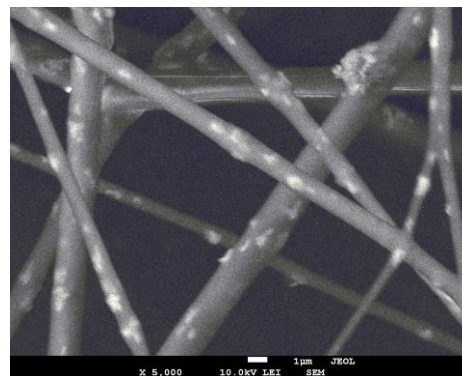


Рисунок 12 –Изображение волокон ПВП с включением ГА/ Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилат при увеличении в 5000 раз

Методом ИК-спектроскопии были изучены волокна на основе ПВС и ПВП с включением ГА. Во всех спектрах наблюдаются характерные сигналы функциональной группы PO₄³⁻ (1088, 1030, 947 см⁻¹). Полоса ν O–H смещается в область 3309 см⁻¹, что свидетельствует о взаимодействии ПВС с гидроксиапатитом посредством водородных связей.

В случае волокон ПВП реализуется другой механизм взаимодействия. ПВП содержит карбонильные (C=O) и амидные (–N–H) группы, которые могут участвовать в комплексообразовании с ионами Ca²⁺ гидроксиапатита. Об этом свидетельствует

смещение полосы колебания ν C=O в область 1639 см^{-1} , а также значительное уменьшение ее интенсивности.

Для всех композитов и исходных компонентов проводилось измерение краевого угла смачивания ($\theta,^\circ$) с использованием метода лежащей капли. В качестве тестовых жидкостей применялись дистиллированная вода и глицерин, что позволяет оценить гидрофильные свойства материалов. Полученные результаты (Таблица 6) показали, что все исследуемые материалы и компоненты обладают гидрофильной природой, так как значение краевого угла смачивания для воды и глицерина оказалось менее 90° .

Таблица 6. Краевой угол смачивания для компонентов и композитов.

Тестовая жидкость	Образцы				
	ГА	ПВС	ПВС/ГА	ПВП	ПВП/ГА
Вода, ($\theta,^\circ$)	12,88	24,08	36,12	38,5	34,53
Глицерин, ($\theta,^\circ$)	39,61	44,9	48,95	61,14	60,69

При получении композита ПВС/ГА наблюдается увеличение краевого угла смачивания на 12° для воды и на 4° для глицерина. В случае композита ПВП/ГА краевой угол смачивания воды уменьшился на 4° по сравнению с аналогично полученными волокнами ПВП, тогда как для глицерина снижение составило 1° . Различия в изменении угла смачивания можно объяснить особенностями расположения ГА в волокнах ПВС и ПВП.

Краевой угол смачивания менее 90° указывает на высокую способность к взаимодействию с водой, что имеет большое значение для потенциальных биоматериалов. Более низкий угол смачивания может способствовать лучшему взаимодействию с клетками, тем самым влияя на биосовместимость волокон, что важно для имплантатов и других биоматериалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты диссертационного исследования гидроксиапатитов могут быть использованы для разработки современных волокнистых композитных материалов. По результатам работы были сформулированы следующие выводы:

1. Установлено, что введение ПВС в процессе синтеза ГА с составом $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ не оказывает значительного влияния на фазовый состав полученного материала. В то же время использование ПВП приводит к образованию двухфазного образца, состоящего из высокотемпературных форм фосфатов кальция $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ в соотношении 65,5% и 34,5% соответственно.

2. Установлено, что замещение ионов кальция (Ca) в кристаллической решетке ГА ионами Zn^{2+} и Cu^{2+} происходит в позиции Ca1, что подтверждается уменьшением объема элементарной кристаллической решетки. В то же время ионы Fe^{3+} занимают позицию Ca2, компенсируя избыточный заряд. Введение модифицирующих ионов при аналогичных условиях синтеза также оказывает влияние на размер кристаллитов, который уменьшается с 85 нм до 55-59 нм.

3. Золь-гель методом получен наноразмерный ЛК-ГА. С использованием рентгенофазового анализа установлено, что полученный образец представляет собой однофазный образец с составом $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Размер частиц синтезированного ГА составляет менее 100 нм.

4. Скорость растворения модифицированных (ион-замещенных) гидроксиапатитов в физиологическом растворе при температурах $20\text{ }^\circ\text{C}$ и $37\text{ }^\circ\text{C}$ превышает скорость растворения немодифицированного гидроксиапатита, причем

наибольшую по сравнению с другими синтезированными образцами имеет гидроксиапатит, содержащий железо (FeГА). Увеличение скорости растворения обусловлено уменьшением размера кристаллитов с 85 нм на 31-35%. При выдерживании гидроксиапатитов в растворе SBF образование кальций-фосфатного слоя на поверхности всех образцов гидроксиапатита наблюдается уже на седьмые сутки выдерживания в растворе.

5. Синтезировано комплексное соединение Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилат для применения в качестве антибактериального агента в исследуемых композитных материалах. Установлено, что координация меди в комплексном соединении бидентатная через карбоксильную группу. Наиболее вероятной геометрией координационного полиэдра можно считать искаженную тригонально-бипирамидальную либо сжатую ромбически-октаэдрическую геометрию.

6. Исследования антибактериальной активности показали, что немодифицированный ГА не обладает антибактериальными свойствами, в то время как ион-замещенные ГА показывают слабую антибактериальную активность по отношению к грамотрицательным (*Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*) и к грамположительным микроорганизмам (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*). Комплексное соединение Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилат оказалось в 2 раза эффективнее по отношению *Escherichia coli* и *Acinetobacter calcoaceticus*, в 4 раза по отношению к *Bacillus cereus*, и в 16 раз по отношению *Staphylococcus aureus* в сравнении с 2-меркаптотонициновой кислотой. Функционализированное производное 2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоновая кислота показало антибактериальную активность только по отношению к грамположительным штаммам.

7. Методом электроформования получены волокна ПВП и ПВС с добавлением синтезированных гидроксиапатитов и комплексного соединения Cu(II)-2-(β-циклодекстринсульфанил)пиридин-3-карбоксилата. Волокна с диаметром 0,1-0,8 мкм имеют случайную ориентацию, но гладкую поверхность, а частицы гидроксиапатитов равномерно распределены как на волокнах ПВС, так и внутри волокон ПВП. Все исследуемые материалы проявляют гидрофильные свойства, о чем свидетельствует краевой угол смачивания воды менее 90°, причем для композита ПВС/ГА угол смачивания увеличивается на 12° для воды и на 4° для глицерина, а для ПВП/ГА угол смачивания уменьшается на 4° для воды и на 1° для глицерина по сравнению с аналогичными волокнами ПВП, что открывает перспективы их использования в биоматериалах, покрытиях.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. Papezhuk M.V., Ivanin S.N., Volynkin V.A., Yakubov P.P., Vasilyeva L.V. Synthesis, properties and antibacterial activity of zinc-substituted hydroxyapatite // Inorganic materials. – 2024. – V. 60. – № 8. – С. 1012–1022.

2. Papezhuk M.V., Ivanin S.N., Yakupov R.P., Buz'ko V.Y.; Sukhno I.V, Gneush A.N., Petriev I.S. Obtaining polyvinylpyrrolidone fibers using the electroforming method with the inclusion of microcrystalline high-temperature phosphates // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – V. 25. – № 4. – 2298.

3. Папежук М.В., Иванин С.Н., Якупов Р.П., Бузько В.Ю., Сухно И.В., Гнеуш А.Н. Синтез микрокристаллического гидроксиапатита с полимерными органическими добавками и получение волокон на его основе методом электроформования // Журнал сибирского федерального университета. – 2024. – Т. 17. – №1. – С. 138–150.

4. Папежук М.В., Волынкин В.А., Болотин С.Н., Панюшкин В.Т. Синтез никотината и меркаптоникотината β -циклодекстрина и их комплексообразование с Cu(II) // Макрогетероциклы. – 2024. – Т. 17. – № 1. – С. 34–44.

5. Папежук М.В., Волынкин В.А., Панюшкин В.Т. Строение и свойства функционализированных циклодекстринов и комплексных соединений на их основе // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2022. – № 3. – Т. 71. – № 3. – С. 430–442.

Базы данных:

1. База данных по седиментационным характеристикам нанопорошковых полупроводниковых оксидных материалов. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024620087, 10.01.2024. Заявка от 26.12.2023. Бузько В.Ю., Иванов С.Н., Соколов М.Е., Якупов Р.П., Папежук М.В., Воробьев Д.Е.

Тезисы докладов на конференциях:

1. М.В. Папежук, С.Н. Иванов, В.А. Волынкин. Синтез, строение, свойства микрокристаллических гидроксиапатитов и композитных материалов на их основе // XX Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений». Сборник научных трудов. 2024. – Россия. Туапсе. – С. 151.

2. Е.М. Пилунова, М.В. Папежук, Е.С. Филимонов, А.Ю. Головкина Синтез микрокристаллического гидроксиапатита из биогенного сырья // XX Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений». Сборник научных трудов. 2024. – Россия. Туапсе. – С. 59.

3. Папежук М.В., Иванов С.Н., Волынкин В.А.. Использование полимерных добавок при синтезе гидроксиапатита // Третий международный симпозиум «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства». Тезисы докладов. 2024. – Россия. Санкт-Петербург. – С. 69–70.

4. Папежук М.В., Иванов С.Н., Волынкин В.А. Получение волокон методом электроформования с включением биологически активного $\text{Ca}_{9,9}\text{Zn}_{0,1}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ // VIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности 2024». Тезисы докладов. 2024. – Россия. Донецк. – С. 155.

5. Папежук М.В., Пилунова Е.М., Иванов С.Н., Якупов Р.П.. Синтез микрокристаллического гидроксиапатита и получение волокон методом электроформования на его основе // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Технические науки. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 192–196.

6. Папежук М.В., Иванов С.Н., Якупов Р.П., Пилунова Е.М. Получение микрокристаллического медьзамещенного гидроксиапатита // I Республиканская конференция с международным участием «Настоящие проблемы и тренды в открытии лекарств в современной фармацевтической индустрии». Тезисы докладов. 2023. – Ташкент. Узбекистан. – С. 2.1

7. Папежук М.В., Волынкин В.А., Панюшкин В.Т. Предиктивный анализ и расчет *in silico* параметров ADMET для 2-меркаптоникотиновой кислоты // I Республиканская конференция с международным участием «Настоящие проблемы и тренды в открытии лекарств в современной фармацевтической индустрии». Тезисы докладов. 2023. – Ташкент. Узбекистан. – С. 22.

8. Папежук М.В., Иванов С.Н., Якупов Р.П., Пилунова Е.М. Получение микрокристаллического цинкзамещенного гидроксиапатита // I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты», посвященная 120-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова. Тезисы докладов. 2023. – Россия. Казань. – С. 195.

9. Папежук М.В., Е.М. Пилунова, С.Н. Иванов, Е.С. Филимонов. Получение микрокристаллического стронцийзамещенного гидроксиапатита // VII Международная

конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2023). Тезисы докладов. 2023. – Россия. Екатеринбург-Пермь. – С. 304.

10. Папезжук М.В., А.С. Петлюк, Р.П. Якупов, В.А. Волынкин, В.Т. Панюшкин. Комплексные соединения 2-меркаптоникотиновой кислоты, моно-6-о-меркаптоникотиноил-β-циклодекстрина с некоторыми d- и f-элементами // XIX Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений». Сборник научных трудов. 2022. – Россия. Туапсе. – С.15.

11. Папезжук М.В. Расчет параметров ADMET для 2-меркаптоникотиновой кислоты // XIX Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективныи Свободный - 2023». Тезисы докладов. 2023. – С. 928–930.

12. Сидякин А.И., Папезжук М.В., Наталичева К.А., Гусев А.Н. Бактерицидная и фунгицидная активность производных и комплексов меркаптоникотиновой кислоты *in vitro* // XV Международная крымская конференция «Космос и биосфера». Тезисы докладов. 2023. – Россия. Симферополь. – С. 66–67.

13. Папезжук М.В., Волынкин В.А., Панюшкин В.Т. Функционализированные циклодекстрины как перспективные лиганды для комплексообразования с d-элементами // Научно-практическая конференция студентов и аспирантов «Химия в современном мире», посвященная 125-летию со дня рождения Н.Н. Семенова. Тезисы докладов. 2021. – Россия. Краснодар. – С. 67–68.

14. Papezhuk M.V., Chemodanova A.V., Volynkin V.A. Functionalized cyclodextrins for targeted drug transport // Russian conference on medicinal chemistry with international participation «MedChem». Conference abstracts. 2021. – Россия. Волгоград. – С. 502.

15. Папезжук М.В., Чемоданова А.В., Волынкин В.А., Панюшкин В.Т. Координационные соединения Cu(II) с моно-6-О-никотиноил-β-ЦД и моно-6-О-меркаптоникотиноил-β-ЦД // XXVIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Тезисы докладов. 2021. – Россия. Ольгинка. – С. 425.

16. Папезжук М.В., Чемоданова А.В., Волынкин В.А. Функционализированные β-циклодекстрины как перспективные лиганды XVI Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений». Сборник научных трудов. 2020. – Россия. Туапсе. – С. 318–319.

17. Папезжук М.В. Волынкин В.А. Исследование комплексных соединений функционализированных циклодекстринов с некоторыми d- и f-элементами // Химия: достижения и перспективы. Тезисы конференции. 2018. – Россия. Ростов-на-Дону. – С. 127–129.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность канд. хим. наук С.Н. Иванову за помощь в исследовании образцов и интерпретации результатов; док. хим. наук, профессору Букову Н.Н. за оказанное внимание к настоящей работе; НОЦ «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и ИЛ УНПК «Аналит» ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» на базе которых выполнялись экспериментальные измерения.