

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ  
И НАНОМАТЕРИАЛЫ

УДК 546.883+617-089.844

ТАНТАЛСОДЕРЖАЩАЯ БИОАКТИВНАЯ СТЕКЛОКЕРАМИКА:  
МЕХАНИЗМ ПОДАВЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
СТЕКЛА 45S5 ПРИ ЕГО ЛЕГИРОВАНИИ Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

© 2020 г. Д. Н. Грищенко<sup>а, \*</sup>, А. Б. Слободюк<sup>а</sup>, В. Г. Курявый<sup>а</sup>, М. А. Медков<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Институт химии ДВО РАН, пр-т 100-летия Владивостока, 159, Владивосток, 690022 Россия

\*e-mail: grishchenko@ich.dvo.ru

Поступила в редакцию 25.03.2020 г.

После доработки 24.04.2020 г.

Принята к публикации 15.05.2020 г.

Представлены способы синтеза рентгеноконтрастного танталсодержащего стекла и стеклокерамики путем допирования биостекла 45S5 оксидом тантала. Биоактивное стекло получено пиролизом смеси органических прекурсоров: тетраэтоксисилана, трибутилфосфата, олеата натрия и олеата кальция. Допирование биостекла оксидом тантала выполнено тремя различными способами. Изучен механизм подавления биологической активности материалов с увеличением содержания Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Оценка биоактивности образцов, содержащих 1–40 мас. % Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, проведена *in vitro* с помощью модельной среды – SBF-раствора. Полученные образцы исследованы методами ЯМР на ядрах <sup>31</sup>P, РФА, РЭМ и ЭДС. Снижение концентрации кальция в стеклофазе за счет образования нерастворимых кристаллов CaTa<sub>2</sub>O<sub>6</sub> названо основной причиной подавления биоактивности стекол. Образцы, содержащие до 10 мас. % Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, могут найти применение в современной медицине в качестве материалов, восстанавливающих костную ткань. Рентгеноконтрастное вещество в составе биоматериала позволяет контролировать процесс регенерации костной ткани. Образцы, содержащие более 20 мас. % Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, не прошли тесты *in vitro*. Вследствие растворения одной из фаз стеклокерамики в модельном растворе прогноз для использования *in vivo* таких материалов неблагоприятен.

**Ключевые слова:** биостекло, стеклокерамика, рентгеноконтрастные материалы, оксид тантала, пиролиз органических растворов, биологическая активность

**DOI:** 10.31857/S0044457X20100086

ВВЕДЕНИЕ

Расширение списка материалов, отвечающих различным задачам современной медицины и максимально удовлетворяющих требованиям конкретного клинического случая, является одним из приоритетных направлений современного медицинского материаловедения. Исследования и разработка материалов для замены или регенерации костной ткани считаются наиболее перспективными. Такие материалы могут быть представлены биостеклами, биокерамикой, стеклокерамикой и композитами. Помимо биоактивных кальций-фосфатных материалов широкое распространение приобрели биоинертные керамические материалы, а также композиты, включающие биоинертную подложку и биоактивное покрытие. Легирование кальций-фосфатной биокерамики оксидами металлов, кремния или бора позволяет дополнительно придавать ей такие свойства, как антимикробная активность [1–3] и рентгеноконтрастность [4].

Оксид тантала используется как биоинертный компонент в составе покрытий титановых имплантов, а также в составе биостекол и биоцементов. В комбинации с фосфатами кальция оксид тантала улучшает прикрепление клеток к биоактивным материалам. В частности, в [5] отмечено, что присутствие Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в составе композиционного покрытия на никелиде титана способствует большей адсорбции положительно заряженных белков из питательных сред, а более высокая плотность отрицательного заряда на поверхностях с покрытием гидроксипатит-Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> способствует большей адсорбции ионов Ca<sup>2+</sup> из SBF-раствора. Таким образом, комбинированное покрытие титановых имплантов благодаря слою из Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> обеспечивает хорошую устойчивость к коррозии, в то время как биологически активный наружный кальций-фосфатный слой дополнительно повышает биосовместимость *in vitro* [6]. Кроме того, оксид тантала в составе биоматериалов является рентгеноконтрастным агентом для высокоэффективной рентгеновской компьютерной

Таблица 1. Состав образцов

№ п/п	Содержание компонентов, мас. %				
	Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SiO <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> O	CaO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
1	0	45	24.5	24.5	6
2	3	43.65	23.77	23.77	5.8
3	5	42.75	23.28	23.28	5.7
4	10	40.5	22.05	22.05	5.4
5	20	36.00	19.6	19.6	4.8
6	30	31.5	17.15	17.15	4.2
7	40	27	14.7	14.7	3.6

томографии, что необходимо для визуализации процессов взаимодействия тканей организма с имплантатами [7]. Препараты на основе наночастиц оксида тантала перспективны для локальной радиомодификации [8]. Установлено, что они образуют оболочки вокруг ядер клеток и повышают эффективность при лучевой терапии за счет генерации вторичных электронов [9]. Цементы, содержащие оксид тантала, показывают хорошую рентгеноконтрастность и биоактивность [10]. Пористая биоинертная керамика из оксида тантала может быть химически активирована щелочной гидротермальной обработкой. При этом на поверхности такой керамики в среде SBF образуются фосфаты кальция, что подтверждает биоактивность полученных образцов [11]. Обнаружено также, что введение оксида тантала в силикатную стеклокерамику, с одной стороны, улучшает ее механические свойства, а с другой – подавляет биоактивность [12]. Цикл работ [13–15] посвящен получению биоактивных стекол в системе SiO<sub>2</sub>–ZnO–CaO–SrO–P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> путем замещения оксида цинка оксидом тантала. Авторы показали, что введение оксида тантала в сетку стекла делает его рентгеноконтрастным, а также приводит к изменению прочностных характеристик и растворимости. Полученные стекла обладают антибактериальной и противогрибковой активностью и не оказывают токсического действия по результатам теста на цитотоксичность.

Цель настоящей работы – разработка методов получения рентгеноконтрастной танталосодержащей стеклокерамики путем допирования стекла Bioglass 45S5, полученного из органических растворов, оценка биоактивности образцов *in vitro*, выяснение причин снижения биоактивности стекла с увеличением содержания оксида тантала.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали олеат натрия (C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Na, 98%), олеат кальция (C<sub>36</sub>H<sub>66</sub>O<sub>4</sub>Ca, 98%), скипидар (сульфатный очищенный для органического син-

теза), тетраэтоксисилан (C<sub>8</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Si, 99.5%), трибутилфосфат (C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>P, 99%), бензол (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 99.8%), окись тантала (Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 99%). Органический раствор для стекла Bioglass 45S5 получали следующим образом. В раствор, содержащий олеат натрия в скипидаре и тетраэтоксисилан, добавляли раствор олеата кальция в скипидаре с бензолом и трибутилфосфатом.

Для допирования биостекла танталом использовали три различных метода.

I. В приготовленный органический раствор, содержащий кальций, кремний, натрий и фосфор, добавляли рассчитанные количества экстракта тантала. Экстракцию тантала проводили следующим образом. Исходную водную фазу готовили сплавлением 0.13 г Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и 6 г K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>7</sub> при 800°C с последующим выщелачиванием сплава 6%-ным раствором H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O при нагревании. Экстрагент – 20%-ный бензольный раствор три-*n*-октиламина, предварительно обработанный 10%-ным водным раствором H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученный экстракт содержал 1.7 г/л тантала. После смешивания всех компонентов проводили отгонку растворителя при температуре 150–200°C. Полученную массу (прекурсор) переносили в тигель и подвергали пиролизу, нагревая в муфельной печи до 1300°C со скоростью 7 град/мин, затем выдерживали при этой температуре в течение 20 мин. После этого образец переносили в камеру отжига с температурой 520–550°C, выдерживали при этой температуре 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Этим способом получены стекла, содержащие 1–4 мас. % Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

II. В приготовленный органический раствор, содержащий кальций, кремний, натрий и фосфор, после частичной отгонки растворителя добавляли оксид тантала в необходимых количествах. Принцип получения танталосодержащего стекла – отгонка растворителя, пиролиз, охлаждение – аналогичен способу I. Получены стекла, содержащие 5–40 мас. % Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

III. Из органического раствора при 1300°C получено биостекло Bioglass 45S5. Далее готовили смеси, содержащие рассчитанные количества стекла и оксида тантала, тщательно измельчали их и нагревали до 1300°C со скоростью 7 град/мин с выдержкой при этой температуре в течение 20 мин. Получены стекла, содержащие 5–40 мас. % Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Содержание компонентов в образцах в пересчете на их оксиды представлено в табл. 1.

Рентгенофазовый анализ (РФА) образцов выполняли на дифрактометре D8 Advance (Bruker AXS, Германия) в CuK<sub>α</sub>-излучении с графитовым монохроматором. Кристаллические фазы образующихся на разных стадиях синтеза стекол определяли с помощью программы поиска EVA по базе порошковых данных PDF-2. Для исследования

качественного и количественного элементарного состава, а также морфологии образцов использовали метод растровой электронной микроскопии (РЭМ). РЭМ-изображения образцов и энергодисперсионные спектры получали на электронном сканирующем микроскопе S5500 Hitachi (Япония). Спектры ЯМР и MAS ЯМР  $^{31}\text{P}$  регистрировали на спектрометре Avance AV-300 фирмы Bruker (Германия) при температуре 305 К. Частота вращения образца в MAS-экспериментах составляла 7 кГц. Измерения химических сдвигов (ХС) резонансных линий проводили методом замещения с использованием в качестве стандарта 85%-ной  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $^{31}\text{P}$ ). Ошибка измерения ХС составляла 1.0 м.д. Разложение спектра на компоненты гауссовой формы проводили в самостоятельно разработанной программе с использованием модифицированного метода минимизации Ньютона. Ошибка подгонки кривой не превышала 8% от ее площади.

Биоактивность полученных образцов оценивали *in vitro* с помощью модельной среды — SBF-раствора. Процедура приготовления SBF-раствора аналогична методу, предложенному в работе [16]. К модельному раствору, полученному растворением в дистиллированной воде соответствующих реагентов (табл. 2), при температуре 37°C приливали раствор HCl до pH 7.4. Раствор по минеральному составу идентичен плазме крови. Образцы выдерживали в растворе в течение 14 и 25 сут в термостате при температуре 37°C. Раствор обновляли каждые 48 ч.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование неводных сред позволяет избежать дробной кристаллизации при упаривании растворов и обеспечивает заданный состав продуктов, в частности биологически активных материалов [17, 18]. Для получения биостекел нами ранее разработан метод пиролиза органических растворов [17]. В качестве растворимых в органических растворителях компонентов стекла были использованы тетраэтоксисилан, трибутилфосфат и олеаты натрия и кальция. Отмечен ряд преимуществ получения биостекел этим методом. Он позволяет вводить в стекло допирующие компоненты, изменяющие свойства стекел. Для придания биостеклам рентгеноконтрастных свойств в состав стекла вводят оксиды тяжелых металлов. Их удобно вводить в виде экстрактов в органических растворителях. К сожалению, экстракция тантала из оксалатно-сульфатных растворов не позволяет получать высококонцентрированные экстракты. Это ограничивает возможность получения стекла с содержанием  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  более 4 мас. %. Для получения биостекел с высоким содержанием

**Таблица 2.** Состав модельного SBF-раствора

№ п/п	Реагент	Количество, г/л
1	NaCl	6.547
2	NaHCO <sub>3</sub>	2.268
3	KCl	0.373
4	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	0.178
5	MgCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	0.305
6	CaCl <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O	0.368
7	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.071
8	(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub> CNH <sub>2</sub>	6.057

ем тантала мы вводили оксид тантала в прекурсор или готовое стекло.

Ранее [17] нами показано, что образцы с содержанием  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  до 4 мас. % биоактивны и рентгеноконтрастны. Согласно [12], механические и физические свойства стекла могут быть улучшены добавлением  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , но при этом снижается биологическая активность материала. Сделан вывод, что  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  подавляет образование апатита — при добавлении его в образец в количестве 3 мол. % (или 18 мас. %) апатитовый слой не наблюдается при погружении образца в SBF-раствор даже в течение 30 сут. Для выяснения причины подавления биоактивности стекел получены образцы с содержанием оксида тантала до 40 мас. % и исследовано их поведение в SBF-растворе.

Данные РФА показывают, что пиролиз прекурсора после отгонки растворителя для состава, соответствующего Bioglass 45S5, при 600–1000°C приводит к образованию смеси рентгеноаморфной фазы с кристаллическими фазами различных силикатов натрия и кальция (табл. 3). В отличие от данных, полученных в работах [2, 19], образование гидроксиапатита или оксиапатита в этом температурном интервале не наблюдается. При 1300°C образец становится рентгеноаморфным. На дифрактограммах образцов, содержащих оксид тантала, при температурах 600–1000°C помимо указанных фаз обнаруживается кристаллическая фаза  $\text{CaTa}_2\text{O}_6$ , но отсутствуют кристаллические фазы фосфатов натрия и кальция (табл. 3, рис. 1). При 1300°C образцы, содержащие <20%  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , становятся рентгеноаморфными. В образцах с более высоким содержанием  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  сохраняются кристаллы  $\text{CaTa}_2\text{O}_6$ , что, очевидно, связано с ограниченной растворимостью танталата кальция в стекле. Разницы в дифрактограммах образцов с одинаковым содержанием оксида тантала, полученных II и III способами, не отмечено.

Образцы, содержащие до 10%  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , прозрачны и однородны (рис. 2а). Образцы с 20%-ным содержанием оксида тантала прозрачны, но вы-

Таблица 3. Обжиг прекурсоров при различных температурах

Состав прекурсора, мас. %	Фазы при обжиге		
	700°C	1000°C	1300°C
45 SiO <sub>2</sub> , 24.5 Na <sub>2</sub> O, 24.5 CaO, 6 P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Рентгеноаморфная; Na <sub>2</sub> CaSi <sub>3</sub> O <sub>8</sub> ; Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ; Ca <sub>2</sub> SiO <sub>4</sub> · Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Рентгеноаморфная; Na <sub>2</sub> CaSi <sub>3</sub> O <sub>8</sub> ; Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ; Ca <sub>2</sub> SiO <sub>4</sub> · Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Рентгеноаморфная
43.65 SiO <sub>2</sub> , 23.77 Na <sub>2</sub> O, 23.77 CaO, 5.8 P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 3 Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Рентгеноаморфная; Na <sub>4</sub> Ca(SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ; Ca <sub>2</sub> SiO <sub>4</sub> ; Na <sub>4</sub> Ca <sub>4</sub> (Si <sub>6</sub> O <sub>18</sub> )	Рентгеноаморфная; Na <sub>4</sub> Ca(SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ; Ca <sub>2</sub> SiO <sub>4</sub> ; Na <sub>4</sub> Ca <sub>4</sub> (Si <sub>6</sub> O <sub>18</sub> );	Рентгеноаморфная
42.75 SiO <sub>2</sub> , 23.28 Na <sub>2</sub> O, 23.28 CaO, 5.7 P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 5 Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Рентгеноаморфная; Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ; CaTa <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ; Na <sub>15.78</sub> Ca <sub>3</sub> (Si <sub>6</sub> O <sub>12</sub> )	Рентгеноаморфная; CaTa <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ; Na <sub>2</sub> CaSi <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	Рентгеноаморфная
36 SiO <sub>2</sub> , 19.6 Na <sub>2</sub> O, 19.6 CaO, 4.8 P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 20 Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Рентгеноаморфная; Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ; CaTa <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ; Na <sub>15.78</sub> Ca <sub>3</sub> (Si <sub>6</sub> O <sub>12</sub> )	Рентгеноаморфная; CaTa <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ; Na <sub>6</sub> Ca <sub>3</sub> Si <sub>6</sub> O <sub>18</sub>	Рентгеноаморфная
31.5 SiO <sub>2</sub> , 17.5 Na <sub>2</sub> O, 17.5 CaO, 4.2 P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 30 Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Рентгеноаморфная; Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ; CaTa <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ; Na <sub>15.78</sub> Ca <sub>3</sub> (Si <sub>6</sub> O <sub>12</sub> )	Рентгеноаморфная; CaTa <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ; Na <sub>6</sub> Ca <sub>3</sub> Si <sub>6</sub> O <sub>18</sub>	Рентгеноаморфная; CaTa <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
27 SiO <sub>2</sub> , 14.7 Na <sub>2</sub> O, 14.7 CaO, 3.6 P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 40 Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Рентгеноаморфная; CaTa <sub>2</sub> O <sub>6</sub> *	Рентгеноаморфная; CaTa <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Рентгеноаморфная; CaTa <sub>2</sub> O <sub>6</sub>

\* Кристаллическая фаза CaTa<sub>2</sub>O<sub>6</sub> соответствует № 01-077-1228 (C) из базы порошковых данных Powder Diffraction File, Kabekody, 2007.

явлено присутствие отдельных кристаллов CaTa<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Образцы с более высоким содержанием Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> непрозрачны, состоят из кристаллической

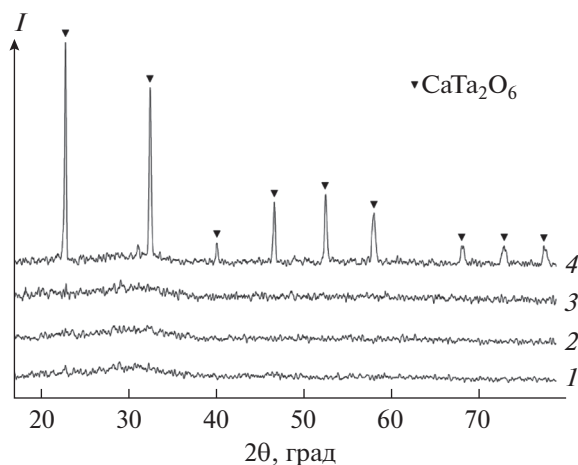


Рис. 1. Дифрактограммы продуктов обжига прекурсора при 1300°C, содержащих 5 (1), 10 (2), 20 (3) и 30 мас. % Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (4).

фазы, равномерно распределенной в стеклофазе (рис. 2б). Тонкозернистая структура в полученных ситаллах характеризуется наличием кристаллов кубической формы с длиной ребра 0.5–1 мкм. Аналогичный процесс кристаллизации при допировании стекла Bioglass 45S5 оксидом вольфрама показан в работе [4]. Установлено, что образование вольфраматов кальция и натрия начинается при содержании в образце 9 мас. % W (или 11 мас. % WO<sub>3</sub>).

С помощью модельной среды оценивали биоактивность образцов, содержащих от 1 до 40 мас. % оксида тантала. Образец сравнения – стекло, содержащее 0% Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, полученное из органических растворов (Bioglass 45S5). В энергодисперсионном спектре стекла Bioglass 45S5 содержатся все компоненты: кремний, кислород, натрий, кальций и фосфор (рис. 3а). Энергодисперсионный спектр этого образца после выдержки в модельной среде состоит преимущественно из кальция и фосфора (рис. 3б). Содержание этих элементов по сравнению с кремнием и натрием на поверхности стекла возросло, что свидетельствует об образовании кальций-фосфатного слоя.

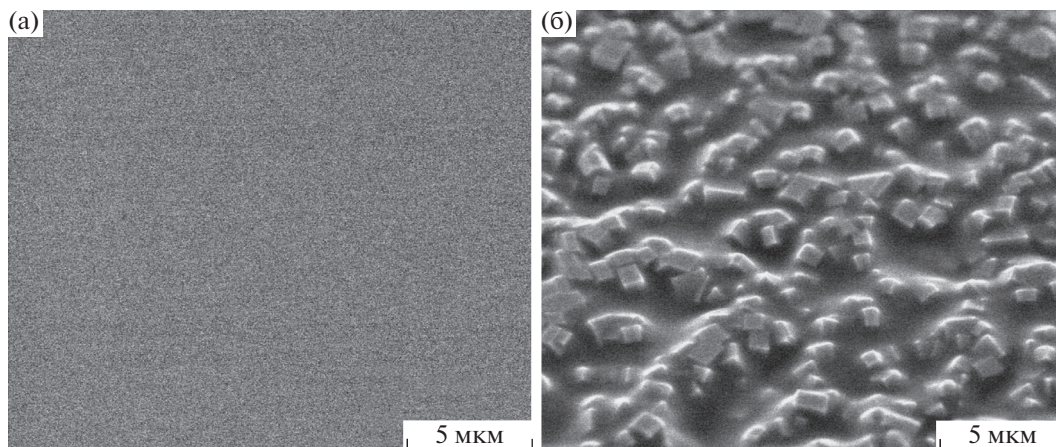


Рис. 2. Микрофотографии стекла, содержащего 10 (а) и 40 мас. %  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  (б).

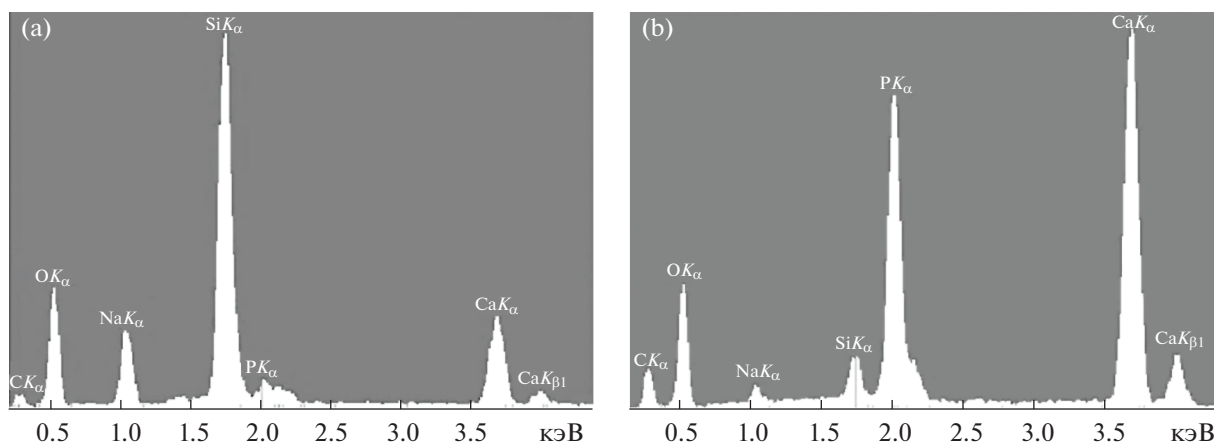


Рис. 3. Энергодисперсионный спектр биостекла 45S5 (а) и покрытия на нем (б).

После пребывания образцов в модельном растворе в течение 14 сут обнаружено, что на поверхности образца стекла 45S5 образовалось плотное покрытие, имеющее вид растрескавшейся корки (рис. 4а). На поверхности образцов, содержащих 1–5%  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , образовались неплотные покрытия, имеющие вид островков разного размера (рис. 4б). Энергодисперсионные спектры покрытий соответствуют фосфатам кальция. На остальных образцах кальций-фосфатного покрытия не обнаружено. Установлено, что чем больше содержание оксида тантала в образце, тем меньшую площадь поверхности образца занимает кальций-фосфатное покрытие при прочих равных условиях.

После пребывания в модельном растворе образцов с содержанием 10–40%  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  в течение 25 сут на поверхности образца, содержащего 10%  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , наблюдаются отдельные кальций-фосфатные частицы размером  $\sim 1$  мкм (рис. 5а). Образец, содержащий 20%  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , не имеет кальций-фосфатного покрытия. Полученные результаты под-

тверждают, что биоактивность образцов снижается с увеличением количества  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  в составе стекла 45S5. Образцы, содержащие 30 и 40 мас. %  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , после пребывания в SBF-растворе в течение 25 сут значительно изменились. Стеклообразная фаза на поверхности образца растворилась, остались кристаллы  $\text{CaTa}_2\text{O}_6$  (рис. 5б).

Принято считать [20], что биологическая активность стекла 45S5 обусловлена гидролизом силикатной сетки с появлением на поверхности стекла силанольных групп ( $\text{Si}-\text{OH}$ ), которые сорбируют ионы кальция из SBF-раствора с последующим формированием слоя гидроксиапатита. Очевидно, что биоактивность не может быть обусловлена только сорбционными свойствами  $\text{Si}-\text{OH}$ -групп, иначе максимальной биоактивностью обладал бы силикагель с высокоразвитой поверхностью. В процессе образования слоя гидроксиапатита на поверхности стекла должны принимать участие катионы кальция и



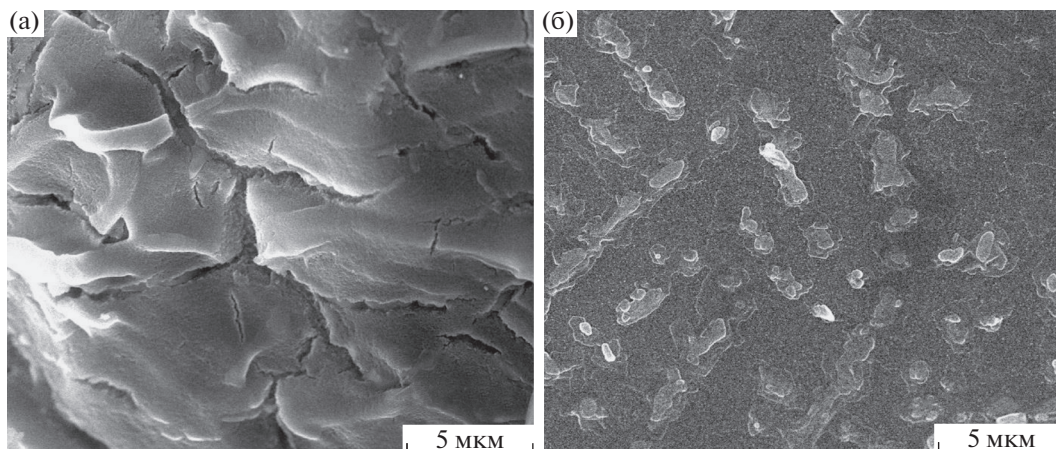


Рис. 4. Микрофотографии стекла 45S5 (а) и стекла, содержащего 3 мас. %  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  (б), после пребывания в SBF-растворе в течение 14 сут.

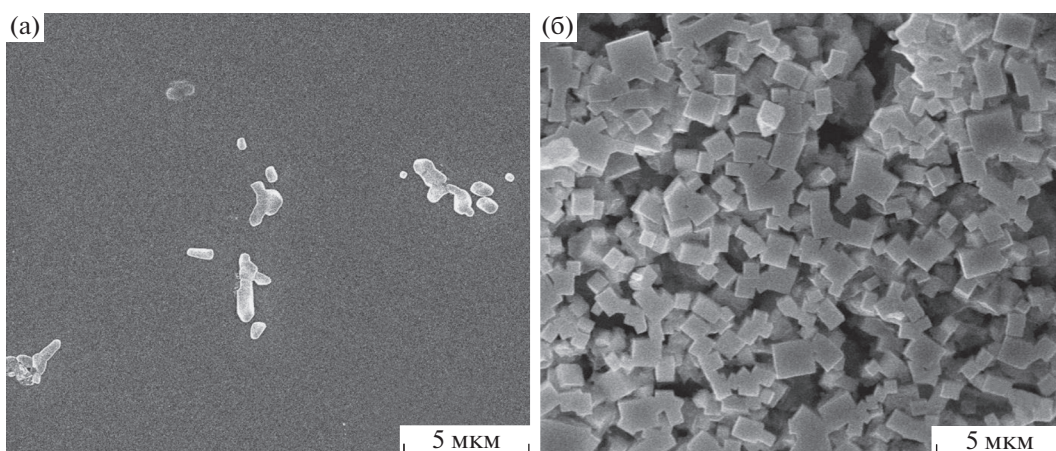


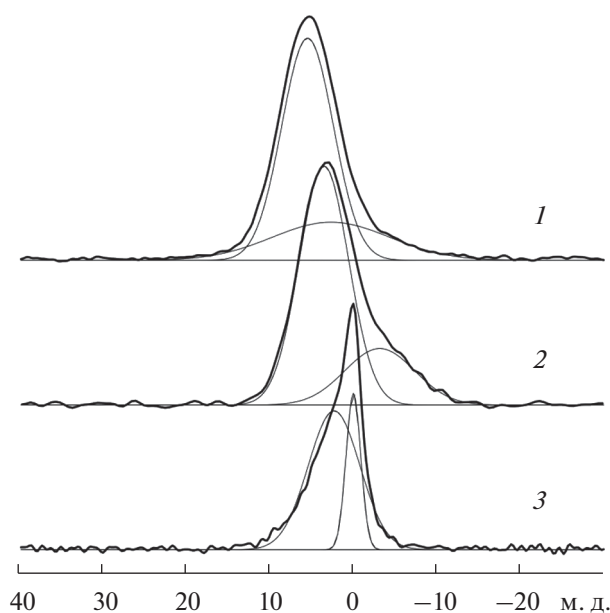
Рис. 5. Микрофотография стекла после пребывания в SBF-растворе в течение 25 сут образцов, содержащих 10 (а) и 40 мас. %  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  (б).

анионы  $\text{PO}_4^{3-}$ , которые выщелачиваются из стекла при растворении фосфатно-силикатной сетки и создают условия для перенасыщения раствора фосфатами кальция в приповерхностном слое. Одной из возможных причин подавления биоактивности стекол с ростом содержания  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  может быть замещение  $\text{P}_2\text{O}_5$  и удаление в процессе варки из состава стекол фосфора в виде фосфорного ангидрида, способного возгораться при достаточно низких температурах. Для проверки этого предположения нами были исследованы спектры ЯМР  $^{31}\text{P}$ .

Спектры ЯМР ВМУ  $^{31}\text{P}$  исследованных стекол представляют собой асимметричные двухкомпонентные линии. Соотношение интегральных интенсивностей компонент, их химические сдвиги и общая интенсивность сигнала ЯМР различаются для разных образцов. Как известно, ХС сигналов в

спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  фосфатных стекол зависят от степени деполимеризации фосфатных групп [21].

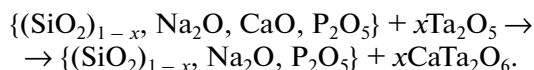
Как видно из рис. 6, как в спектре MAS ЯМР  $^{31}\text{P}$  исходного стекла, так и в спектре стекла с танталом наблюдается по два сигнала, соответствующих полностью деполимеризованным группировкам  $\text{PO}_4^{3-}$  ( $\text{P}^{(0)}$ , сигналы с большими значениями сдвига) и группировкам  $\text{P}^{(1)}$ , сохраняющим связь  $\text{P}-\text{O}-\text{P}$  и входящим в состав фосфатной стекольной сетки. Относительные интегральные интенсивности указанных сигналов в этих стеклах (рис. 6, табл. 4) практически совпадают. Смещение сигнала ЯМР в слабое магнитное поле для стекла, содержащего тантал, вероятно, обусловлено изменением степени полимеризации фосфатных групп. Таким образом, удаление фосфора из стекла с ростом концентрации тантала не под-



**Рис. 6.** Спектры ЯМР ВМУ  $^{31}\text{P}$  исследованных стекол: биостекло 45S5 + 40%  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  (1), биостекло 45S5 (2), прекурсор 45S5 + 40%  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  (3).

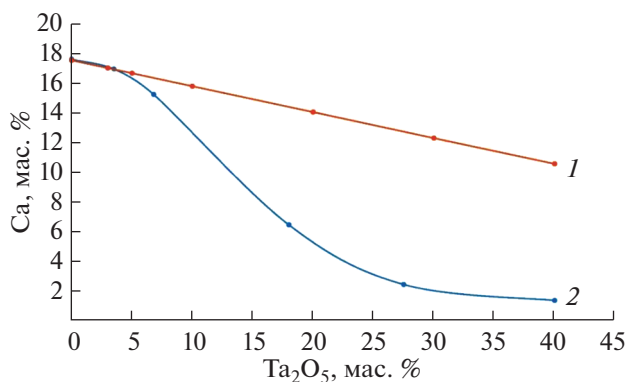
тверждается данными ЯМР и не может являться причиной подавления биоактивности.

Еще одной причиной снижения биологической активности стекол с ростом концентрации тантала может быть выведение из стекла кальция. Как показывают результаты РФА, в процессе замещения  $\text{SiO}_2$  на  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  в стекле происходит образование кристаллов  $\text{CaTa}_2\text{O}_6$ . Процесс образования кристаллической фазы можно представить схемой:



В предельном случае при  $x \rightarrow 1$  может получиться образец, содержащий фазы танталата кальция и растворимые в воде фосфаты и силикаты натрия.

Как следует из данных, приведенных в табл. 1, с ростом содержания оксида тантала в образцах снижается содержание кальция. Необходимо отметить, что в данном случае это общее содержа-



**Рис. 7.** Содержание кальция в образцах в зависимости от содержания оксида тантала: общее содержание кальция (1), содержание кальция на поверхности стекла по данным РЭМ (2).

ние кальция, присутствующего как в сетке стекла, так и в составе кристаллов  $\text{CaTa}_2\text{O}_6$ . Содержание кальция только в стекле можно определить с помощью анализа энергодисперсионных спектров образцов. Как видно из рис. 7, при увеличении содержания тантала происходит постепенное снижение концентрации кальция на поверхности стекла за счет выведения катионов кальция из сетки стекла в кристаллическую фазу. В результате этого у образцов с содержанием более 30%  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  стеклофаза становится растворимой в SBF-растворе (рис. 5б). Таким образом, одной из основных причин подавления биоактивности стекол с увеличением содержания  $\text{Ta}_2\text{O}_5$  является постепенное снижение концентрации кальция в стекле за счет образования нерастворимых кристаллов  $\text{CaTa}_2\text{O}_6$ , в результате чего в поверхностном слое не происходит пересыщения раствора SBF катионами кальция и кальций-фосфатный слой перестает осаживаться на поверхности образца. Образцы, содержащиеся в составе до 10 мас. %  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , являются одновременно и рентгеноконтрастными, и биоактивными, а значит, могут применяться в качестве материалов для восстановительной хирургии.

**Таблица 4.** Сравнительные удельные интегральные интенсивности (Ио) центрального сигнала, интенсивности (Ик) и химические сдвиги (ХС) компонент спектров ЯМР ВМУ  $^{31}\text{P}$  исследованных стекол

Образец	Ио, %	ХС, м.д.	Ик	ХС, м.д.	Ик
Биостекло 45S5	100	3.6	74	-3	26
Прекурсор 45S5 + 40 мас. % $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , полученный при 500°C	69.02385	2.4	76	0	24
Биостекло 45S5 + 40 мас. % $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , полученное при 1300°C	98.15484	5.6	71	2.8	29

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе биостекла 45S5 получены и охарактеризованы методами ЯМР на ядрах  $^{31}\text{P}$ , РФА и РЭМ рентгеноконтрастные стекла и стеклокерамика, содержащие 1–40 мас. %  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ . Проведена *in vitro* оценка биоактивности полученных образцов с помощью модельной среды (SBF-раствора). Установлен механизм подавления биологической активности стекла с увеличением содержания оксида тантала. Основной причиной подавления биоактивности стекол названо снижение концентрации кальция в стекле за счет образования нерастворимых кристаллов  $\text{CaTa}_2\text{O}_6$ .

Образцы, содержащие до 10 мас. %  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , представляют перспективу для современной медицины в качестве материалов для восстановления костной ткани. Рентгеноконтрастное вещество в составе биоматериала дает возможность контролировать процесс регенерации костной ткани.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при частичной поддержке ПФИ Дальневосточного отделения РАН “Дальний Восток” (проект № 18-3-042) и в рамках государственного задания ФГБУН Института химии ДВО РАН (проект № 0265-2018-0002).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tankut A., Dorozhkin S.V., Omer K. et al. // *Ceram. Int.* 2019. V. 45. № 17. P. 22752. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.07.314>
2. Grishchenko D.N., Medkov M.A., Papunov E.K. et al. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. V. 65. № 3. P. 431. [Грищенко Д.Н., Медков М.А., Папунов Е.К. и др. // *Журн. неорган. химии.* 2020. Т. 65. № 3. С. 403.] <https://doi.org/10.1134/S0036023620030055>
3. Sakthi Prasad S., Itishree Ratha, Tarun Adarsh et al. // *J. Mater. Res.* 2018. V. 33. № 2. P. 178. <https://doi.org/10.1557/jmr.2017.442>
4. Medkov M.A., Grishchenko D.N., Kuryavyi V.G., Slobodyuk A.B. // *Glass Ceram.* 2018. V. 75. № 7–8. P. 322. [Медков М.А., Грищенко Д.Н., Курявый В.Г., Слободюк А.Б. // *Стекло и керамика.* 2018. № 8. С. 40.] <https://doi.org/10.1007/s10717-018-0079-5>
5. Horandghadim N., Khalil-Allafi J., Urgen M. // *Mater. Sci. Eng. C.* 2019. V. 102. P. 683. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.05.005>
6. Ying-Sui Sun, Her-Hsiung Huang // *J. Alloys Compd.* 2018. V. 743. P. 99. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2018.01.340>
7. Oh M.H., Lee N., Kim H. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. V. 133. № 14. P. 5508. <https://doi.org/10.1021/ja200120k>
8. Лукьяненко К.С., Апанасевич В.И., Лагурева А.В. и др. // *Тихоокеанский медицинский журн.* 2016. № 4. С. 38. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.38-40>
9. Engels E., Corde S., McKinnon S. et al. // *Physica Medica.* 2016. V. 32. № 12. P. 1852. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.10.024>
10. Zamparini F., Siboni F., Prati C. et al. // *Clinical Oral Investigations.* 2019. V. 23. P. 445. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2453-7>
11. Marques C., Louro L.H.L., Prado da Silva M.H. // *Key Eng. Mater.* V. 396–398. P. 641. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.396-398.641>
12. Riaz M., Zia R., Saleemi F. et al. // *Mater. Sci. Poland.* 2016. V. 34. № 1. P. 13. <https://doi.org/10.1515/msp-2016-0013>
13. Alhalawani A., Towler M.R. // *Mater. Charact.* 2016. V. 114. P. 218. <https://doi.org/10.1016/j.matchar.2016.03.004>
14. Alhalawani A.M., Towler M.R. // *Mater. Sci. Eng. C.* 2017. V. 72. P. 202. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.066>
15. Alhalawani A.M., Mehrvara C., Stonec W. et al. // *Mater Sci Eng. C.* 2017. V. 71. P. 401. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.024>
16. Kokubo T., Takadama H. // *Biomaterials.* 2006. V. 27. № 15. P. 2907. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.017>
17. Медков М.А., Грищенко Д.Н., Дмитриева Е.Э., Курявый В.Г. // *Химическая технология.* 2019. Т. 20. № 7. С. 299. <https://doi.org/10.31044/1684-5811-2019-20-7-299-304>
18. Larionov D.S., Kuzina M.A., Evdokimov P.V. et al. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. V. 65. № 3. P. 312.
19. Solonenko A.P., Blesman A.I., Polonyankin D.A., Gorbunov V.A. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2018. V. 63. № 8. P. 993.
20. Путляев В.И. // *Соровский образовательный журн.* 2004. Т. 8. № 1. С. 44. <https://studylib.ru/doc/2355605/himiya-himiya-sovremennye-biokeramicheskie-materialy>
21. Eckert H. // *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2018. V. 88. P. 263. <https://doi.org/10.1007/s10971-018-4795-7>