

## КЕРАМИЧЕСКИЕ И КОМПОЗИЦИОННЫЕ НАНОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ОРТОФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ

А. А. Афонько, С. А. Кириллова, В. И. Альмяшев

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»  
им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

afon4ik\_alina@mail.ru, refractory-sveta@mail.ru, vac@mail.ru

PACS 81.07.Bc, 87.85.jj

В работе приведены результаты синтеза и физико-химического анализа керамических и композиционных материалов на основе фосфатов кальция. Структура и свойства полученных материалов охарактеризованы такими методами как рентгенофазовый анализ, сканирующая электронная микроскопия, микроиндентирование. Исследовано влияние параметров ультразвуковой, гидротермальной и термообработки на свойства продуктов синтеза. Определены значения линейной усадки, водопоглощения, пористости полученных керамических образцов. Продемонстрирована возможность получения перспективной для применения нанокерамики, содержащей фазы двойных фосфатов кальция и щелочного металла, обладающей необычной микроструктурой и высокой степенью резорбируемости.

**Ключевые слова:** фосфаты кальция, наночастицы, осаждение, ультразвуковая и гидротермальная обработка, керамика, биорезорбируемость.

### 1. Введение

Развитие науки о наноразмерном состоянии вещества и технологий, связанных с использованием и получением наноструктур, наночастиц, наноматериалов, требует создания новых подходов, которые будут в максимальной степени ориентированы на учет особенностей образования, строения и свойств наноразмерных объектов, от которых зависят функциональные характеристики материалов на их основе [1], в частности, материалов биомедицинского назначения.

Неотъемлемой частью передовых исследований в области материаловедения, биологии и медицины является разработка материалов на основе фосфатов кальция (ФК) [2–5]. Современные методики лечения требуют от биоматериалов быстрого растворения в организме и замещения имплантата костной тканью (биорезорбируемости). Чистый гидроксипатит (ГАП —  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), активно используемый ранее, является биорезистивным материалом, т.е. он сопротивляется растворению в организме при имплантации, поэтому в настоящий момент многие исследования направлены на изучение других, более резорбируемых фосфатов кальция как в качестве однофазных материалов, так и в виде композитов. Причем, важную роль играет дисперсность компонентов таких материалов. Среди наиболее изученных и широко применяемых резорбируемых материалов можно отметить материалы на основе трехкальциевого фосфата (ТКФ —  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) и на основе биостекло [4–6]. Пирофосфат кальция (ПФК —  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), а также керамические композиционные материалы (нанокерамика), содержащие ПФК, в качестве биоматериала недостаточно хорошо изучены.

Концепция бифазных материалов системы ГАП–ТКФ была разработана, исходя из предположения о возможности регулирования кинетики резорбции путем изменения соотношения менее (ГАП) и более (ТКФ) растворимых фаз в одном материале [3, 4].

Повышение биоактивности керамики на основе ГАП может быть достигнуто применением материалов, содержащих в качестве резорбируемой фазы ТКФ. В качестве альтернативных резорбируемых фаз рассматриваются ПФК, полифосфаты кальция, фосфатные стекла, карбонат кальция, а также ренанит (двойной фосфат натрия кальция —  $\text{NaCaPO}_4$ ) [7, 8]. Двойные фосфаты кальция и щелочного металла обладают более высокой растворимостью по сравнению с ТКФ благодаря замещению иона  $\text{Ca}^{2+}$  на ион с большим радиусом и/или меньшим зарядом. Двойные фосфаты обычно получают при высокой температуре (выше 600 °С) взаимодействием ФК и соединения щелочного металла [9].

Резорбируемые материалы на основе фосфатов кальция в организме замещаются растущей костью, так как являются источником необходимых для построения костной ткани элементов. Таким образом, получение новых керамических наноматериалов на основе двойных фосфатов кальция, обладающих высокой резорбируемостью, является актуальной задачей современного медицинского материаловедения.

## 2. Экспериментальная часть

### 2.1. Получение исходных композиций

В качестве исходных реагентов использовали  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOH}$ .

Композиции на основе системы  $\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{H}_2\text{O}$  получали нейтрализацией 0,5 М растворов  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (при смешении растворов была получена суспензия с  $\text{pH} = 6$ ) водным раствором гидроксида натрия до заданной величины  $\text{pH} = 10$ . Также, визуально было установлено повышение плотности осадка. Затем осадок был отфильтрован с помощью колбы Бунзена и воронки Бюхнера (бумажный фильтр — синяя лента) до  $\text{pH} = 6$ . Затем полученный осадок повторно диспергировали в дистиллированной воде объемом 300 мл, затем перемешивали в течение 15 минут. Соотношение компонентов  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  задавали из расчета, чтобы атомное отношение  $\text{Ca/P}$  было 1,67 согласно уравнению химической реакции:



Часть полученной суспензии была обработана ультразвуком, часть подвергнута гидротермальной обработке. Ультразвуковая обработка (УЗ обработка) образцов проводилась на ультразвуковой установке серии ИЛ10. Мощность УЗ обработки составляла 1 кВт при рабочей частоте 22 кГц. УЗ обработке подвергались водные суспензии порошков на основе исследуемой системы. Обработка суспензий проводилась в течение ~7–10 мин.

Гидротермальная обработка образцов проводилась в лабораторных автоклавах, которые рассчитаны на следующие предельные параметры использования: по температуре 250 °С, по давлению 50 МПа. Коэффициент заполнения выбирался по таблицам Кеннеди [10, 11], исходя из значения температуры синтеза и необходимого уровня давления в автоклаве. В качестве гидротермальной среды использовали дистиллированную воду. Сушка образцов после гидротермальной обработки проводилась при комнатной температуре и/или при  $t = 40$  °С. Исследуемые композиции и параметры их обработки приведены в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1. Исследуемые композиции и параметры их обработки

| Обозначение образца | УЗ обработка                              | Параметры гидротермальной обработки |                   |                                                         |
|---------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|
|                     |                                           | температура (t), °C                 | давление (P), МПа | продолжительность изотермической выдержки ( $\tau$ ), ч |
| контрольный образец | –                                         | –                                   | –                 | –                                                       |
| образец 1           | –                                         | 150                                 | ~ 10              | 2                                                       |
| образец 2           | –                                         | 150                                 | ~ 10              | 4                                                       |
| образец 3           | ~ 7–10 мин                                | 150                                 | ~ 10              | 2                                                       |
| образец 4           | ~ 7–10 мин                                | –                                   | –                 | –                                                       |
| образец 5           | старение осадка при комнатной температуре |                                     |                   |                                                         |
| 5_ГО_50_240(4)      | –                                         | 240                                 | 50                | 4                                                       |
| 5_ГО_50_240(6)      | –                                         | 240                                 | 50                | 6                                                       |

## 2.2. Методы исследования

Фазовый состав образцов контролировали методом рентгенофазового анализа (РФА) с использованием рентгеновского дифрактометра XRD-7000 Shimadzu (Япония) на  $\text{CuK}\alpha$ -излучении. Идентификация пиков на дифрактограмме проводилась с помощью программного комплекса PDWin 4.0 и пакета Crystallographica Search-Match.

Микроструктуру, элементный состав образцов и состав отдельных фаз определяли методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и рентгеноспектрального микроанализа (РСМА) на сканирующем электронном микроскопе Hitachi S-570, оснащённом микрозондовой системой Bruker Quantax 200. Погрешность определения содержания элементов данным методом варьируется в зависимости от атомного номера элемента, и в среднем составляет  $\pm 0,3$  масс. %.

В дальнейшем в качестве исходного порошка для получения образцов нанокерамики использовался состав, отвечающий предыстории образца 5 (табл. 1). Методом сухого прессования на гидравлическом прессе ППЛ-10 под давлением 10 МПа были приготовлены образцы в виде таблеток диаметром 13,4 мм. Обжиг образцов осуществлялся в электрической печи SNOL 6.7/1300.

Усадку определяли по изменению размеров образцов до и после обжига.

Расчет линейной усадки проводился по формуле:

$$Y_d = \frac{d_1 - d_2}{d_1} \cdot 100 \%, \quad (1)$$

где  $Y_d$  — величина линейной усадки, %;  $d_1$  — диаметр образца до обжига, мм;  $d_2$  — диаметр образца после обжига, мм. Измерения проводились с помощью штангенциркуля с точностью 0,1 мм.

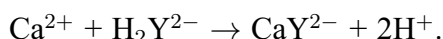
Определение кажущейся плотности и водопоглощения нормировано ГОСТ 2409 – 95. В качестве пропитывающей жидкости для обожженных материалов и изделий использовали воду. Для насыщения пор образцов жидкостью использовали кипячение.

Измерение микротвердости образцов керамики проводили по методу Виккерса. Согласно данному методу число микротвердости ( $HV$ , Па) определяется по формуле:

$$HV = \frac{2P \sin \theta / 2}{d^2}, \quad (2)$$

где  $P$  — нагрузка, Н;  $d$  — средняя диагональ отпечатка, м;  $\theta = 136^\circ$  — угол у вершины алмазного четырехгранного наконечника Виккерса.

Определение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в растворах осуществлялось с помощью титриметрического анализа. Титрование кальция осуществлялось раствором ЭДТА. Двухзамещенная натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты образует с кальцием комплекс, устойчивый в щелочной среде:



**Реактивы.** Индикатор: натриевая соль 1-(2-окси-1-нафтиазо)-2-нафтол-4-сульфокислоты (хромовый сине-черный или сине-черный эриохром R). Растворяют 0,2 г в 50 мл ацетона.

**Ход определения.** К 200 мл нейтрального анализируемого раствора прибавляют 2 мл 5 Н раствора едкого натра, 0,25 мл раствора индикатора и титруют раствором ЭДТА до появления синего окрашивания.

Определение концентрации ионов  $\text{PO}_4^{3-}$  в растворах осуществлялось с помощью метода спектрофотометрии используя реакцию восстановления фосфомолибдатного комплекса (получения соединения синего цвета). Восстановление производилось гидразином.

**Реактивы.** Молибдат натрия  $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 2,5 %-ный раствор в 10 Н серной кислоте; сернокислый гидразин, 0,15 %-ный раствор. Перед проведением анализа смешивают 25 мл раствора молибдата с 10 мл раствора соли гидразина и разбавляют водой до 100 мл.

**Ход определения.** К 25 мл нейтрализованного анализируемого раствора прибавляют 20 мл указанной выше смеси реактивов и разбавляют водой до 50 мл. Оставляют 10 мин. на кипящей водяной бане, охлаждают раствор и измеряют его оптическую плотность при  $\lambda = 830$  нм на спектрофотометре ЮНИКО–2008. В качестве холостого хода используется смесь реагентов [12].

Уровень pH растворов измеряли с помощью pH-метра HI 2211 Hanna instruments.

### 3. Результаты и их обсуждение

#### 3.1. Анализ исходных композиций

Результаты рентгенофазового анализа исходных композиций представлены на рис. 1, 2 и в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2. Результаты рентгенофазового анализа исследуемых образцов

| Образец             | Фазовый состав                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| контрольный образец | $\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; $\text{NaNO}_3$ ; $\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH}$                                                                                                               |
| образец 5           | $\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; $\text{NaNO}_3$ ; $\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH}$<br>$(\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$ |

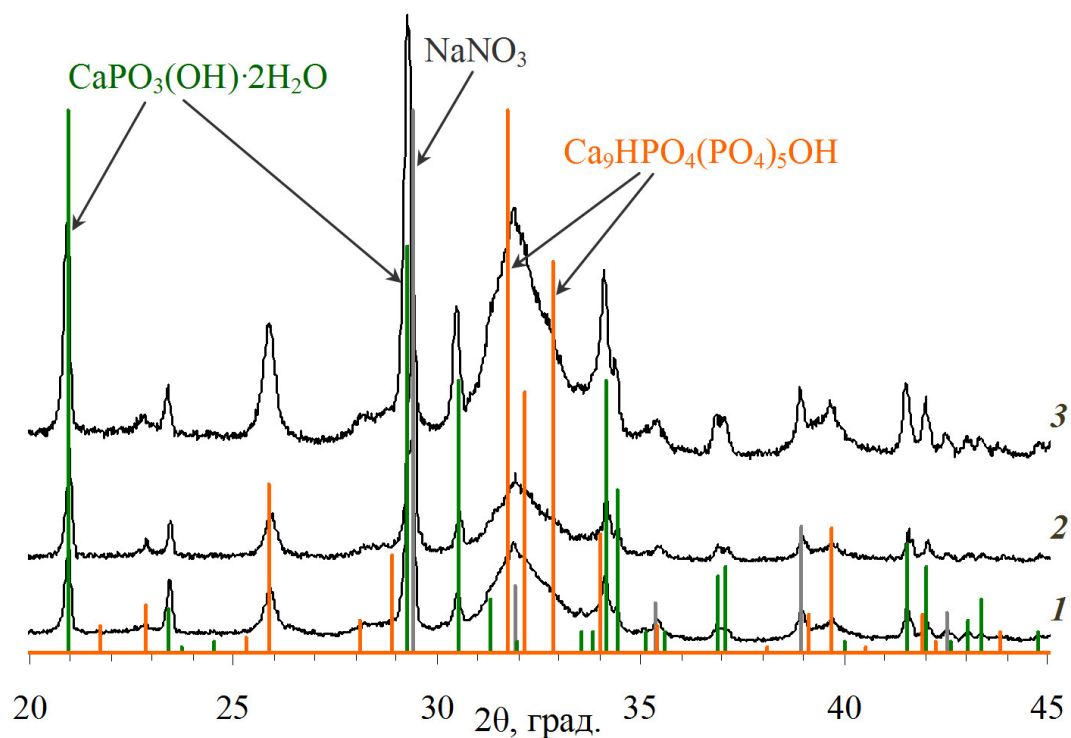


РИС. 1. Рентгеновские дифрактограммы исходных композиций: 1 — контрольный образец, 2 — образец 4, 3 — образец 5

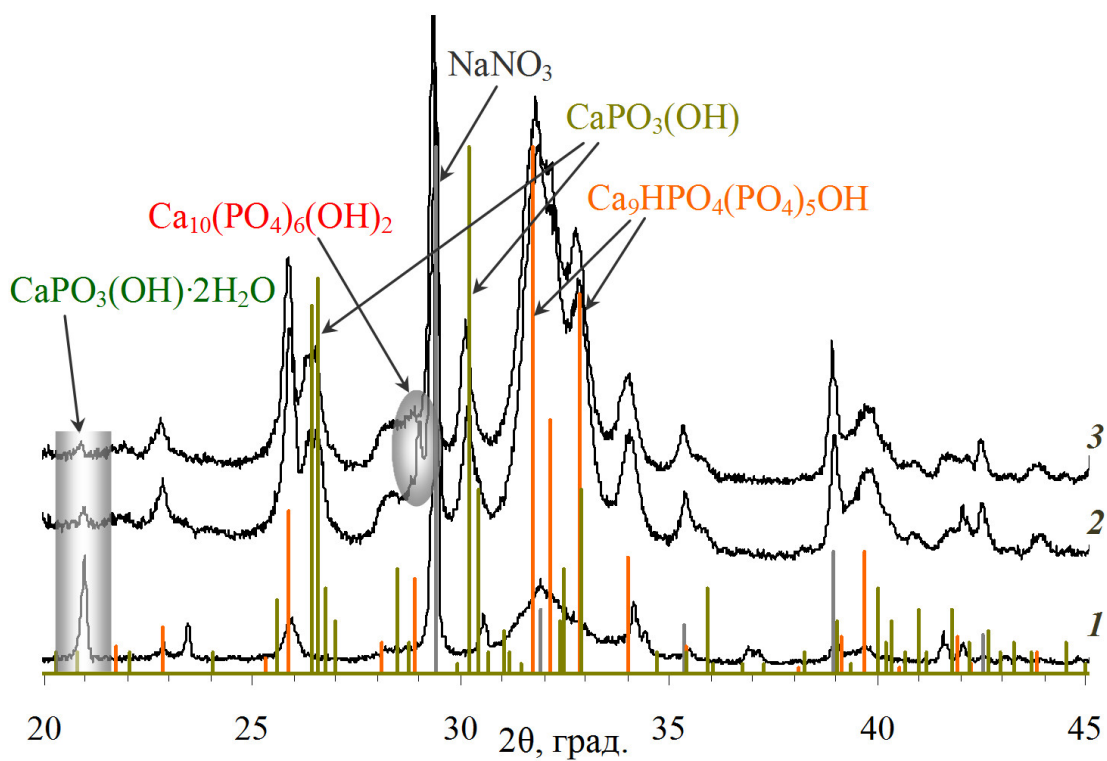


РИС. 2. Рентгеновские дифрактограммы исследуемых образцов: 1 — образец 4, 2 — образец 3, 3 — образец 1

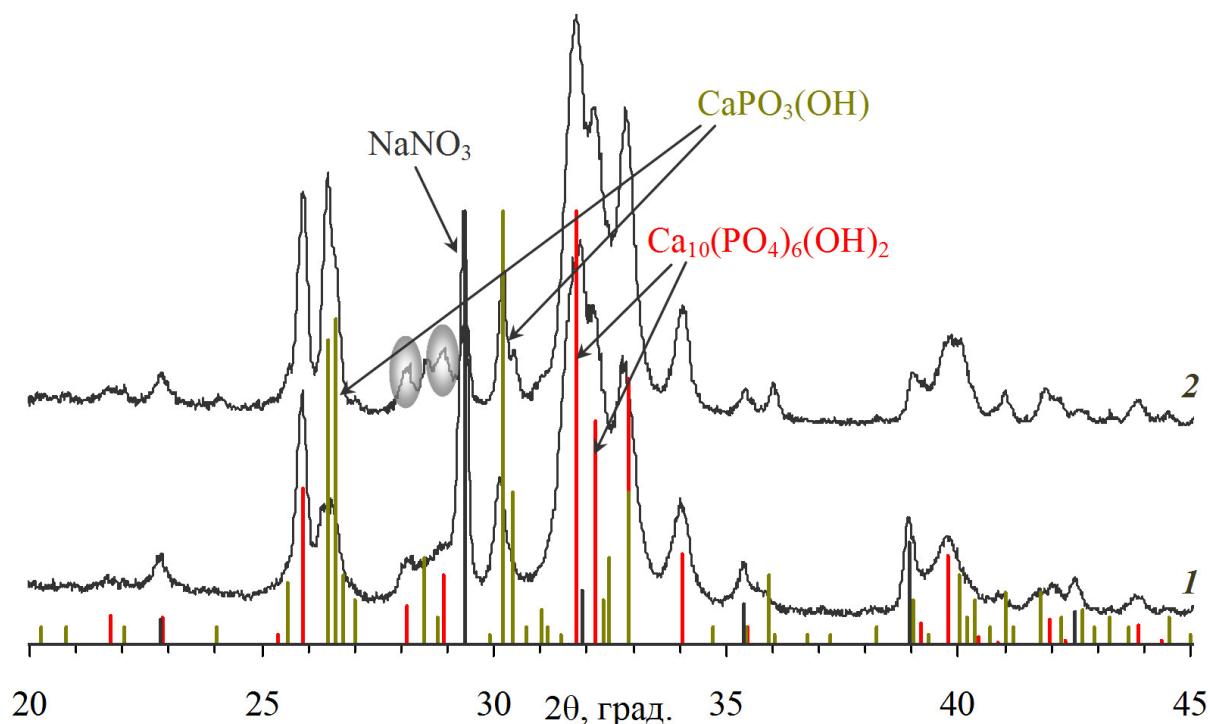
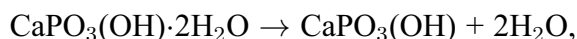


РИС. 3. Рентгеновские дифрактограммы исследуемых порошкообразных образцов после гидротермальной обработки в течение 4 ч при температуре: 1 — 150 °С (образец 2), 2 — 240 °С (образец 5\_ГО\_50\_240(4))

### 3.2. Анализ полученных порошкообразных образцов

Результаты рентгенофазового анализа исследуемых образцов представлены на рис. 2-4 и в табл. 3.

Согласно результатам РФА на рентгеновских дифрактограммах контрольного образца и образца 5 присутствуют рентгенографические максимумы соответствующие  $\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (брушит),  $\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH}$  (дефектный (нестехиометрический) гидроксипатит). Кроме того, в образцах присутствует сопутствующий продукт синтеза  $\text{NaNO}_3$  (рис. 1). Температура разложения нитрата натрия 380 °С. При кратковременной ультразвуковой обработке свежесажженной суспензии значительных изменений фазового состава образца не происходит. В ходе гидротермальной обработки при 150 °С в течение 2 и 4 часов происходит дегидратация брушита до монетита:



тем не менее, в образцах присутствуют следовые количества  $\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (рис. 2).

Кроме того, увеличивается атомное отношение Са/Р для гидроксипатитовой фазы. Также присутствует нитрат натрия. Удаление ионов натрия из порошка является практически невыполнимой задачей, но образующиеся сопутствующие продукты являются биосовместимыми и влияют на процесс формирования структуры керамики, выступая в качестве спекающей добавки.

При рассмотрении влияния УЗ обработки можно заметить, что кратковременное воздействие существенно не влияет на фазовый состав (рис. 1), но совместная последовательная УЗ и гидротермальная обработка позволяет получить материал, в котором основной гидроксипатитовой фазой будет гидроксипатит с отношением Са/Р близким

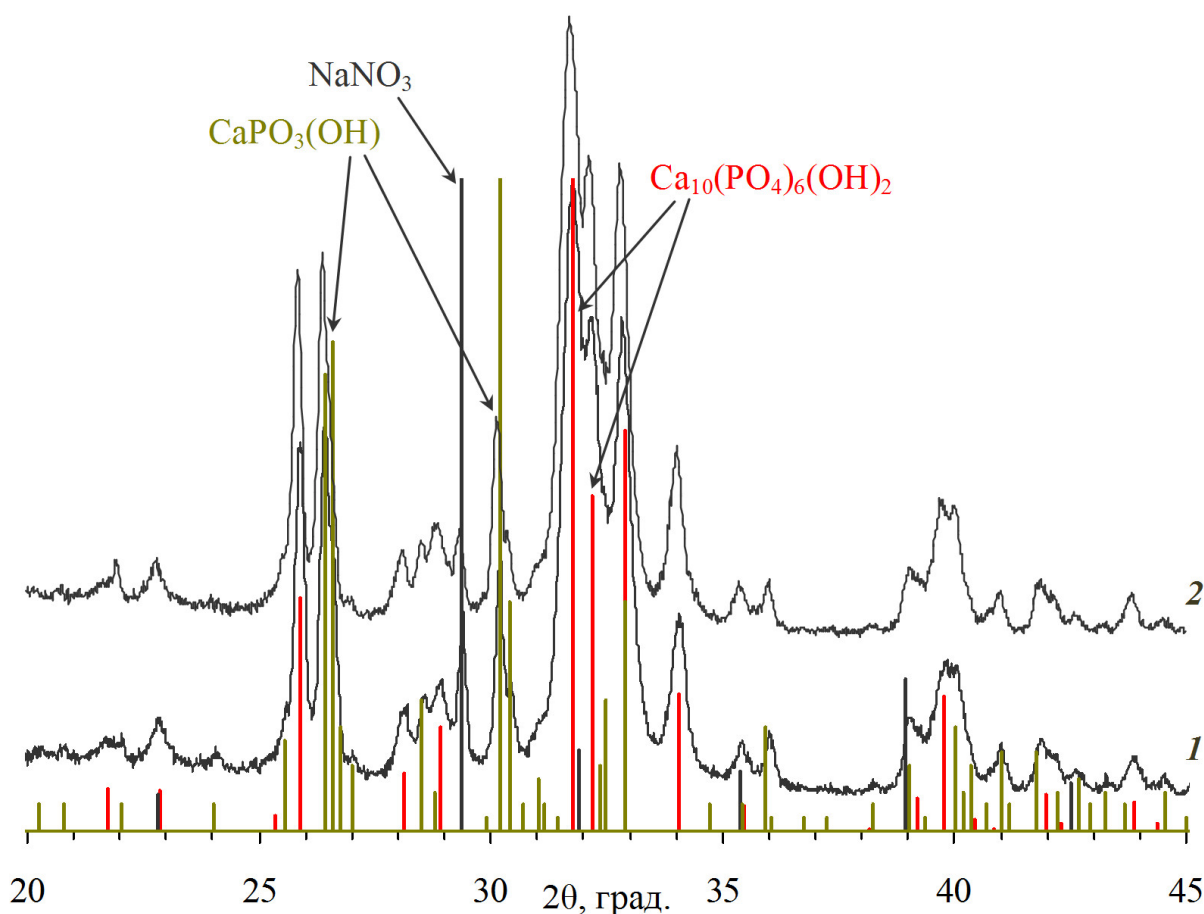


РИС. 4. Рентгеновские дифрактограммы исследуемых порошкообразных образцов после гидротермальной обработки при температуре 240 °С в течение: 1 — 4 ч (образец 5\_ГО\_50\_240(4)), 2 — 6 ч (образец 5\_ГО\_50\_240(6))

к значению 1,67, при этом возможно наличие следов дефектного (нестехиометрического) гидроксиапатита  $\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH}$  (рис. 2).

Исходя из данных о фазовом составе образцов 1–5 можно говорить об их биосовместимости, но учитывая произведения растворимости отдельных фаз, а также отношения  $\text{Ca/P}$ , их скорость растворения в среде организма будет слишком высокой.

Согласно результатам РФА образцов, подвергнутых гидротермальной обработке при температуре 240 °С в течение 4 и 6 часов, на рентгеновских дифрактограммах фиксируются максимумы отвечающие фазам  $\text{CaPO}_3(\text{OH})$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ,  $\text{NaNO}_3$ . В интервале 150–240 °С происходит полная дегидратация брушита с образованием монетита. Также в этих условиях происходит образование  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (рис. 3, 4).

Таким образом, совместное использование УЗ и гидротермальной обработки способствует формированию стехиометрического гидроксиапатита при более низких температурах (~ 150 °С). Гидротермальная и ультразвуковая обработка образцов позволяет значительно повысить стабильность результатов синтеза композиционных материалов в системе  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$ . Полученные образцы были использованы в качестве прекурсора для получения нанокерамики на основе системы  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$ .

ТАБЛИЦА 3. Результаты рентгенофазового анализа исследуемых образцов подвергнутых УЗ обработке и/или гидротермальной обработке

| Образец        | Фазовый состав                                                                                                                                                                                                                         | Примечание                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| образец 1      | $\text{CaPO}_3(\text{OH})$ ; $\text{NaNO}_3$ ;<br>$\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ ;<br>$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ;<br>следовые количества<br>$\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | $\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaPO}_3(\text{OH}) + 2\text{H}_2\text{O}$ ;<br>$\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ |
| образец 2      | $\text{CaPO}_3(\text{OH})$ ; $\text{NaNO}_3$ ;<br>$\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ ;<br>$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ;<br>следовые количества<br>$\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | $\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaPO}_3(\text{OH}) + 2\text{H}_2\text{O}$ ;<br>$\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ |
| образец 3      | $\text{CaPO}_3(\text{OH})$ ; $\text{NaNO}_3$ ;<br>$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ;<br>следовые количества<br>$\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$                                                        | $\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CaPO}_3(\text{OH}) + 2\text{H}_2\text{O}$ ;<br>$\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ |
| образец 4      | $\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ;<br>$\text{NaNO}_3$ ;<br>$\text{Ca}_9\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_5\text{OH}$                                                                                                       | —                                                                                                                                                                                                                             |
| 5_ГО_50_240(4) | $\text{CaPO}_3(\text{OH})$ ; $\text{NaNO}_3$ ;<br>$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$                                                                                                                                         | —                                                                                                                                                                                                                             |
| 5_ГО_50_240(6) | $\text{CaPO}_3(\text{OH})$ ; $\text{NaNO}_3$ ;<br>$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$                                                                                                                                         | —                                                                                                                                                                                                                             |

### 3.3. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция

Режим термообработки, данные о линейной усадке, а также результаты определения водопоглощения и кажущейся плотности полученных керамических образцов представлены в табл. 4.

Уплотнение начинается при температурах выше 600 °С, в этой области температур изменение линейных размеров связано с удалением пор и уплотнением заготовки, что соответствует спеканию керамики на основе ГАП. Для ГАП максимум скорости усадки находится в интервале температур 850–950 °С [13].

**3.3.1. Результаты рентгенофазового анализа.** Результаты рентгенофазового анализа исследуемых образцов керамики представлены на рис. 5–7 и в табл. 5.

Согласно данным РФА в ходе данной работы при 700 °С получена керамика, содержащая помимо  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , фазы двойных фосфатов кальция, таких как  $\beta\text{-NaCaPO}_4$ ,  $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$  (рис. 5). Двойные фосфаты кальция и щелочного металла обладают более высокой растворимостью по сравнению с трикальцийфосфатом —  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  — трехзамещенным фосфатом кальция (ТКФ), благодаря замещению иона  $\text{Ca}^{2+}$  на ион с большим радиусом и/или меньшим зарядом. Двойные фосфаты обычно получают при высокой температуре (выше 600 °С) взаимодействием фосфатов кальция и соединения щелочного металла. Ренанит (двойной фосфат натрия кальция,  $\beta\text{-NaCaPO}_4$ ) наряду с пиррофосфатом

ТАБЛИЦА 4. Данные о линейной усадке, кажущейся плотности и водопоглощении образцов керамики

| Обозначение образца | Режим термообработки |            | Атомное отношение Ca/P | $Y_d$ , % | Кажущаяся плотность образца, г/см <sup>3</sup> | Водопоглощение, % |
|---------------------|----------------------|------------|------------------------|-----------|------------------------------------------------|-------------------|
|                     | t, °C                | $\tau$ , ч |                        |           |                                                |                   |
| 5_250(1)_700(1)     | 250<br>700           | 1<br>1     | 1,55±0,02              | 0,70      | 1,640                                          | 24,25             |
| 5_250(1)_900(1)     | 250<br>900           | 1<br>1     | 1,58±0,02              | 4,48      | 1,770                                          | 21,54             |
| 5_250(1)_1100(1)    | 250<br>1100          | 1<br>1     | 1,67±0,12              | 15,67     | 2,486                                          | 6,66              |

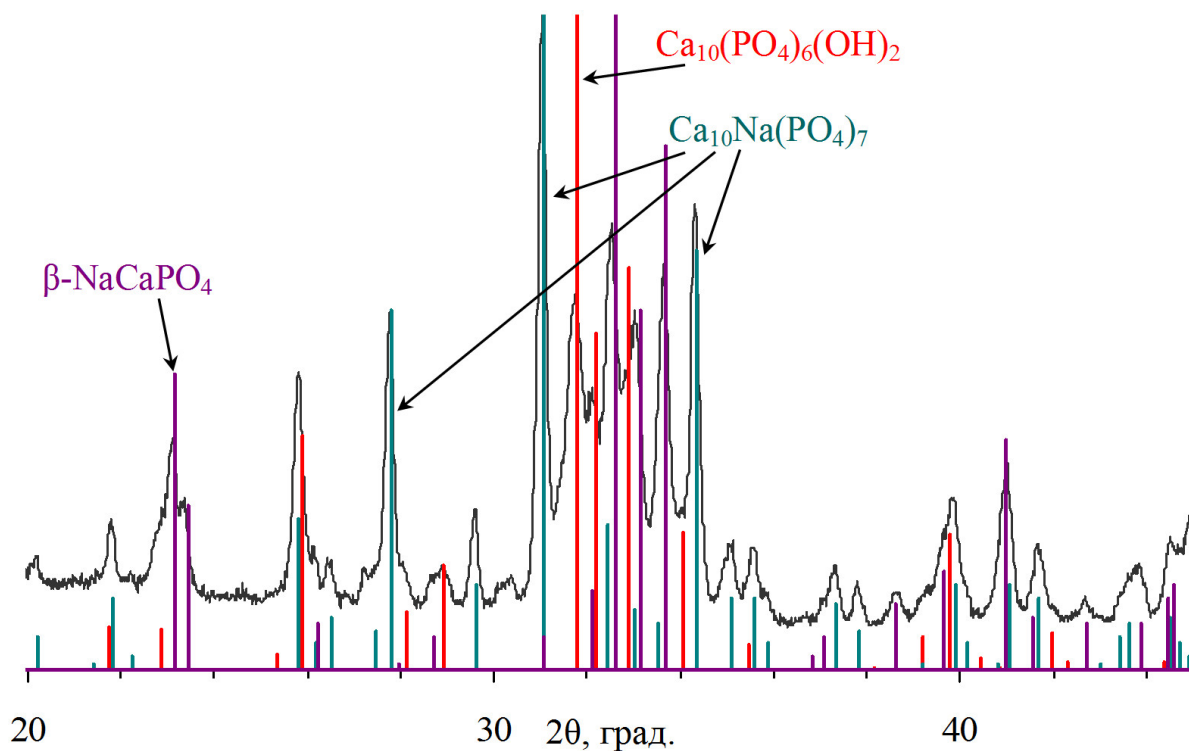


РИС. 5. Рентгеновская дифрактограмма образца керамики, обожженного при 700 °C (образец 5\_250(1)\_700(1))

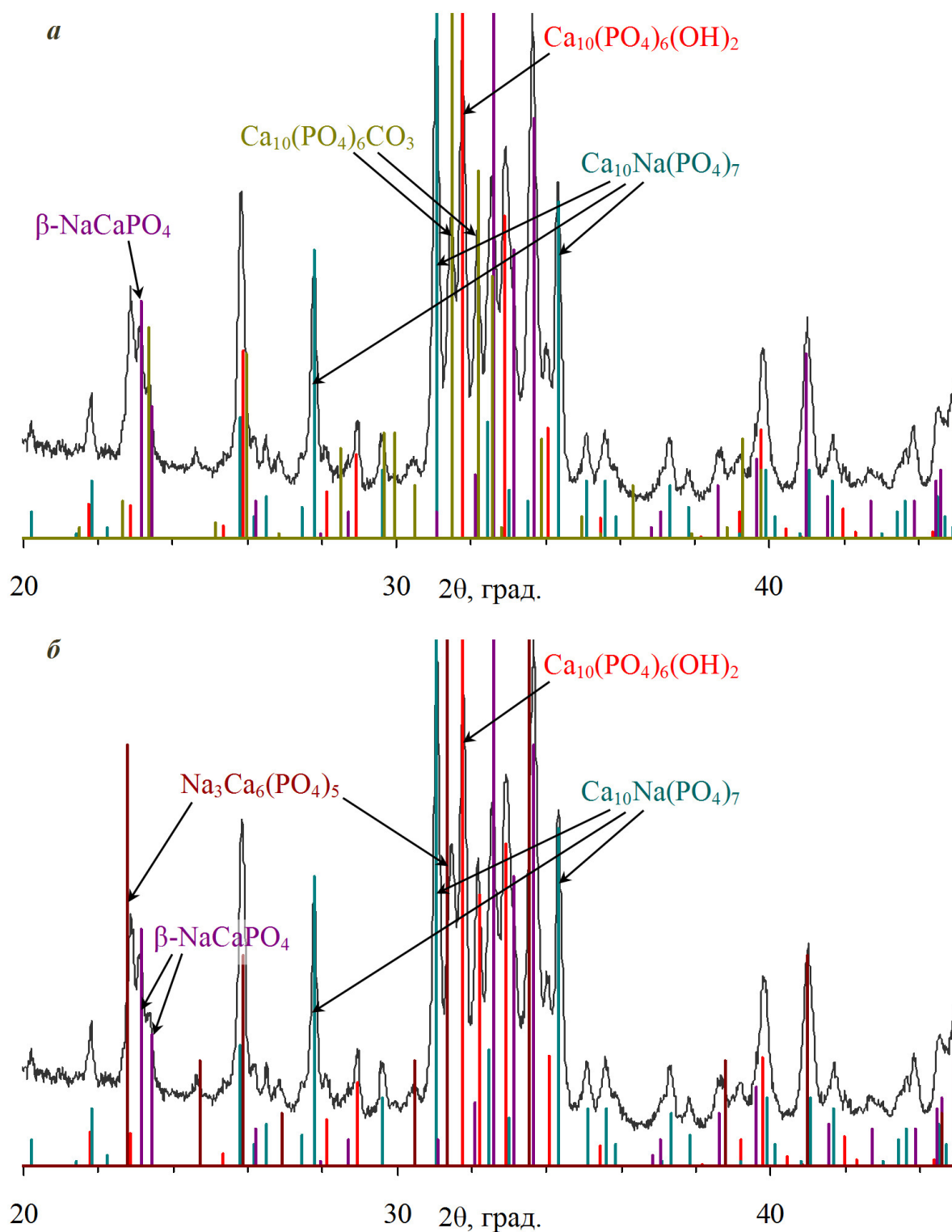


РИС. 6. Рентгеновская дифрактограмма образца керамики, обожженного при 900 °С (образец 5\_250(1)\_900(1)) и штрих-диаграммы эталонов: а — Ca<sub>10</sub>Na(PO<sub>4</sub>)<sub>7</sub>, β-NaCaPO<sub>4</sub>, Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>, Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>CO<sub>3</sub>; б — Ca<sub>10</sub>Na(PO<sub>4</sub>)<sub>7</sub>, β-NaCaPO<sub>4</sub>, Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>3</sub>Ca<sub>6</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>5</sub>

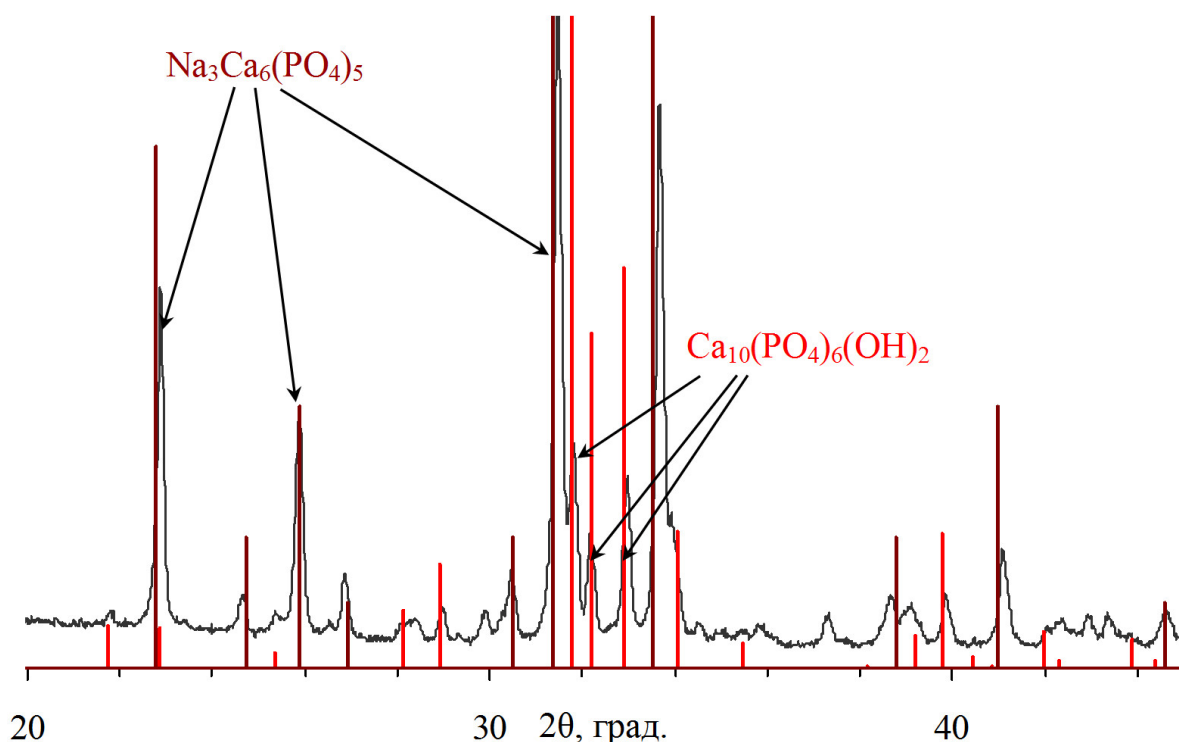


РИС. 7. Рентгеновская дифрактограмма образца керамики, обожженного при 1100 °С (образец 5\_250(1)\_1100(1))

ТАБЛИЦА 5. Результаты рентгенофазового анализа исследуемых образцов керамики

| Образец          | Фазовый состав                                                                                                                                                                                              |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5_250(1)_700(1)  | $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$ ; $\beta\text{-NaCaPO}_4$ ; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$                                                                                           |
| 5_250(1)_900(1)  | $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$ ; $\beta\text{-NaCaPO}_4$ ; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ;<br>$\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$ ; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$ |
| 5_250(1)_1100(1) | $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$ ; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$                                                                                                                      |

кальция (ПФК), полифосфатами кальция, фосфатными стеклами, карбонатом кальция рассматриваются в качестве альтернативных резорбируемых фаз. Авторы работы [14] в результате экспериментов *in vitro* подтвердили, что двойные фосфаты кальция, такие как  $\text{NaCaPO}_4$ ,  $\text{KCaPO}_4$ ,  $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$ ,  $\text{Ca}_{10}\text{K}(\text{PO}_4)_7$ , обладают резорбируемостью, сопоставимой с  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  (ПФК) и более высокой, чем у  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . Уровень pH в водных растворах двойных фосфатов близок к нейтральному значению и составляет около 6,5–8,0 для различных фосфатов, что делает их пригодными для дальнейших биологических испытаний.

На основании данных работы [7] можно предположить, что образец 5\_250(1)\_900(1) обладает, возможно, лучшей биорезорбируемостью по сравнению с образцами, обожженными при 700 и 1100 °С (рис. 6).  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$  и  $\beta\text{-NaCaPO}_4$  используются для повышения резорбируемости (а точнее одного из существенных компонентов этой функции — растворимости в водных растворах) материалов на основе фосфатов кальция [8, 15].

При помощи программного средства PDWin было определено количественное отношение фаз в полученных образцах керамики. Выяснилось, что основная часть образцов

состоит из двойных фосфатов кальция. В образце 5\_250(1)\_900(1) содержание двойного фосфата натрия кальция  $\text{NaCaPO}_4$  составляет 41,7 %, также присутствует  $\beta$ -ТКФ в количестве 18,7 %, остальную часть составляет гидроксиапатит. Материалы аналогичного состава были получены в работе [15]. Целью получения такого материала было улучшение биологических характеристик материала, которое заключалось в переходе к материалам, содержащим более растворимые по сравнению с ГАП фосфаты кальция.

В керамике на основе  $\beta$ - $\text{CaNaPO}_4$  быстро протекающее полиморфное превращение вызывает образование трещин. Для предотвращения этого явления в работе [15] предложено использовать материалы, содержащие высокотемпературную полиморфную модификацию  $\alpha$ - $\text{CaNaPO}_4$  нестехиометрического состава с  $\text{Ca/Na} > 1$ .

В ходе эксперимента нами были получены аналогичные результаты. Анализируя фазовый состав образца 5\_250(1)\_1100(1) получено следующее отношение фаз:  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$  — 76,25 %,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  — 23,75 % (рис. 7). В ходе изучения резорбируемости в нейтральных и слабощелочных растворах был сделан следующий вывод, что ренанит  $\alpha$ - $\text{CaNaPO}_4$ , полученный при температуре 1100 °С является перспективным компонентом для создания резорбируемой биокерамики на его основе, так как значения pH физиологического раствора, в котором проводилось изучение резорбируемости данного материала (близкое к 8) является приемлемым для рекомендации этого материала к дальнейшим медико-биологическим испытаниям [3].

**3.3.2. Результаты сканирующей электронной микроскопии и рентгеноспектрального микроанализа образцов.** Результаты исследования микроструктуры образцов керамики представлены на рис. 8. Следует отметить, что для образцов керамики обожженных при 700 и 900 °С зерна имеют субмикронные размеры (700 °С ~ 80–100 нм; 900 °С ~ 100–120 нм). Видны последствия прохождения жидкофазного спекания — образование перемычек между отдельными элементами микроструктуры (образец 5\_250(1)\_900(1) — рис. 8в).

Для образца, обожженного при 1100 °С, размер отдельных элементов структуры — пластин составляет ~ 3–5 мкм. При этом для данного образца характерна ориентированная укладка этих пластин с перекрытием отдельных элементов (рис. 8г).

По данным о рельефе поверхности полученным с помощью сканирующей электронной микроскопии произведена оценка открытой пористости образцов: 700 °С ~ 20–30 %, 900 °С ~ 25–30 %, 1100 °С ~ 15–17 %, что коррелирует с полученными значениями водопоглощения для данных условий обработки керамики (табл. 4).

Результаты рентгеноспектрального микроанализа образцов керамики представлены в табл. 6.

ТАБЛИЦА 6. Результаты рентгеноспектрального микроанализа образцов керамики

| Образец          | Результаты РСМА |                    |                  |                   |
|------------------|-----------------|--------------------|------------------|-------------------|
|                  | мол. %          |                    |                  | атомное отношение |
|                  | $\text{Na}^+$   | $\text{PO}_4^{3-}$ | $\text{Ca}^{2+}$ |                   |
| 5_250(1)_700(1)  | 14,3±0,7        | 33,6±0,5           | 52,1±0,3         | 1,55±0,02         |
| 5_250(1)_900(1)  | 13,9±0,5        | 33,4±0,2           | 52,7±0,5         | 1,58±0,02         |
| 5_250(1)_1100(1) | 13,0±1,5        | 32,7±1,1           | 54,3±2,3         | 1,67±0,12         |

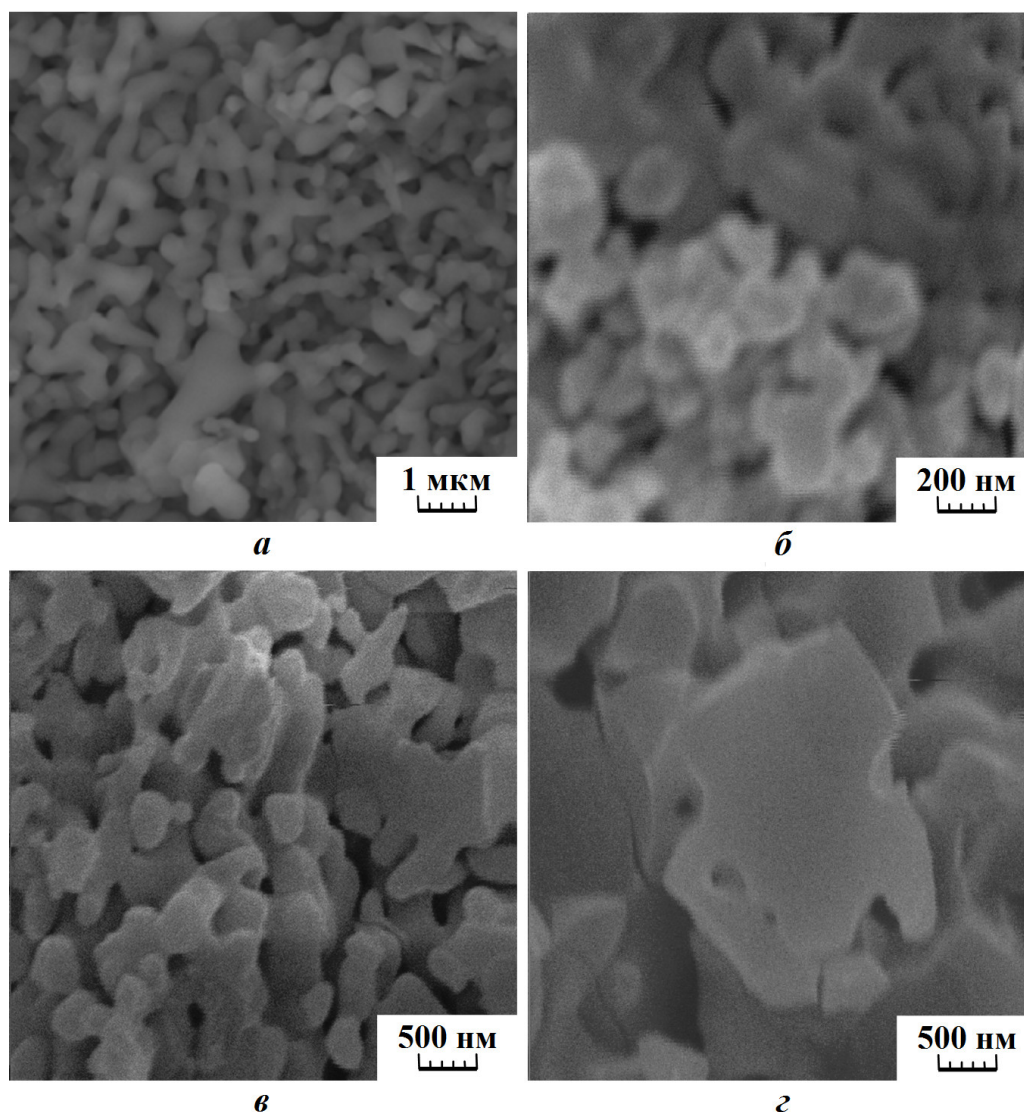


РИС. 8. Микроструктура образцов керамики: *а* — образец на основе  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  после обжига при 700 °С по данным работы [16]; *б* — образец 5\_250(1)\_700(1); *в* — образец 5\_250(1)\_900(1); *г* — образец 5\_250(1)\_1100(1)

3.3.3. *Результаты измерения микротвердости образцов керамики.* Статистическая обработка результатов измерения микротвердости исследованных образцов керамики представлена в табл. 7. Микрофотография одного из полученных отпечатков на образце 5\_250(1)\_700(1) представлена на рис. 9.

Для образца, обожженного при 900 °С, при увеличении нагрузки наблюдается снижение значений микротвердости в 1,5–2 раза, при этом погрешность измерений сохраняется на одном уровне. Для образцов 5\_250(1)\_700(1), 5\_250(1)\_1100(1) значения микротвердости с изменением нагрузки с учетом погрешности измерений практически не изменяются. Данное обстоятельство, по-видимому, связано с тем, что для образца 5\_250(1)\_900(1) характерна более рыхлая микроструктура, т.е. при достаточно высокой пористости зерна имеют субмикронные размеры ( $\sim 100\text{--}120$  нм) (рис. 8в). Кроме того, следует обратить внимание на фазовый состав данного образца. Помимо  $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$ ,  $\beta\text{-NaCaPO}_4$ ,

ТАБЛИЦА 7. Результаты измерения микротвердости образцов керамики

| Образец          | Значения микротвердости по методу Виккерса, МПа |                |                |
|------------------|-------------------------------------------------|----------------|----------------|
|                  | нагрузка 50 г                                   | нагрузка 100 г | нагрузка 200 г |
| 5_250(1)_700(1)  | 147,4±29,3                                      | 164,5±32,1     | –              |
| 5_250(1)_900(1)  | 258,9±50,6                                      | 200,7±54,5     | 102,0±19,8     |
| 5_250(1)_1100(1) | –                                               | 553,4±128,5    | 592,8±176,0    |

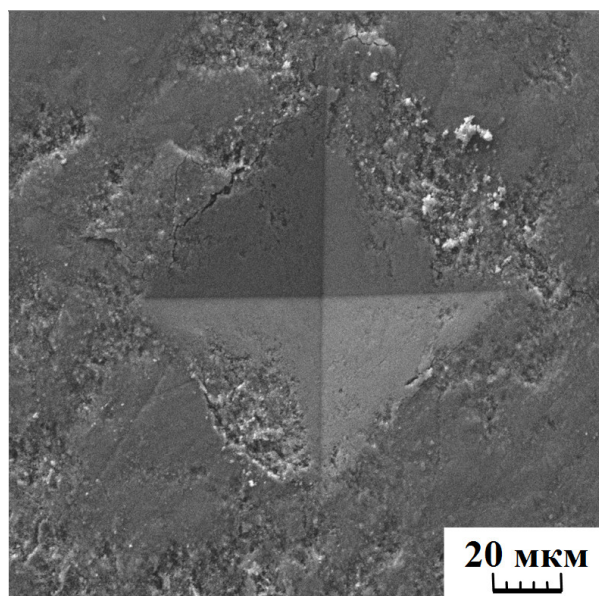


РИС. 9. Микрофотография образца керамики 5\_250(1)\_700(1) с нанесенным с помощью пирамиды Виккерса отпечатком (режим рельефа, нагрузка 100 г)

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  в образце присутствуют  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$ , а возможно и  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$  (рис. 6). С увеличением температуры обжига до 1100 °С количество  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$  возрастает, а рентгенографические максимумы, отвечающие  $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$ ,  $\beta\text{-NaCaPO}_4$  отсутствуют (рис. 9). Т.е. для образца, обожженного при 900 °С, характерно максимальное число фаз, следовательно, на температурный интервал 700–900 °С приходится максимальное количество фазовых трансформаций характерных для данного типа керамики. Это приводит к тому, что процессы фазообразования преобладают над процессами спекания, что приводит к разрыхлению микроструктуры образца и при незначительном увеличении размера зерна (700 °С ~ 80–100 нм; 900 °С ~ 100–120 нм) пористость остается достаточно высокой.

**3.3.4. Анализ биоактивности материалов.** Исследование биоактивности материалов проводили с использованием дистиллированной воды и изотонического раствора, при постоянном объеме жидкой фазы (замкнутая система, ~ 80 мл, масса вносимого в соответствующую среду материала составляла ~ 0,1 г (дистиллированная вода) и 0,3 г (изотонический раствор)). Условия эксперимента:  $t = 40$  °С, продолжительность обработки составила 5 суток. Такую методику обоснованно применяют при исследованиях биоматериалов, в частности для бифазных материалов ГАП- $\beta$ -ТКФ [3, 4]. В нашем случае продолжительность

обработки была ограничена 5 сутками, так как именно по истечении этого времени процесс растворения замедляется для образцов сходных по фазовому составу. Кроме того, был проведен опыт по экспресс методике, при  $t = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , продолжительность обработки составила 1 ч., однако в этом случае речь идет только о растворении и соответственно оценке атомного отношения Ca/P в образце. Процессы связанные с формированием, например, слоя аморфного фосфата кальция на поверхности при этом оценить невозможно.

Результаты измерения уровня pH растворов приведены в табл. 8. Для дистиллированной воды pH = 6,7. Для изотонического раствора (0,9 % водного раствора хлорида натрия) pH = 6,3. Изменение уровня pH растворов при растворении образцов керамики (дистиллированная вода, изотонический раствор) также представлено в табл. 8.

ТАБЛИЦА 8. Изменение уровня pH растворов при растворении образцов керамики (дистиллированная вода, изотонический раствор)

| Образец          | Среда            | Условия обработки                                      | Значения pH |        |        |        |        |
|------------------|------------------|--------------------------------------------------------|-------------|--------|--------|--------|--------|
|                  |                  |                                                        | 1 сут.      | 2 сут. | 3 сут. | 4 сут. | 5 сут. |
| 5_250(1)_700(1)  | H <sub>2</sub> O | $t = 100\text{ }^{\circ}\text{C}; \tau = 1\text{ ч};$  | 10,63       | 10,58  | 10,50  | 10,59  | 10,64  |
| 5_250(1)_900(1)  |                  | $t = 40\text{ }^{\circ}\text{C}; \tau = 5\text{ сут.}$ | 10,21       | 10,31  | 10,38  | 10,53  | 10,51  |
| 5_250(1)_1100(1) |                  |                                                        | 8,55        | 8,98   | 9,11   | 9,61   | 9,63   |
| 5_250(1)_700(1)  | 0,9 %<br>раствор | $t = 40\text{ }^{\circ}\text{C}; \tau = 5\text{ сут.}$ | 9,52        | 10,19  | 10,18  | 10,30  | 10,31  |
| 5_250(1)_900(1)  |                  |                                                        | 9,60        | 9,89   | 10,60  | 10,29  | 10,30  |
| 5_250(1)_1100(1) |                  |                                                        | 7,41        | 7,70   | 7,87   | 7,67   | 7,67   |

Изменение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  в водных растворах при растворении образцов керамики в дистиллированной воде и в изотоническом растворе приведено в табл. 9.

ТАБЛИЦА 9. Изменение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  в водных растворах при растворении образцов керамики в дистиллированной воде и в изотоническом растворе

| Образец          | Среда            | Концентрация, мг/л |                    |
|------------------|------------------|--------------------|--------------------|
|                  |                  | $\text{Ca}^{2+}$   | $\text{PO}_4^{3-}$ |
| 5_250(1)_700(1)  | H <sub>2</sub> O | 0,32               | 21,08              |
| 5_250(1)_900(1)  |                  | 0,20               | 20,72              |
| 5_250(1)_1100(1) |                  | 0,10               | 13,87              |
| 5_250(1)_700(1)  | 0,9 %<br>раствор | 0,32               | 17,84              |
| 5_250(1)_900(1)  |                  | 0,20               | 18,92              |
| 5_250(1)_1100(1) |                  | 0,20               | 7,10               |

Согласно данным, приведенным в табл. 8, уровень pH в водных растворах близок к нейтральному значению и составляет около 7–8 (изотонический раствор) только для

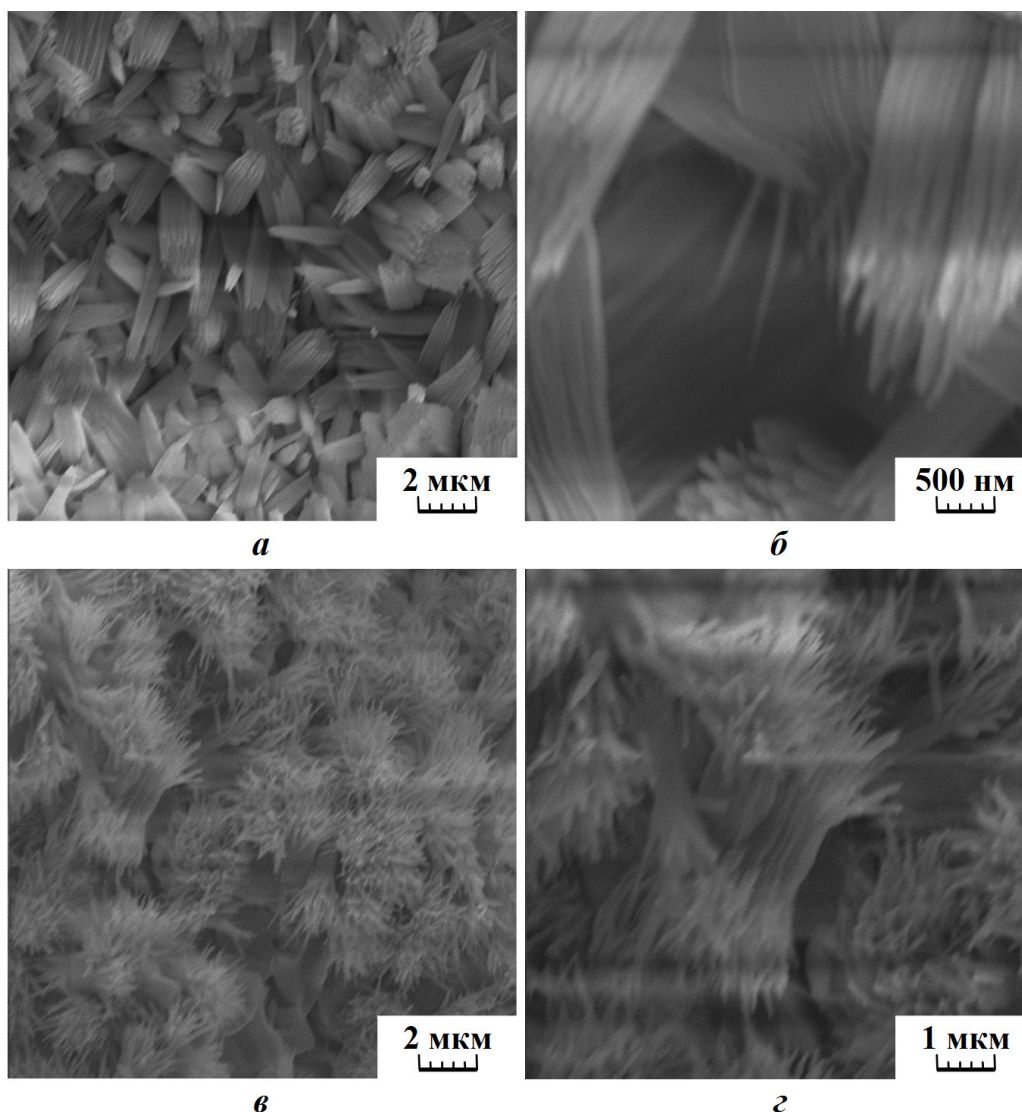


РИС. 10. Микрофотографии скола образца керамики 5\_250(1)\_1100(1) после обработки в течение 5 суток при  $t = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$  в изотоническом растворе (режим рельефа, фрагмент 1): *a* и *б* — «снопы»; *в* и *г* — гантелеобразные формы — «яблочные огрызки»

образца, обожженного при  $1100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Таким образом, образцы данного элементного и фазового состава с определенными микроструктурными параметрами пригодны для дальнейших биологических испытаний. Количество перешедших в раствор ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  также для образца, обожженного при  $1100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , минимально не зависимо от среды, в которой проводилась обработка образцов (табл. 9, 10). Атомное отношение Ca/P практически сохранилось по сравнению с исходным значением (табл. 4, 10).

Микроструктура данного образца после обработки в водных растворах претерпела ряд изменений (рис. 10, 11). Однако слоя аморфного фосфата кальция, расслоение и кристаллизация которого на поверхности приводит к формированию ажурного слоя, состоящего из частиц карбонатгидроксиапатита, толщина которого и служит в определенной степени мерой биоактивности материала не зафиксировано.

ТАБЛИЦА 10. Результаты рентгеноспектрального микроанализа образцов керамики после обработки в дистиллированной воде и в изотоническом растворе при исследовании биоактивности материалов

| Образец          | Среда            | Условия обработки     | Результаты РСМА |                               |                  |                   |
|------------------|------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
|                  |                  |                       | мол. %          |                               |                  | атомное отношение |
|                  |                  |                       | Na <sup>+</sup> | PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> | Ca <sup>2+</sup> | Ca/P              |
| 5_250(1)_700(1)  | H <sub>2</sub> O | t = 40 °C; τ = 5 сут. | 4,4±0,7         | 35,1±1,1                      | 60,5±1,4         | 1,72±0,09         |
| 5_250(1)_700(1)  |                  | t = 100 °C; τ = 1 ч;  | 4,0±1,0         | 35,0±1,1                      | 61,0±1,5         | 1,74±0,09         |
| 5_250(1)_900(1)  |                  | t = 40 °C; τ = 5 сут. | 3,5±0,9         | 33,8±0,9                      | 62,7±1,4         | 1,86±0,09         |
| 5_250(1)_1100(1) |                  |                       | 11,8±1,2        | 33,0±1,7                      | 55,2±1,4         | 1,68±0,12         |
| 5_250(1)_700(1)  | 0,9 %            | t = 40 °C; τ = 5 сут. | 4,6±1,0         | 28,1±2,8                      | 67,2±2,2         | 2,41±0,29         |
| 5_250(1)_900(1)  | раствор          |                       | 5,7±1,6         | 32,7±0,8                      | 61,6±2,3         | 1,89±0,11         |
| 5_250(1)_1100(1) | NaCl             |                       | 15,9±2,7        | 34,1±1,2                      | 50,0±1,8         | 1,47±0,05         |

Тем не менее, наблюдаемый тип структурных элементов («сцепленные ежи» (рис. 11) и «переплетенные снопы» (рис. 10)), должен формировать довольно прочную каркасную структуру, что позволяет использовать керамику подобного элементного и фазового состава с определенными микроструктурными параметрами как биорезорбируемую. Так как на определенном этапе формирования костной ткани необходимо сохранить жесткость заменяемого элемента кости за счет армирующего действия подобных элементов структуры. Кроме того, при более детальном исследовании биоактивности подобной керамики (варьирование продолжительности обработки, кислотности среды и т.д.) и комплексном

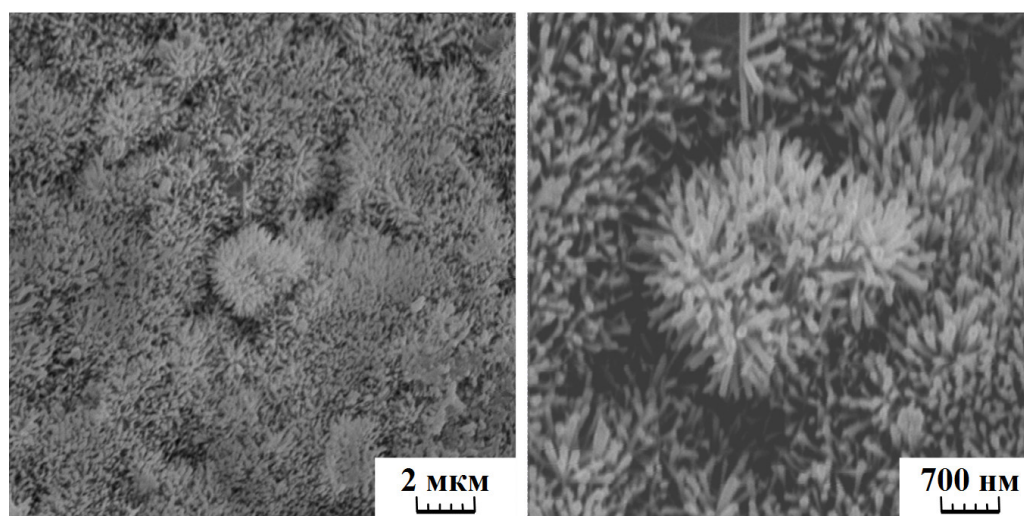


РИС. 11. Микрофотографии шлифованной поверхности образца керамики 5\_250(1)\_1100(1) после обработки в течение 1 ч при t = 100 °C и 5 суток при t = 40 °C в дистиллированной воде (режим рельефа) — «ежи»

подходе к анализу полученных данных в дальнейшем можно проследить эволюцию (и механизм) структурных элементов и зафиксировать все стадии морфогенезиса. Так можно отметить определенное сходство между полученными в данной работе микроструктурами и отдельными ее элементами и схемой, иллюстрирующей стадии морфогенезиса апатит-(CaF)-желатинового композита (формирование сверхструктуры нанокомпозита, образование сферолитов, путем расщепления частиц через серию гантелеобразных форм [17]).

#### 4. Заключение

Современные тенденции развития медицинского материаловедения, связанного с разработкой материалов для костных имплантатов, требует совершенствования технологий, которые обеспечат широкий выбор резорбируемых биосовместимых материалов, в том числе и нанокерамических.

В ходе данной работы получена серия образцов на основе системы  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$ . Показан характер влияния параметров гидротермальной и ультразвуковой обработки на фазовый состав образцов. Показано, что совместное использование УЗ и гидротермальной обработки способствует формированию стехиометрического гидроксиапатита при более низких температурах. Кроме того, гидротермальная и ультразвуковая обработка образцов позволяет значительно повысить стабильность результатов синтеза композиционных материалов в системе  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$ .

Синтезированные нанопорошки фосфатов кальция могут быть использованы для получения биосовместимых нанокерамических композиционных материалов, содержащих биорезорбируемую фазу — двойные фосфаты кальция натрия такие, как  $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$ ,  $\beta\text{-NaCaPO}_4$ ,  $\text{Na}_3\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_5$ . Предложенный способ синтеза позволил получить как плотную нанокерамику, так и пористую, в зависимости от условий термообработки. Микротвердость полученных образцов нанокерамики сопоставима со значениями, приведенными в литературе.

В ходе экспериментов *in vitro* показано, что нанокерамика с подобным фазовым и элементным составом и микроструктурными параметрами может рассматриваться как биорезорбируемая. Уровень pH в изотоническом растворе после обработки нанокерамики на основе двойных фосфатов близок к нейтральному и составляет около 7–8 (образцы керамики, обожженные при 1100 °C), что делает их пригодными для дальнейших биологических испытаний. Наблюдаемый тип структурных элементов («сцепленные ежи» и «переплетенные снопы»), должен формировать довольно прочную каркасную структуру, что позволит использовать нанокерамику подобного элементного и фазового состава с определенными микроструктурными параметрами как биорезорбируемую. На определенном этапе формирования костной ткани важно сохранить жесткость заменяемого элемента кости, что в данном случае может быть обеспечено за счет армирующего действия подобных элементов наноструктуры.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (ГК № 16.740.11.0030) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 10-03-00889-а).

Авторы выражают признательность В. В. Гусарову за внимание к работе.

#### Литература

- [1] Третьяков Ю.Д., Гудилин Е.А. Основные направления фундаментальных и ориентированных исследований в области наноматериалов // Успехи химии. — 2009. — Т. 78, № 9. — С. 867–888.
- [2] Вересов А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д. Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). — 2004. — Т. XLVIII, № 4. — С. 32–46.

- [3] Баринов С.М., Комлев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция — М.: Наука, 2005. — 204 с.
- [4] Баринов С.М. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины // Успехи химии. — 2010. — Т. 79, № 1. — С. 15–32.
- [5] Dorozhkin S.V. Nanodimensional and Nanocrystalline Calcium Orthophosphates // American Journal of Biomedical Engineering. — 2012. — V. 2, No 3. — P. 48–97.
- [6] Arsad M.S.M., Lee P.M., Hung L.K. Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Nanoparticles and  $\beta$ -TCP Particles // 2nd International Conference on Biotechnology and Food Science IPCBEE, IACSIT Press, Singapore. — 2011. — V. 7. — P. 184–188.
- [7] Doi Y., Shimizu Y., Moriwaki Y., Aga M., Iwanaga H., Shibutani T., Yamamoto K., Iwayama Y. Development of a new calcium phosphate cement that contains sodium calcium phosphate // Biomaterials. — 2001. — V. 22, No 8. — P. 847–854.
- [8] Suchanek W., Yashima M., Kakihana M., Yoshimura M.  $\beta$ -Rhenanite ( $\beta$ -NaCaPO<sub>4</sub>) as Weak Interface for Hydroxyapatite Ceramics // Key Engineering Materials. — 1997. — V. 132–136. — P. 2025–2028.
- [9] Путляев В.И., Сафронова Т.В. Новое поколение кальцийфосфатных биоматериалов: роль фазового и химического составов // Стекло и керамика. — 2006. — № 3. — С. 30–33.
- [10] Kennedy G.C. Pressure volume – temperature relations in water at elevated temperatures and pressures // Am. J. Sci. — 1950. — V. 248, No 8. — P. 540–564.
- [11] Kennedy G.C., Kight W.Z., Holser W.T. Properties of water; Part III, Specific volume of liquid water to 100 degrees and 1400 bars // Am. J. Sci. — 1958. — V. 256, No 8. — P. 590–595.
- [12] Шарло Г. Методы аналитической химии: количественный анализ неорганических соединений. — М.: Химия, 1965. — 976 с.
- [13] Сафронова Т.В., Путляев В.И., Шехирев М.А., Кузнецов А.В. Композиционная керамика, содержащая биорезорбируемую фазу // Стекло и керамика. — 2007. — № 3. — С. 31–35.
- [14] Корнейчук С.А., Сафронова Т.В., Путляев В.И. Резорбируемая композиционная керамика на основе нанопорошков фосфатов кальция с соотношением Ca/P=1 // Сборник материалов «IV Всероссийская конференция по наноматериалам» Москва, 2011. — М.: ИМЕТ РАН. — 574 с.
- [15] Евдокимов П.В., Путляев В.И., Вересов А.Г. Биорезорбируемые материалы на основе смешанных фосфатов кальция и щелочных металлов // Сб. тезисов докл. «Биоматериалы в медицине», Москва, 2009. — С. 29–31.
- [16] Артемов М.В. Синтез и изучение свойств порошков пирофосфата кальция // Конкурс научно-исследовательских работ студентов в области химии твердого тела и наноматериалов имени профессора МГУ, чл.-корр. РАН Н.Н. Олейникова. URL: [http://www.nanometer.ru/2009/09/15/biomateriali\\_156901/PROP\\_FILE\\_files\\_1/art.pdf](http://www.nanometer.ru/2009/09/15/biomateriali_156901/PROP_FILE_files_1/art.pdf).
- [17] Россеева Е.В. Кристаллохимия и морфогенезис природных биомиметических апатит-(CaF)-органических композитов // Автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. геол.-минерал. наук : 25.00.05. — СПб., 2010. — 18 с.