

На правах рукописи



Хайрутдинова Динара Рустамовна

**ФОРМИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ, ФАЗОВОГО СОСТАВА
И СВОЙСТВ БИОМАТЕРИАЛОВ В СИСТЕМЕ
ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТ – СУЛЬФАТ КАЛЬЦИЯ**

Специальность 05.17.11 – Технология силикатных и
тугоплавких
неметаллических материалов

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук

Научный руководитель: кандидат технических наук,
ведущий научный сотрудник ИМЕТ РАН
Смирнов Валерий Вячеславович

Официальные оппоненты: доктор технических наук,
старший научный сотрудник
ИФПМ СО РАН
Седельникова Мария Борисовна

кандидат технических наук,
старший научный сотрудник, доцент
ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова
Сафронова Татьяна Викторовна

Ведущая организация: Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт общей и неорганической
химии им. Н.С.Курнакова
Российской академии наук

Защита диссертации состоится 22 октября 2020 г. в часов на заседании специализированного совета Д 002.060.04 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук по адресу: (ИМЕТ РАН): 119334, г. Москва, Ленинский проспект, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институте металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук и на сайте ИМЕТ РАН: <http://www.imet.ac.ru/>.

Автореферат разослан « » сентября 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат геолога – минералогических наук
e-mail: ivitcheva@mail.ru

С.Н. Ивичева



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Современные концепции разработки материалов, предназначенных для замещения и восстановления поврежденных костных тканей, основаны, главным образом, на использовании фосфатов кальция (ФК), близких по составу к минеральной составляющей костной ткани. Материалы из ФК используют в виде керамических изделий, покрытий на металлических имплантатах или в виде цементных паст. В этом спектре кальций– фосфатные цементы (КФЦ) обладают широким рядом преимуществ. С технологической точки зрения, КФЦ способны заполнять костные дефекты практически любой конфигурации с плотным прилеганием к костной ткани; обеспечивают возможность формования имплантата при низких температурах, в том числе физиологических, т.е. *in situ* в месте дефекта, непосредственно в процессе хирургической операции; способствуют к переходу к малоинвазивным процедурам при возможности введения в инъекционной форме непосредственно в зону дефекта. КФЦ получают смешением кальций – фосфатных порошков с цементной жидкостью, в результате чего получают пластичную цементную массу, постепенно загустевающую и превращающуюся в прочное камневидное тело в процессах схватывания и твердения.

Основными задачами разработки цементных материалов для применения в остеопластической хирургии являются получение резорбируемой кальций – фосфатной фазы с прочностью, позволяющей имплантату выдерживать физиологические нагрузки, а также создание бимодальной пористой микроструктуры для обеспечения возможности неоваскуляризации и последующего образования новой костной ткани. В настоящее время на рынке присутствуют преимущественно КФЦ, у которых, в качестве основных биоактивных конечных фаз материала выступают: гидроксипатит (ГА), обладающий повышенной прочностью, и брушит, резорбируемый в организме. В качестве материала цементной композиции весьма перспективен трикальцийфосфат (ТКФ), благодаря повышенным прочностным характеристикам, по сравнению с брушитом и большей скоростью растворения, по сравнению с ГА.

Тенденции в решении указанных задач включают в себя создание композиционных цементных материалов с требуемыми для конкретных практических применений характеристиками, что является актуальной задачей. С одной стороны, введение

армирующих волокон или частиц в состав резорбируемой непрочной цементной матрицы позволяет повысить прочность в 2 – 3 раза. Эффект упрочнения зависит от состава и прочности армирующего компонента, его размера и количества при условии равномерного распределения в матрице. С другой стороны, введение в менее резорбируемую фазу более растворимого соединения кальция, в виде плотных частиц или пористых гранул, позволит увеличить скорость резорбции имплантата. Поиск такого компонента является актуальной проблемой в области создания цементных материалов с регулируемыми свойствами. В настоящей работе мы рассматриваем в качестве такого компонента биорезорбируемую фазу двуводного сульфата кальция ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), которая образуется из полуводного сульфата кальция ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) при смешивании с водой. Присутствие полуводного сульфата кальция (СКП) изменяет кинетику схватывания и твердения всей системы, содержащей фосфаты кальция, а, следовательно, и прочность получаемого цементного камня. Наличие гипса, как водорастворимой фазы, увеличит скорость резорбции имплантата. Варьирование формы резорбируемого компонента (порошок, плотные частицы или пористые гранулы) создаст различные условия образования пор, будет влиять на их форму и размеры. Такой подход формирования композиционных структур на основе кальцийфосфатных цементов, содержащих частицы разной формы сульфата кальция (порошок или гранулы), обладающих повышенной скоростью биорезорбции, является новым, ранее не изученным.

Целью работы является разработка и исследование новых композиционных биоматериалов на основе системы α -ТКФ – сульфат кальция (СК) с регулируемым составом, микроструктурой и свойствами, предназначенных для регенерации костной ткани.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. изучение формирования микроструктуры и свойств цементных композитов системы α -ТКФ – СКП, полученных прямым механическим смешением порошковых компонентов в широком диапазоне их соотношения;
2. создание и изучение цементных материалов, получаемых в результате анионного замещения в исходном порошке β -ТКФ фосфат – групп на сульфат – группы в широком диапазоне составов; исследование условий формирования цементных композиций на основе сульфат – замещенного β -ТКФ в широком диапазоне концентраций допанта;

3. получение и исследование композиционных цементов, содержащих гипсовые гранулы, обладающих селективной растворимостью фазовых составляющих и образующих поры *in vivo* в результате растворения гранул в жидкостях организма; установление эффекта введения гранул сульфата кальция на структурные характеристики α -ТКФ цементов и исследование процессов растворения композитов;

4. исследование биологических свойств полученных композиционных материалов *in vitro* и *in vivo*.

Научная новизна полученных результатов заключается в следующем:

1. выявлено влияние соотношения концентраций компонентов системы α -ТКФ – СКП на фазовый состав, микроструктуру, прочность при сжатии, растворимость и биологические (цитотоксичность, биосовместимость в экспериментах *in vivo*) свойства цементов, получаемых на их основе;

2. впервые установлены особенности формирования поровой микроструктуры цементных материалов и их свойств (фазовый состав, растворимость, время схватывания, прочность) на основе системы α -ТКФ – СКП, содержащих добавки карбонатов калия и натрия;

3. впервые проведён смешанно – анионный синтез β -ТКФ, конечным продуктом которого являются соединения $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_{(2-0,02x)}(\text{SO}_4)_{0,03x}$ (при содержании сульфат – групп: $x=1, 5, 10, 20$), выявлено, что для β -ТКФ – замещенных материалов при температуре термообработки 900 °С введение сульфат – групп в большом количестве (20 мол.% замещения) приводит к образованию апатитовой структуры. Такая же тенденция наблюдается при повышении температуры термической обработки до 1200°С, где для материалов с замещением 10 и 20 мол.% основной фазой является апатит, количество которого возрастает с увеличением содержания замещающего аниона;

4. исследовано влияние количества гипсовых гранул в количестве 25 – 50 масс.%, вводимых в цементы на основе α -ТКФ, на микроструктуру и свойства цементных материалов; впервые установлены особенности эволюции микроструктуры, фазового и химического состава композиционных цементов в процессе растворения.

Практическая значимость работы состоит в следующем:

1. внесён вклад в технологию цементных материалов системы α -ТКФ – СК. Изготовлена лабораторная опытная партия цементов, доклинические испытания которых в медицинском учреждении

продемонстрировало высокую биологическую совместимость и перспективность применения в клинической практике, в частности, для восстановления костной ткани постоперационных онкологических пациентов;

2. разработаны костные биоцементы на основе α -ТКФ, армированные гранулами СК. Использование таких цементов непосредственно *in vivo* в организме вследствие растворения гранул СК позволит создать поры в заданном количестве и заданного размера, что является необходимым для восстановления костной ткани.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Результаты исследования формирования фазового состава, микроструктуры, механической прочности, времени схватывания, растворимости плотных и пористых композиционных материалов на основе системы α -ТКФ – СКП, полученных прямым механическим смешением в широком диапазоне составов.

2. Выявленные особенности формирования фазового состава сульфат– замещенного β -ТКФ, в зависимости от степени замещения фосфат – групп на сульфат – группы и температуры термической обработки.

3. Формирования фазового состава, микроструктуры, механической прочности, времени схватывания цементных материалов на основе сульфат – замещенного β -ТКФ в зависимости от степени замещения.

4. Взаимосвязь между физико – химическими свойствами (механическая прочность, время схватывания) цементов, содержащих гранулы СК, и количества вводимых гранул, а также эволюцию формирования микроструктуры в процессе деградации цементных материалов в жидкости, моделирующей внеклеточную жидкость организма.

5. Результаты исследования влияния составов и свойств полученных цементных материалов на их биологические свойства (цитотоксичность и биосовместимость).

Апробация результатов работы. Материалы диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: Всероссийское совещание «Биоматериалы в медицине», Москва, 2015; XVII Международная научно – практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени профессора Л.П. Кулёва, Томск, 2016; Молодежный научный форум с международным участием «Новые материалы», Сочи, 2016; Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико – химия и технология неорганических материалов», Москва, 2016, 2017, 2018,

2019; VI Всероссийская конференция по наноматериалам с элементами научной школы для молодежи «Нано 2016», Москва, 2016; Междисциплинарный молодежный научный форум с международным участием «Новые материалы», Москва, 2017, 2018; VI научной молодежной школы – конференции: Химия, физика, биология: пути интеграции, Москва, 2018; Юбилейные Ломоносовские чтения, Москва, 2019; IX конференция молодых ученых по общей и неорганической химии, Москва, 2019.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук.

Представленные в работе результаты являются частью исследований, проведенных при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15 – 03 – 01729 «Создание новых костных цементов на основе фосфатов и сульфатов кальция с селективной резорбируемостью для инженерии костной ткани: влияние физиологически важных катионных замещений на формирование микроструктуры и свойств», гранта РФФИ 18 – 03 – 00429 «Создание кальцийфосфатных композиционных костных цементов, содержащих гранулы сульфата кальция: влияние состава, размера, пористости гранул на фазовый состав, микроструктуру, механические и биологические свойства цементов», гранта РФФИ № 16 – 13 – 00123 «Композиционные биокерамические конструкции на основе катионных и анионных замещенных форм фосфатов кальция с заданными свойствами для восстановления костных тканей» и Соглашения № 11655ГУ/2017 для финансирования НИР по теме «Разработка кальцийфосфатных костных цементов на основе системы дикальцийфосфат дигидрат – сульфат кальция» победителя конкурса «Участник молодежного научно– инновационного конкурса» («УМНИК»).

Личный вклад автора и научные публикации. Автор принимала непосредственное участие в разработке методик и проведении экспериментов, в обработке полученных экспериментальных данных, обсуждении результатов и их оформлении в виде научных публикаций и отчетов.

Автор самостоятельно проводила синтезы исходных порошковых компонентов и цементных материалов.

Автор самостоятельно проводила исследования микроструктуры на растровом электронном микроскопе Tescan VEGA II (Чехия) и энергодисперсионный анализ на установке INCA Energy 300

(Великобритания), а также ИК – Фурье спектроскопию на установке Nikolet Avatar 330 (Великобритания).

По результатам проведенных научных исследований опубликовано 20 работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК, рецензируемых в базах РИНЦ, Web of Science и Scopus, 13 тезисов докладов и получен 1 патент РФ на изобретение.

Достоверность полученных результатов работы. Все результаты работы получены и исследованы с применением современных методов и приборов, проведено сопоставление с данными мировых исследований в области создания материалов для восстановления и регенерации костной ткани с применением статистических методов обработки результатов.

Структура и объем работы Диссертация состоит из введения, 6 глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 100 наименований. Диссертация содержит 121 страницу, в том числе 17 таблиц и 49 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

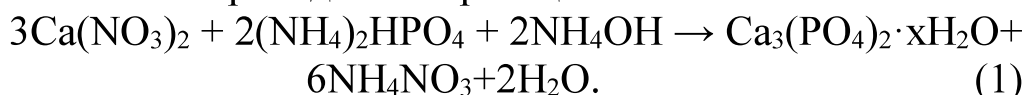
Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость результатов работы.

В первой главе представлен аналитический обзор литературы, состоящий из шести разделов, посвященный цементным материалам на основе фосфатов и сульфатов кальция, которые могут применяться в реконструктивно– восстановительной медицине. Описана история получения первых цементных материалов, основные требования к ним и применение. Рассмотрены основные типы КФЦ (апатитовые и брушитовые), способы их получения и основные свойства. Приведены основные формы СК: СК – дигидрат, СК – полугидрат и СК – ангидрит, описана схема перехода из одной формы в другую за счет гидратации. Рассмотрены две основные модификации полугидрата СК: альфа – и бета – формы, их свойства и способы получения. Особое внимание уделено результатам биологических исследований применения имплантатов из СК в медицине. Рассмотрены композиционные материалы на основе ТКФ – СК и их биологические свойства. В обзоре литературе представлены данные о влиянии СК на физико – химические свойства ТКФ. На основании данных литературного обзора сформулированы цели и задачи исследования.

Во второй главе приведены сведения по исходным реагентам и синтезу материалов в системе α -ТКФ – СК. Описаны технологии синтеза методом осаждения солей исходных реагентов – аморфного

фосфата кальция (АКФ) и α -ТКФ, замещенных β -ТКФ порошковых материалов, а также синтез композиционных порошковых материалов методом прямого механического смешения компонентов. Представлены методы получения гранул из СК. Описана методика проведения рентгенофазового анализа (РФА), ИК – Фурье спектроскопии, растровой электронной микроскопии (РЭМ) и энерго – дисперсионного анализа (ЭДА), а также биологических испытаний *in vitro* и *in vivo*. Представлены методы определения механической прочности, пористости, времени схватывания и растворимости цементных материалов.

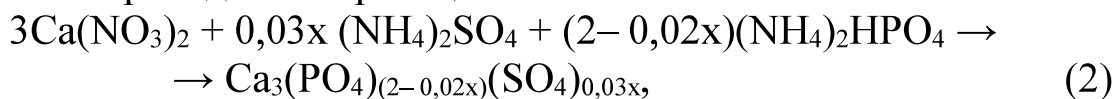
В качестве исходных компонентов для синтеза α -ТКФ и АКФ использовали соли нитрата кальция ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) марки «хч» и фосфата аммония ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) марки «хч». В стеклянный реактор с водным раствором нитрата кальция при постоянном перемешивании по капельно добавляли водный раствор фосфата аммония при $\text{pH} = 6,9 - 7,4$. Синтез АКФ проводили по реакции:



Для перехода АКФ в высокотемпературный α -ТКФ проводили термообработку при температуре 1380°C в течение 2 часов.

Для получения композиционных порошковых материалов систем АКФ – СК ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), АКФ – СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) и α -ТКФ – СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) использовали АКФ, α -ТКФ и коммерческий полуводный СК - СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) марки Elite Rock. Синтез проводили методом прямого механического смешения компонентов в среде диметилкетона в количестве 20, 40, 60 и 80 масс. % СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) (материалы составов 100/0, 80/20, 60/40, 40/60, 20/80, 0/100 (АКФ) α -ТКФ/СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$)).

Для получения сульфат – замещенных β -ТКФ порошковых материалов использовали соли нитрата кальция ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) марки «хч», фосфата аммония ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) марки «хч», а также сульфата аммония ($(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$) марки «хч». В стеклянный реактор с водным раствором нитрата кальция при постоянном перемешивании по капельно добавляли смешанные водные растворы фосфата и сульфата аммония при $\text{pH} = 6,9 - 7,4$. Синтез со степенями замещения фосфат – групп на сульфат – группы со степенями замещения 1, 5, 10 и 20 мол.% проводили по реакции:



где $x = 1, 5, 10$ и 20 .

Для получения гранул использовали коммерческий СК марки Elite Model. Гранулы синтезировали двумя способами: методом

несмешивающихся жидкостей и механическим методом. Метод несмешивающихся жидкостей оказался трудоемким, выход пригодного для использования продукта получался недостаточным. Механический способ приготовления гранул заключался в приготовлении цементного раствора смешением порошка и дистиллированной воды в соотношении 5 : 2, и последующем измельчении застывшего цементного камня в яшмовой ступке.

Для синтеза цементных материалов серии 1 (исходные порошки системы АКФ – СКП) в качестве цементной жидкости использовали дистиллированную воду, серии 2 (исходные порошки системы АКФ – СКП) и серии 3 (исходные порошки системы α -ТКФ – СКП) брали 67 % раствор соли фосфата магния ($Mg_2(H_2PO_4)_2 \cdot 4H_2O$) марки «хч». В качестве вспомогательных реагентов для порообразования использовали соли карбоната натрия (Na_2CO_3) и карбоната калия (K_2CO_3) марки «хч», а также гидроксид калия (KOH) марки «хч» для поддержания нейтрального pH. Для синтеза замещенных цементных материалов использовали порошки с содержанием 0, 1, 5, 10 и 20 мол.% сульфат – аниона и 67 % раствор соли фосфата магния. Для синтеза цементов, содержащих гранулы, использовали порошок α – ТКФ и гранулы СК ($CaSO_4 \cdot 2H_2O$) в количестве 25 и 50 масс.% размером 100 – 200 и 300 – 470 мкм.

РФА проводили на дифрактометрах “SHIMADZU – 6000” и “Дифрей” в режиме отражения с использованием $CuK\alpha$ (“SHIMADZU – 6000”) или $CrK\alpha$ (“Дифрей”). Для качественного фазового анализа использовали данные картотеки JSPDS. ИК – спектроскопию проводили на установке Nikolet Avatar 330 с использованием порошка KBr. РЭМ исследования материалов проводили при помощи электронного микроскопа Tescan VEGA II, ЭДА проводили на установке INCA Energy 300. Механические испытания образцов проводили на универсальной испытательной машине Instron 558. Время схватывания цементных материалов определяли на приборе Вика (стандарт ISO 1566). Исследование кинетики деградации проводили в изотоническом растворе (физиологический раствор 0,9 % NaCl) по изменению массы образцов (точность взвешивания 0,0001 г). Потери массы определяли по формуле:

$$\text{Потери, \%} = (m_n - m_k) / m_n * 100, \quad (3)$$

где m_n – начальная масса образца, m_k – масса образца после выдержки в физрастворе.

Пористость цементных материалов измеряли по геометрическим размерам. Для этого получали плотный образец с помощью прессования при удельном давлении 200 МПа, который

впоследствии принимали за эталон. Плотность эталона и цементных образцов рассчитывали по формуле:

$$\rho = 4m/\pi d^2 h, \quad (4)$$

где m – масса образца, d – диаметр, h – высота.

Пористость рассчитывали по формуле:

$$П = (\rho_э - \rho_о)/\rho_э * 100, \quad (5)$$

где $\rho_э$ – плотность эталона, $\rho_о$ – плотность цементного образца.

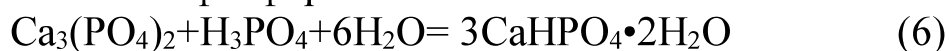
Эксперименты *in vitro* и *in vivo* выполнены в ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Эксперимент *in vitro* проводили на перевивной клеточной линии остеосаркомы человека MG – 63 (Российская коллекция клеточных культур позвоночных, Институт цитологии РАН, Санкт – Петербург) методом МТТ – теста, эксперимент *in vivo* проводили с помощью подкожной имплантации гранул, а также с помощью закладки гранул в искусственно созданный костный дефект, половозрелым крысам – самцам линии Wistar.

В третьей главе представлены результаты исследования плотных и пористых цементных материалов, полученных методом прямого механического смешения порошков системы АКФ – СКП и α -ТКФ – СКП.

В **разделе 3.1** проведено исследование влияния состава цементной жидкости и температуры термообработки порошковых материалов на свойства цементных материалов системы ФК – СК. По данным РФА, цементы серии 1 состояли из двухводного СК ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) и АКФ, в которых соотношение фаз пропорционально изменялось в соответствии исходному составу (рис. 1а). Взаимодействие чистого АКФ с дистиллированной водой не наблюдалось. Формирование цементного камня происходило только за счет перехода полуводного СК в двухводный с постепенным загустеванием цементного раствора.

Цементы серии 2 состояли из смеси полуводного СК и брушита. Схватывание проходило при взаимодействии между ФК и кислой фосфат – магниевой цементной жидкостью. У цементов серии 3 с содержанием СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) до 40 масс.%, наблюдалось присутствие α -ТКФ, СКП, а также брушита (рис. 1б).

Исходя из анализа дифрактограмм цементов, можно предположить, что брушит формируется в результате взаимодействия α -ТКФ с фосфорной кислотой:



Поскольку на дифрактограммах не удаётся обнаружить фазу, обогащённую магнием, можно предположить, что в результате взаимодействия α -ТКФ и фосфата магния в условиях

рассматриваемой цементной системы (pH~5-6) формируется аморфизированная фаза, схему образования которой можно обобщённо представить уравнением (7):

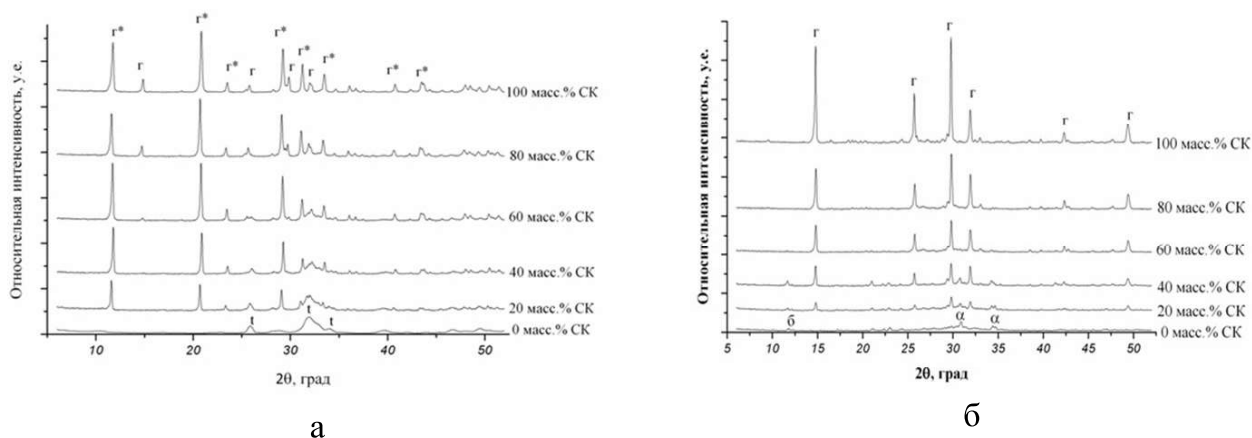
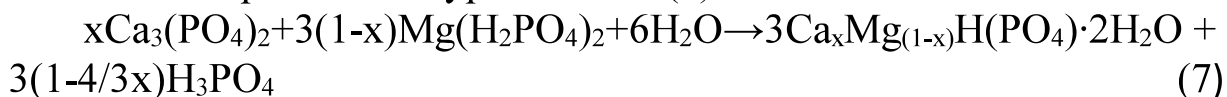


Рис. 1. Дифрактограммы цементов а – серия 1 системы АКФ – СКП, б – серия 3 системы α-ТКФ – СКП, где α – α– ТКФ, Γ – СКП полуводный ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$), t – $\text{TKF} \cdot n\text{H}_2\text{O}$, Γ* – СК двуводный ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

В цементах серии 1 вяжущими свойствами обладали материалы, имеющие в составе СК ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Время схватывания варьировалось в диапазоне от 5 до 8 мин. У материалов серии 2 по мере роста содержания СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) время схватывания увеличивалось с 6 до 11 мин. У цементов серии 3 время схватывания варьировалось в интервале 5 – 9 мин.

Механические испытания показали, что у цементов серии 1 прочность при сжатии возрастала с увеличением содержания СК ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (рис. 2а). У цементов серии 2 зависимость прочности от содержания СКП немонотонная, с максимумом при 20 масс.% гипса (рис. 2б).

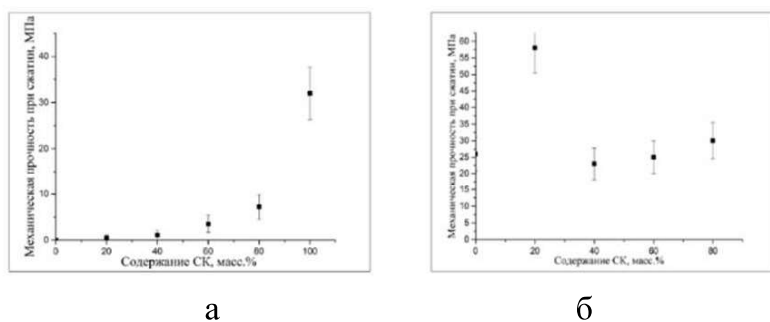
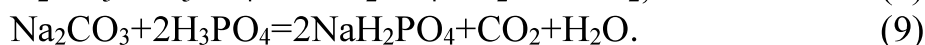
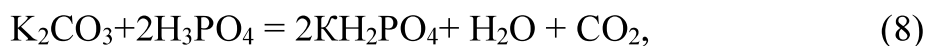


Рис. 2. Влияние состава цементных материалов на механическую прочность а – серии 1, б – серии 2

содержащего СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) в количестве 20 масс. %, можно объяснить тем, что СКП в таком количестве выступал в качестве упрочняющей добавки. Наиболее прочным материалом являлся цемент, содержавший 80АКФ/20СКП, его прочность составляла 58 ± 3 МПа.

С увеличением содержания СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$), микроструктура становилась рыхлой, несвязанной, поэтому механическая прочность снижалась. По своим механическим характеристикам цементные материалы серии 3 были близки к цементам серии 2. Наибольшую прочность имели материалы с 20 % содержанием СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) – 43 ± 2 МПа при сжатии.

Раздел 3.2 посвящен исследованию влияния порообразующих добавок на свойства цементных материалов системы α -ТКФ – СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$). На данном этапе работы получали пористые цементные материалы системы α -ТКФ – СКП с использованием порообразующих добавок карбонат калия (КК) и карбонат натрия (НК). Пористость цементных материалов достигалась за счет выделения углекислого газа в процессе схватывания цементного раствора с последующим твердением и образованием цементного камня по реакциям:



По данным РФА, основными фазами всех цементных материалов были брусит, полуводный СК и АКФ.

Для материалов 1д и 2д, в состав которых входил K_2CO_3 , время схватывания составляло 12 – 14 мин., в отличие от цементов 3д и 4д, где время схватывания составляло всего 2 – 4 мин. (табл. 1).

Табл. 1. Составы и свойства пористых цементных материалов

№ образ – ца	Содержание СК, масс. %	Добавка	Время схватывания, мин	Плотность, г/см ³	Пористость, %	Механическая прочность, МПа
1д	20	КК	13 – 14	1,8	11	$24,5 \pm 3$
2д	80	КК	12 – 13	1,78	12	$15,6 \pm 3$
3д	20	КН	3 – 4	1,4	31	4 ± 1
4д	80	КН	2 – 3	1,3	38	2 ± 1

У цементов с добавкой Na_2CO_3 за счет быстрого времени схватывания углекислый газ не успевал полностью выделиться во время протекания химической реакции и оставался «замурованным» в цементном камне, в результате чего внутри цемента образовалась поровая структура (пористость 31 – 38 %). В случае с добавкой K_2CO_3 химическая реакция между компонентами проходила умеренно, все компоненты успевали провзаимодействовать между собой. Пористость таких материалов составляла 11 – 12 %. При этом механическая прочность материалов с добавкой K_2CO_3 была почти в 7 раз выше, чем у цементов с добавкой Na_2CO_3 и составляла $15,6 – 24,5 \pm 3$ МПа (табл.1).

Цементы, содержавшие добавку Na_2CO_3 , демонстрировали структуру, содержащую более крупные поры (до 250 – 900 мкм) по сравнению с цементами, содержащими добавку K_2CO_3 (размер пор 70 – 170 мкм).

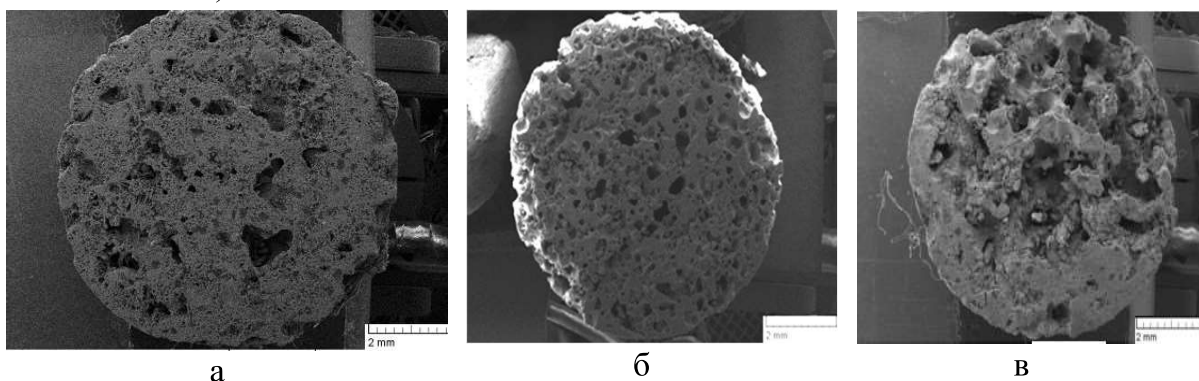


Рис. 3. Микроструктура деградации пористых образца, составом 80 α -ТКФ\20СКП, где а – 0 сутки, б – 7 сутки, в – 56 сутки выдержки в физ. растворе

Исследование растворимости проводили в физиологическом растворе в течение 0, 7, 14, 28 и 56 суток. С увеличением времени выдержки в физиологическом растворе, массовые потери цементных материалов увеличивались. Для материалов с большим содержанием СКП растворение шло более интенсивно. У материала 3д с составом 80ТКФ/20СКП и добавкой Na_2CO_3 , на 7 сутки размер пор составлял 250 – 500 мкм, массовые потери – 26 %. К концу эксперимента материалы теряли в весе до 40 – 45 % и начинали разрушаться (рис. 3).

Согласно данным ЭДА, для образца 1д, состава 80 α -ТКФ\20СКП с добавкой K_2CO_3 , в начале эксперимента на 0 сутки регистрировался элемент серы – сиреневый спектр (рис. 4а). Распределение его по всей площади образца было равномерное.

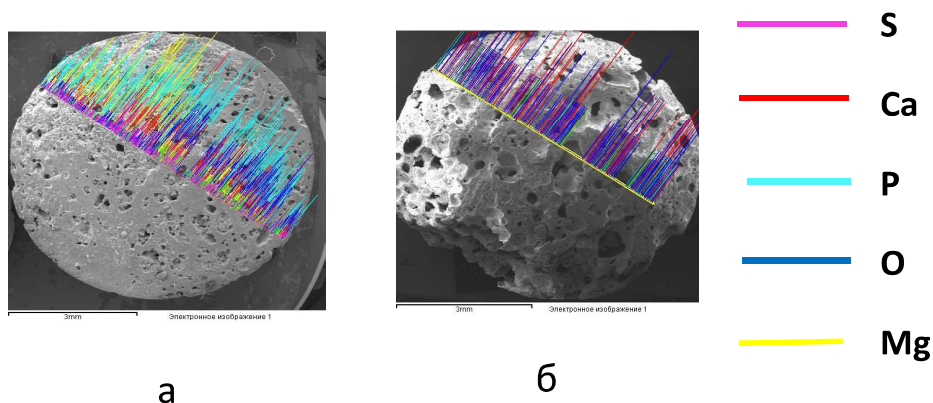


Рис. 8 – Распределение элементов по площади шлифа образца α -ТКФ, содержавшего 25 масс. % гранул размером 100 – 200 мкм на а – 0 сутки, б – 30 сутки эксперимента, где сиреневый спектр – сера, красный – кальций, бирюзовый – фосфор, синий – кислород, желтый - магний.

В конце эксперимента на 56 сутки элемент серы не наблюдался, массовые потери составляли 48 %, что подтверждает о полное растворение СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) (рис. 4б).

Таким образом образцы, содержащие добавку K_2CO_3 , состава 20СКП80 α -ТКФ имели высокую прочность – до 25 ± 3 МПа и массовые потери составляли 48 %, при этом их пористость была всего 11 – 12 %, размер пор до 100 мкм. Видимо, такая потеря в весе свидетельствовала о наличии наноразмерных пор, которые были равномерно распределены по всему объему образца и обеспечивали растворение основных компонентов. При этом, наибольшую пористость имели материалы с добавкой Na_2CO_3 с составом 80СКП20 α -ТКФ – 38 %. Массовые потери к концу эксперимента составляли 45 %, размер пор составлял до 900 мкм.

В четвертой главе описаны результаты исследования материалов, полученных методом анионного замещения в β -ТКФ фосфат – групп на сульфат – группы.

В разделе 4.1 приводятся результаты исследования β -ТКФ замещенных порошковых материалов. По результатам РФА, для материалов, прокаленных при 900 °С, основной фазой являлся β -ТКФ. Для чистого β -ТКФ наблюдалось присутствие фазы пирофосфата кальция ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$). При увеличении степени замещения фосфат– групп на сульфат – группы $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ исчезал. Для состава, содержащего 20 мол.% сульфат – аниона, наблюдалось образование 2– й фазы – ГА. Такое фазообразование нетипично для β -ТКФ, по-видимому, введение сульфат – аниона способствовало перекристаллизации β -ТКФ в апатитовую структуру. При повышении температуры термообработки до 1200 °С, начиная с небольших концентраций (0 мол.%, 5 мол.% сульфат – аниона), наблюдалось образование α -ТКФ (рис. 5а). Для материалов с 10 и 20 мол.% сульфат – аниона не происходил переход фазы β -ТКФ в α -ТКФ, при этом появлялась вторая фаза – ГА, количество которой возрастало с увеличением содержания сульфат – аниона.

Расчеты параметров кристаллической решетки показали, что при увеличении содержания сульфат - анионов в β -ТКФ наблюдается увеличение параметра a - с 10,43 до 10,45 Å, параметра c – с 37,349 до 37,409 Å и объема ячейки с 3521 Å³ до 3538 Å³, что можно объяснить усилением искажения кристаллической решетки по мере увеличения количества сульфат – групп. Это предполагает образование твердого раствора замещения за счет близости ионных радиусов сульфат – групп (2,95 Å) и фосфат – групп (3 Å).

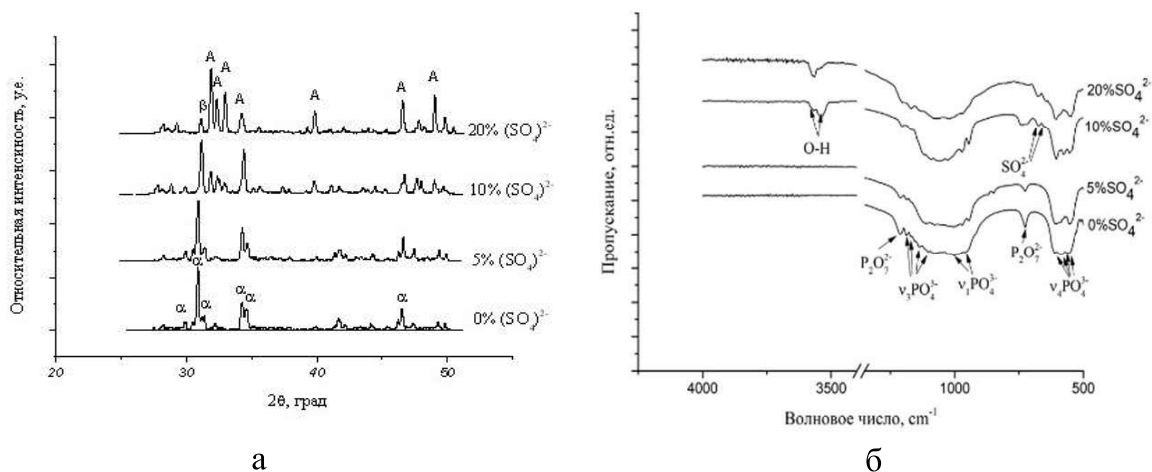


Рис. 5 Дифрактограммы (а) и ИК – спектры (б) сульфат – замещенного – β -ТКФ, прокаленного при 1200 °С, где β – β -ТКФ, А – ГА, α – α -ТКФ.

Анализ микроструктуры после термообработки при температуре 900 °С показал, что для β -ТКФ частицы были округлые, размером от 500 нм до 1 мкм, а для материала, содержащего 20 мол.% сульфат – групп, частицы представляли собой пластинки размером от 1 до 7 мкм. При термообработке при 1200 °С с увеличением степени замещения на округлых частицах β -ТКФ начинали расти небольшие призматические кристаллы размером от 5 до 10 мкм. При 20 мол.% сульфат – аниона частицы вытягивались в тонкие иголки размером 3 до 9 мкм.

Исследование ИК – спектроскопии порошков, прокаленных при 900 °С, показало, что после синтеза и термообработки наблюдались полосы поглощения PO_4^{3-} , соответствующие модам ν_4 при 550 – 610 cm^{-1} , ν_1 при 946 – 974 cm^{-1} и ν_3 при 1100 – 1169 cm^{-1} . Для чистого ТКФ наблюдалась полоса поглощения, принадлежащая $\text{P}_2\text{O}_7^{2-}$ при 722 и 1212 cm^{-1} . С введением сульфат – аниона, $\text{P}_2\text{O}_7^{2-}$ исчезал. Также с увеличением степени замещения до 20 мол.% появлялись полосы поглощения, принадлежащие сульфат – группам при 640 и 688 cm^{-1} .

После термообработки при 900 °С, полосы поглощения сульфат – групп появлялись при 20 мол.% замещении, а после 1200 °С – уже при 10 мол.% замещения (рис. 5б). Особый интерес представляло собой образование полос поглощения, соответствующих OH^- – группам – 3573 cm^{-1} . Так, для материалов, прокаленных на 900 °С, OH^- – группы появлялись при 20 мол.% замещении, а для материалов, прокаленных на 1200 °С, при 10 мол.% замещении.

В разделе 4.2 приводятся результаты исследований цементных материалов, полученных из β -ТКФ замещенных порошковых материалов. По данным РФА, составы до 10 мол.% замещения состояли из фаз брушита и АКФ (рис. 6). Все фазы имели низкую степень закристаллизованности.

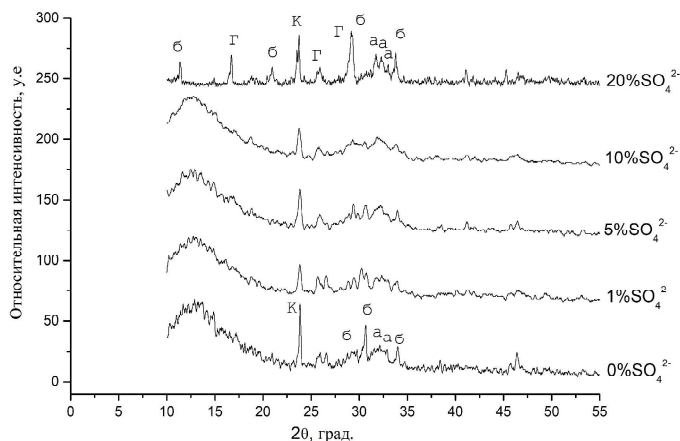
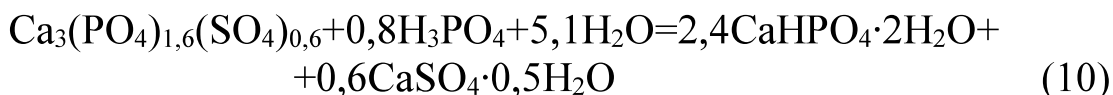


Рис. 6. Дифрактограммы цементных материалов, содержащих сульфат – анион, где а – АКФ, б – брушит, к – фосфат калия, г – полуводный СК ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$)



В цементах, содержавших 20 мол.% сульфат – аниона, появлялась фаза полуводного СК. Во всех цементах также наблюдался пик, соответствующий кислой соли фосфата калия.

Время схватывания увеличивалось с 5 мин. для β -ТКФ до 11 мин. для цемента с 10 мол.% содержания сульфат – аниона. Для цементов с 20 мол. % сульфат – аниона время схватывания резко сокращалось до 4 мин. Это связано с образованием СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$). Часть свободной воды (жидкой фазы) переходило в химически связанную воду кристаллогидрата с соответствующим повышением вязкости раствора и последующим твердением.

Исследования механической прочности при сжатии показало, что с увеличением степени замещения, прочность цементов снижалась с 32 ± 2 МПа до прочности менее 1 МПа. Это связано с образованием СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$), который, выступал как инертный наполнитель, за счет чего формировалась плохо связанная структура материалов.

Анализ микроструктуры методом РЭМ показал, что для 5 мол.% сульфат – аниона структура мелкозернистая, с плотным срастанием частиц между собой. Размер частиц составлял 1 – 5 мкм. Цементы с 20 мол.% замещением сульфат – аниона характеризовались неплотным каркасом, при этом присутствовали отдельно лежащие крупные частицы СКП ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) пластинчатой формы размером 4 – 10 мкм.

По-видимому, в аморфную фазу входит магний и кальций, в форме смешанных фосфатов – сульфатов. Формирование брушита и полуводного гипса в результате взаимодействия исходных компонентов может происходить в результате следующей реакции:

Из полученных данных выявлено влияние сульфат – групп на структуру β -ТКФ. Так, при высоких содержании сульфат – аниона (10 и 20 мол.%) при термообработке при 900 – 1200 °С происходил частичный переход структуры сульфат – замещенного β -ТКФ в ГА. Цементные материалы с 20 мол.% сульфат – аниона состояли из смеси фаз ($\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$), брушита и АКФ.

В пятой главе описаны результаты исследований цементных материалов, содержащих гранулы из СК ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

Раздел 5.1 посвящен исследованиям цементных материалов на основе α -ТКФ, содержавших гранулы СК ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Схема образования цементной пасты на основе α -ТКФ происходила согласно уравнениям (6) и (7), затем, при непрерывном перемешивании, в полученную цементную массу вводили гранулы гипса. В ходе эксперимента установлено, что при введении гранул размером 100 – 200 и 300 – 470 мкм в цементную пасту в количестве более 50 масс.% взаимодействия между компонентами не происходило, и цементы рассыпались. Площадь контакта между гранулами превосходила площадь контакта между гранулами и матрицей.

Исследования времени схватывания, показали, что для цементов, содержавших 25 масс.% гранул время схватывания составляло 17 – 19 мин., а при увеличении количества гранул до 50 масс.% – 6 – 8 мин. Затворение цемента происходило быстрее, потому что часть цементной жидкости попадала в поры гранул.

По данным РФА установлено, что основными фазами для всех цементных материалов являлись АКФ, брушит, α -ТКФ и двухводный СК. Особых различий по фазовому составу в материалах,

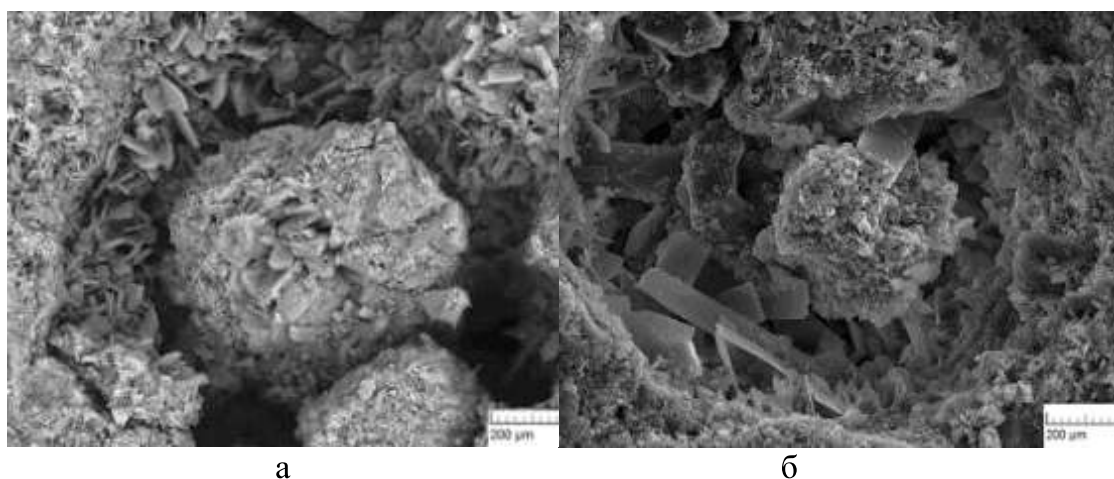


Рис. 7 – Процесс растворения гранул СК образца, содержащего 50 масс.% гранул размером 300– 470 мкм в физиологическом растворе, где а – 3 сутки выдержки, б – 14 сутки

содержавших гранулы различного количества и размера, не наблюдалось.

Механические испытания при сжатии показали, что наиболее высокую прочность имели цементы, содержавшие гранулы размером 100 – 200 мкм ($28 - 30 \pm 2$ МПа). При введении гранул размером 300 – 470 мкм, в связи с увеличением площади контакта между гранулами, значение прочности снижалось до $15 - 22 \pm 1$ МПа.

Для проведения исследований растворимости цементные материалы помещали в физиологический раствор 0,9% NaCl на 0, 3, 7, 14 и 30 суток. Установлено, что с увеличением времени выдержки в физиологическом растворе, массовые потери увеличивались для всех цементных образцов. При этом, для цементных материалов, содержавших 25 и 50 масс.% гранул размером 300 – 470 мкм, основные массовые потери происходили уже в первые 7 суток эксперимента (происходит растворение СК ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)), и образцы теряли до 29 % своего веса. Дальнейшее изменение массы происходило в меньшей степени, что говорило об окончании процесса растворения гранул и начале растворения матрицы.

Анализ микроструктуры методом РЭМ показал, что происходило поэтапное растворение гранул с образованием пор по всему объему образца в заданном размере и количестве. Размер пор варьировался от 200 до 500 мкм, при этом поры были равномерно распределены по всей площади образца. При этом, размер гранул после 3 суток выдержки в физиологическом растворе составлял 250 – 300 мкм, после 7 суток около 200 мкм, а после 14 суток менее 100 мкм (рис. 7). На рис. 7б показана частично растворенная гранула, которая находилась посередине полого пространства, что говорит о начале процесса деградации гранул с периферийной области.

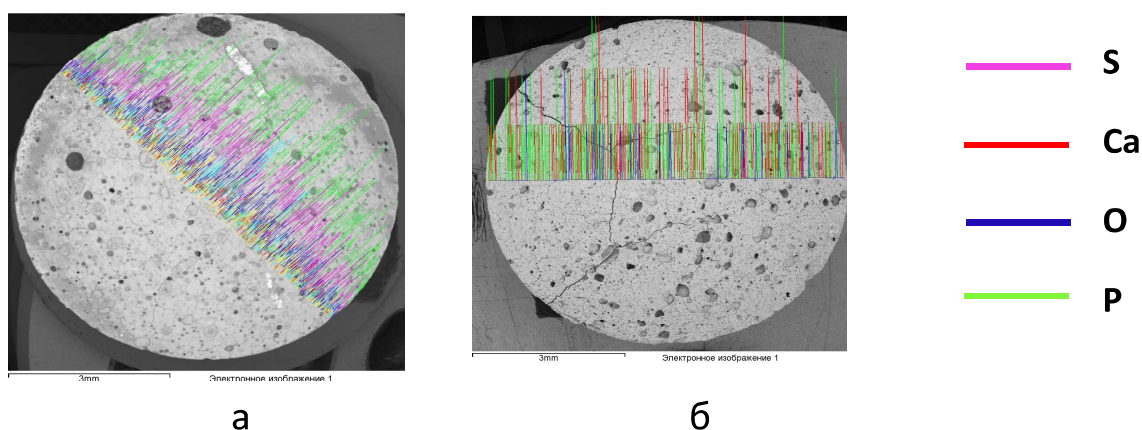


Рис. 8 – Распределение элементов по площади шлифа образца, содержавшего 25 масс.% гранул размером 100 – 200 мкм на а – 0 сутки, б – 30 суток эксперимента, где сиреневый спектр – сера, красный – кальций, зеленый – фосфор, синий – кислород.

ЭДА показал, что элемент серы в начале эксперимента был равномерно распределен по всей площади шлифа образца (рис. 8а). В конце эксперимента после 30 суток наличие сиреневого спектра, принадлежащего элементу серы, не наблюдалось, что говорило о его отсутствии в цементе (рис. 8б). По приведенным данным сделан вывод, что происходило полное растворение гранул по всему объему образца.

Таким образом установлено, что при растворении гранул СК ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) в цементной матрице α -ТКФ формируется поровая структура с заданным количеством и размером пор. Наиболее прочными являются цементы, содержащие гранулы размером 100 – 200 мкм.

В шестой главе описаны результаты биологических испытаний *in vitro* и *in vivo*.

Результаты исследований *in vitro* цементных образцов, содержащих гранулы СК ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) в количестве 25 или 50 масс.%, показали отсутствие цитотоксичности в отношении тест – культуры клеточной линии остеосаркомы MG – 63. При исследовании матричных свойств во всех образцах клетки начали достаточно активно заселять поверхность цементных материалов, при этом скорость клеточной экспансии на опытных образцах не отличалась от контроля.

Цементные материалы со степенью замещения 0, 10 и 20 мол.% сульфат – аниона проявили умеренную цитотоксичность, что подтверждает культивирование клеток MG – 63 на опытных образцах материалов. Показано, что как в контроле, так и в опыте популяция клеток в динамике наблюдения равномерно нарастала, но при увеличении содержания сульфат – аниона с 10 до 20 мол.% популяция клеток остеосаркомы достоверно снижалась.

Исследования термообработанных при 1200 °С β -ТКФ материалов со степенью замещения 0, 5 и 20 мол.% сульфат – аниона показали отсутствие цитотоксичности для тест – культуры MG – 63. При увеличении содержания сульфат – аниона с 5 до 20 мол.% популяция клеток остеосаркомы достоверно снижалась, что демонстрирует выраженные матричные свойства для 5 мол. % замещения и умеренные для 20 мол.% замещения.

Таким образом, все разработанные составы продемонстрировали цитосовместимость.

Для испытаний *in vivo* были отобраны β -ТКФ материалы со степенью замещения 0, 5 и 10 мол.% сульфат – групп.

В месте имплантации гранул β -ТКФ элементы воспаления отсутствовали. Биорезорбция гранул β -ТКФ была наиболее выражена через 5 месяцев после операции. Полученные результаты свидетельствовали о биосовместимости гранул и умеренной скорости их биодеградации.

Для образцов с 5 мол.% сульфат – аниона элементов воспаления в зоне имплантации обнаружено не было. На всех сроках после операции была отмечена активная биодеградация гранул и формирование на их месте мелкоячеистой структуры. Через 3 месяца после операции была отмечена активная васкуляризация гранул по всему объему и в соединительной ткани между гранулами. Увеличение доли сульфат – аниона до 10 мол.% не изменило реакции окружающих тканей на имплантат: на всех сроках эксперимента наблюдалось отсутствие реакции воспаления, формирование многослойной, рыхлой соединительнотканной капсулы, плотно прилегающей к материалу, пространство между гранулами также было заполнено соединительной тканью с кровеносными сосудами разного диаметра (рис. 9).

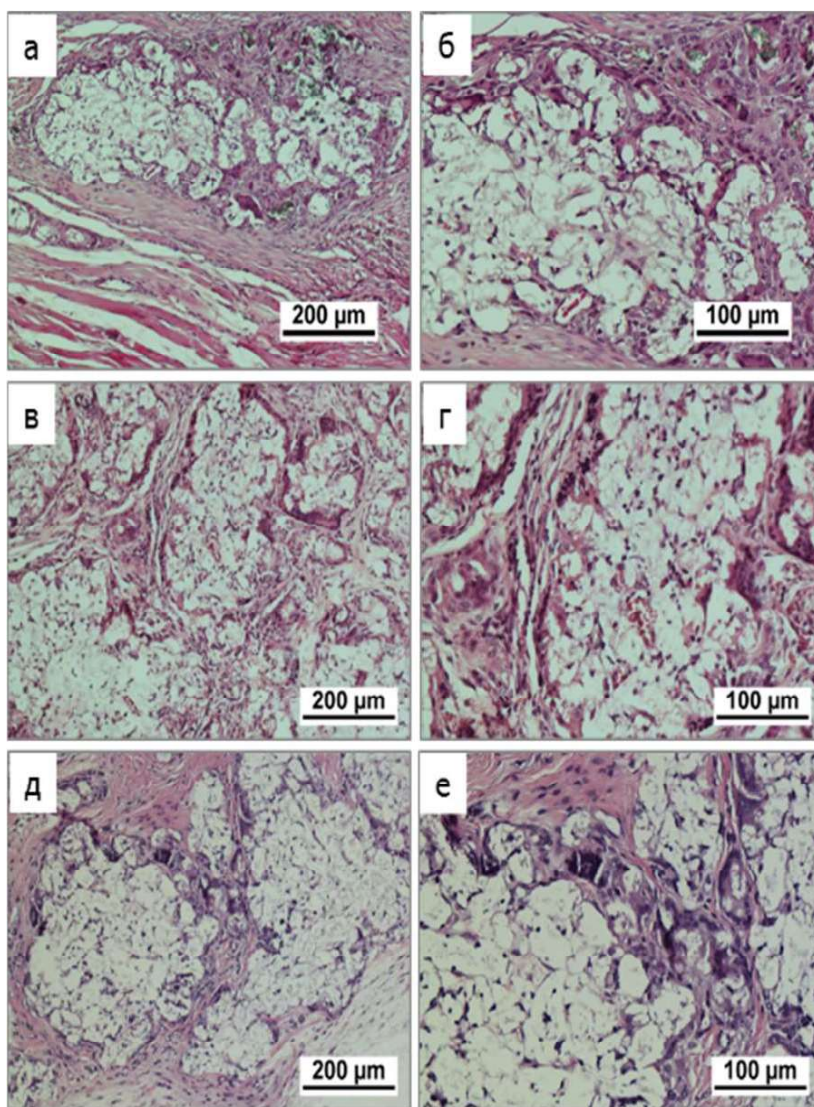


Рис.9 – Исследование биосовместимости образца гранул 10 мол.% сульфат – замещенного ТКФ при подкожной имплантации крысам. Сроки: а, б – 1 месяц; в, г – 3 месяца; д, е – 5 месяцев.

Таким образом, результаты имплантации образцов сульфат – замещенного β -ТКФ со степенью замещения сульфат – аниона 5 и 10 мол. % свидетельствовали о их биосовместимости и умеренной скорости их биорезорбции.

ВЫВОДЫ

1. Установлено влияние соотношения порошковых компонентов в смесях АКФ – СК, АКФ – СКП и α -ТКФ – СКП, получаемых прямым смешением порошков, и состава цементной жидкости (раствор фосфата магния или вода) на кинетику схватывания, фазовый состав, пористость, прочность и растворимость в модельной жидкости цементов, установлено замедление схватывания и эффект упрочнения при введении СКП. Созданы цементы с прочностью до 58 ± 3 МПа в системе АКФ – СКП и 43 ± 2 МПа в системе α -ТКФ – СКП, причем цементная жидкость на основе раствора фосфата магния более эффективна для повышения прочности по сравнению с водой.

2. Изучена возможность формирования системы взаимосвязанных пор в цементах системы α -ТКФ – СКП посредством введения порообразующих добавок: КК или КН. Выявлено, что введение 5 масс.% КН приводит к повышению пористости до 38 %. Установлено, что введение обеих порообразующих добавок приводит к образованию бимодальной поровой структуры цементов (присутствуют мелкие 1 – 20 мкм и крупные поры 200 – 500 мкм).

3. Потеря массы образцов пористых цементов при выдержке в модельном растворе возрастала во времени, достигая 48 – 50 % на 56 – е сутки выдержки. Растворение происходит селективно, ЭДА установлено преимущественное растворение сульфатной фазы.

4. Выявлено влияния введения сульфат – групп и последующей термообработки при синтезе β -ТКФ методом осаждения из растворов солей на фазовый состав и свойства цементов. Выявлено, что для материалов с 10 и 20 мол.% расчетного замещения фосфат – групп на сульфат – группы наблюдается переход β -ТКФ в соединение со структурой апатита при термообработке в диапазоне 900 – 1200 °С. Получены новые композиционные цементы, содержащие в качестве основных фаз брушит, АКФ и СКП.

5. Получены новые материалы в системе α -ТКФ – СК (гранулы) с равномерным распределением гранул по объему. Введение гранул в цементы с матрицей α -ТКФ приводит к незначительному снижению прочности образцов, при этом наиболее прочные

материалы получали при использовании гранул 100 – 200 мкм – 28 – 30 ± 2 МПа. Растворение гранул приводит к образованию пор в структуре цемента после выдержки в физиологическом растворе. Основным процесс растворения гранул заканчивается к 7 суткам (массовые потери до 29 %).

6. Биологические испытания *in vitro* показали прирост популяции MG – 63 на всех исследуемых образцах. Биоиспытания *in vivo* продемонстрировали биосовместимость при подкожной имплантации и остеокондуктивные потенции при имплантации разработанных материалов в костный дефект. Отмечена активная биодеградация гранул, приводящая к разрыхлению и фрагментации материала, прорастанию его соединительнотканными элементами с формированием на месте каждой гранулы мелкоячеистой структуры. Через 3 месяца после операции была отмечена активная васкуляризация гранул по всему объему и в межгранулярной соединительнотканной прослойке.

7. Полученные результаты выполненных исследований продемонстрировали перспективность применения композиционных, армированных гранулами СК биоматериалов в клинической практике для регенерации и восстановления костной ткани у пациентов в постоперационный период.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Смирнов В.В., Гольдберг М.А., **Хайрутдинова Д.Р.**, Антонова О.С., Смирнов С.В., Коновалов А.А., Баринов С.М. Синтез и свойства костных цементных материалов в системе фосфат кальция – сульфат кальция // Неорганические материалы. 2017. – Т. 53. – №10. – С.1099– 1104. <https://doi.org/10.7868/S0002337X17100128>.

Smirnov V. V., Goldberg M. A., **Khairutdinova D. R.**, Antonova O. S., Smirnov S. V., Konovalov A. A., Barinov S. M. Synthesis and Properties of Bone Cement Materials in the Calcium Phosphate–Calcium Sulfate System//Inorganic Materials. – 2017. – V. 53. – №10. – P.1075–1079. <https://doi.org/10.1134/S0020168517100132>.

2. Смирнов В.В., **Хайрутдинова Д.Р.**, Гольдберг М.А., Антонова О.С., Баринов С.М. Композиционные цементные материалы на основе сульфата и фосфата кальция для медицины//Доклады Академии наук. – 2018. – Т.483. – № 2. – С.162– 165. <https://doi.org/10.31857/S086956520003473-3>.

Smirnov V. V., **Khairutdinova D. R.**, Antonova O. S., Goldberg M. A., Smirnov S. V., Barinov S. M. Composite cement materials based on calcium sulfate and phosphate for medicine// Doklady Chemistry. – 2018. – V.483. – №1. – P.279– 282. <https://doi.org/10.1134/S0012500818110083>.

3. Смирнов В.В., **Хайрутдинова Д.Р.**, Антонова О.С., Гольдберг М.А., Смирнов С.В., Баринов С.М. Влияние замещения фосфат – групп на сульфат – группы на фазообразование при синтезе гидроксиапатита//Доклады Академии Наук. – 2017. – Т.476. – №4. – С.293– 293. <https://doi.org/10.7868/S0869565217270111>.

Smirnov V.V., **Khayrutdinova D.R.**, Antonova O.S., Golgberg M.A., Smirnov S.V., Barinov S.M The effect of phosphate group replacement by sulfate groups on the phase formation in the synthesis of hydroxyapatite// Doklady Chemistry. – 2017. – V.476. – №1. – P.223– 225. <https://doi.org/10.1134/S0012500817090063>.

4. Баринов С.М., Смирнов В.В., **Хайрутдинова Д.Р.**, Смирнов С.В., Антонова О.С. Композиционные цементные материалы системы дикальцийфосфат – гипс//Перспективные материалы. – 2016. – № 11. – С.33 – 38. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27390235>

5. Смирнов В.В., **Хайрутдинова Д.Р.**, Смирнов С.В., Антонова О.С., Гольдберг М.А., Баринов С.М. Костные цементы на основе магний замещённых сульфатов кальция//Доклады Академии наук. 2019. – Т. 485. – № 1. – С. 48– 52. <https://doi.org/10.31857/S0869-5652485148-52>.

Smirnov V. V., **Khayrutdinova D. R.**, Smirnov S. V., Antonova O. S., Goldberg M. A., Barinov S. M. Bone Cements Based on Magnesium–Substituted Calcium Sulfates //Doklady Chemistry. – Pleiades Publishing, 2019. – Т. 485. – №. 1. – С. 100– 103. <https://doi.org/10.1134/S0012500819030029>.

6. **Хайрутдинова Д.Р.**, Смирнов В.В., Антонова О.С., Гольдберг М.А., Смирнов С.В., Оболкина Т.О., Баринов С.М. Влияние допирования натрием и калием на фазообразование при синтезе сульфата кальция//Доклады Академии Наук. – 2019. – Т.489. – №1. – С. 44–47. <https://doi.org/10.31857/S0869-5652489149-52>.

Khairutdinova D. R., Smirnov V. V., Antonova O. S., Gol'dberg M. A., Smirnov, S. V., Obolkina T. O., Barinov S. M. Effect of Doping with Sodium and Potassium on the Phase Formation in the Synthesis of Calcium Sulfate //Doklady Chemistry. – Pleiades Publishing, 2019. – Т. 489. – №. 1. – С. 272– 274. <https://doi.org/10.1134/S0012500819110028>.

7. **Хайрутдинова Д.Р.**, Антонова О.С., Гольдберг М.А., Смирнов С.В. Цементы на основе трикальцийфосфата, содержащие модифицированные гранулы гипса // РАН Труды Кольского научного центра: Химия и материаловедение: тезисы доклада. – 2019. – №1. – С. 389. <https://doi.org/10.25702/KSC.2307-5252.2019.10.1.389-393>.

8. Смирнов В.В., Антонова О.С., Гольдберг М.А., Смирнов С.В.,

Шворнева Л.И., Хайрутдинова Д.Р., Баринов С.М. Костные цементы в системе фосфат кальция – сульфат кальция // Всероссийское совещание «Биоматериалы в медицине»/Сборник тезисов докладов– М.: ИМЕТ РАН. – 2015. – С.71.

9. Хайрутдинова Д.Р., Смирнов В.В., Антонова О.С., Смирнов С.В., Гольдберг М.А., Шворнева Л.И., Баринов С.М. Биоцементные материалы, содержащие сульфат кальция //Молодежный научный форум с международным участием «Новые материалы»/ Сборник материалов второго междисциплинарного молодежного научного форума с международным участием «Новые материалы» – Сочи: Интерконтактнаука. – 2016. – С.285.

10. Хайрутдинова Д.Р., Смирнов В.В., Антонова О.С. Смирнов С.В., Гольдберг М.А. Баринов С.М. Композиционные цементные материалы системы дикальцийфосфат – гипс //VI Всероссийская конференция по наноматериалам с элементами научной школы для молодежи «Нано 2016»/Сборник материалов. – М.: ИМЕТ РАН. – 2016. – С.503–504.

11. Хайрутдинова Д.Р., Смирнов В.В., Смирнов С.В., Антонова О.С., Баринов С.М. Исследование условий формирования пористости цементов в системе фосфаты кальция – сульфат кальция// Третий междисциплинарный молодежный научный форум с международным участием «Новые материалы»/Сборник материалов. – М: Интерконтактнаука. – 2017. – С.825– 826.

12. Хайрутдинова Д.Р. Исследование растворимости цементов в системе фосфат кальция – сульфат кальция//XIV Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико – химия и технология неорганических материалов» (с международным участием)/Сборник материалов. – М: ИМЕТ РАН. – 2017. – С. 261– 262.

13. Хайрутдинова Д.Р., Смирнов С.В., Антонова О.С., Гольдберг М.А. Синтез кальцийфосфатных костных цементов, содержащие гипсовые гранулы// VI научной молодежной школы–конференции: Химия, физика, биология: пути интеграции/ Сборник тезисов докладов. – 2018. – С.44– 45.

14. Хайрутдинова Д.Р., Смирнов В.В., Смирнов С.В., Антонова О.С., Оболкина Т.О., Баринов С.М. Синтез и свойства магний – замещенного сульфата кальция//Четвертый междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии»/Сборник материалов. Том 1 – М: ООО «Буки Веди». – 2018. – С.200– 201.

15. Хайрутдинова Д.Р. Синтез и свойства катион – замещенных

форм сульфата кальция//Сборник тезисов Ломоносов 2.0. Юбилейные Ломоносовские чтения. – 2019. – С.100.

16. **Хайрутдинова Д.Р.**, Смирнов С.В., Антонова О.С. Синтез и свойства калий– замещенного сульфата кальция//Тезисы докладов IX конференция молодых ученых по общей и неорганической химии. – 2019. – С.297– 298.

17. **Хайрутдинова Д.Р.** Синтез и свойства анион – замещенных форм сульфата кальция// Сборник трудов конференции XVI Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико – химия и технология неорганических материалов» (с международным участием). – 2019. – С.227– 228.

18. **Хайрутдинова Д.Р.**, Антонова О.С., Смирнов С.В., Гольдберг М.А. Биоцементы в системе фосфат кальция–сульфат кальция//XVII Международная научно– практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени профессора Л.П. Кулёва / Сборник материалов – Томск: Изд– во Томского политехнического университета – 2016. – С.140 – 141.

19. **Хайрутдинова Д.Р.** Костные цементы на основе фосфата и сульфата кальция. // XIII Российская ежегодная конференция молодых научных сотрудников и аспирантов «Физико– химия и технология неорганических материалов»/Сборник материалов. – М.: ИМЕТ РАН. – 2016. – С.220 – 221.

ПАТЕНТЫ

1. Патент РФ №2697396, 2019г. «Способ получение биоцемента для заполнения костных дефектов на основе дикальцийфосфата дигидрата и сульфата кальция двухводного» **Хайрутдинова Д.Р.**, Баринов С.М., Антонова О.С., Смирнов В.В., Смирнов С.В.