

## **Влияние высокопористой биокерамики на основе системы $ZrO_2 - Y_2O_3 - CeO_2$ на биологические ткани экспериментальных животных**

**М. В. Калинина, Н. Ю. Ковалько, Д. Н. Сулов,  
Ю. С. Андожская, О. В. Галибин, О. А. Шилова**

Методом обратного совместного осаждения гидроксидов синтезирован высокодисперсный порошок (средний размер 8 – 10 нм) состава  $(ZrO_2)_{0,92}(Y_2O_3)_{0,03}(CeO_2)_{0,05}$ , на его основе с применением комплексного порообразователя и механоактивации получена высокопористая керамика (средний размер зерен 60 – 65 нм). Синтезированный керамический материал-имплантат с открытой пористостью 55 % и размером пор 40 – 800 нм был помещен в организм лабораторных животных. Изучена реакция биологических тканей экспериментальных животных на введение пластин из композитных высокопористых материалов на основе  $t-ZrO_2$  через 15 месяцев после их имплантации. Выявлено, что в капсулах происходит усиленная ревазуляризация, а в интактной зоне внедрения керамики регистрируется перфузия тканей. Показана возможность прорастания сосудов в мягких тканях в имеющееся поровое пространство керамики. Результаты, полученные в условиях *in vivo*, позволяют утверждать, что пористую биокерамику на основе  $t-ZrO_2$  можно использовать в производстве эндопротезов и имплантатов в таких областях медицины, как ортопедия и травматология.

**Ключевые слова:** метод обратного соосаждения, ультрадисперсные порошки, высокопористая биокерамика на основе  $t-ZrO_2$ , исследования *in vivo*, эндопротезы, имплантаты.

**DOI: 10.30791/1028-978X-2020-7-29-39**

### **Введение**

Керамические материалы в настоящее время занимают приоритетное положение на мировом рынке, широко востребованы в разных областях промышленности и медицины. Это обусловлено их высокой коррозионной, химической, радиационной стойкостью, термостойкостью, низкой теплопроводностью, что делает возможным продолжительную эксплуатацию керамических элементов в условиях воздействия химически-агрессивных сред и повышенных температур без деградации свойств. При этом наилучшие свойства имеют керамические материалы из частично стабилизированного диоксида циркония ( $t-ZrO_2$ ), который получают путем добавления на стадии синтеза порошка-прекурсора ста-

билизирующих добавок, таких как оксид иттрия, церия и др. [1 – 3]. Привлекательность керамики на основе  $t-ZrO_2$  для медицинского применения обуславливается исключительной химической инертностью, высокой прочностью и хорошей совместимостью с организмом человека.

Метод внутрикостного эндопротезирования, основанный на принципе остеоинтеграции, является одним из перспективных направлений в современной реконструктивной хирургии. Данный метод позволяет достичь более высоких показателей функциональной активности пациентов и повысить качество жизни по сравнению с традиционной технологией протезирования.

Для изготовления эндопротезов используют износостойкую керамику, металлы и сплавы, раз-

личные полимеры. Они легко поддаются обработке для достижения хорошего сопряжения частей конструкции протеза. Наиболее популярным материалом для создания протезов является нержавеющей стали сплавы благодаря низкой стоимости изделия. Однако, металлические конструкции часто вызывают аллергические реакции и отторгаются организмом, что уменьшает их срок службы и приводит к необходимости повторного хирургического вмешательства и замены протеза. Полимерные материалы также не всегда совместимы с организмом. Кроме того, они обладают низкими показателями износостойкости и способны разрушаться из-за воздействия биологических жидкостей в организме человека.

Большое множество материалов и методов, применяемых в эндопротезировании, не снижает значимости данной проблемы, которая остается востребованной и в настоящее время. Поэтому поиск новых материалов с улучшенными медико-биологическими и механическими характеристиками необходим для повышения эффективности оказания помощи пациентам. В этой связи повышенный интерес вызывают биосовместимые керамические материалы на основе частично стабилизированного диоксида циркония. Керамика на основе  $t\text{-ZrO}_2$  обладает высокими значениями прочности, твердости и трещиностойкости, полностью биосовместима и не вызывает негативной реакции человеческого организма в течение продолжительного времени.

На сегодняшний день плотную биокерамику на основе  $t\text{-ZrO}_2$  активно используют для стоматологического протезирования [4 – 7]. Для других типов протезирования (например, протезирование тазобедренного сустава) применяют высокопористую керамику. Пористые керамические материалы — особый класс материалов, эксплуатационные характеристики которых определяются объемом порового пространства и размером пор. Их области применения весьма обширны — это носители катализаторов, фильтры, мембраны с частичной проницаемостью, электроды, топливные элементы, теплоизоляционные конструкции [1, 8 – 11]. Помимо применения в технических областях, керамику на основе  $t\text{-ZrO}_2$  используют в медицине для реконструкции и замещения костной ткани, так как она по типу химической связи близка к неорганическому матриксу кости, не оказывает токсического влияния на организм и способна длительное время сохранять механические характеристики, пребывая в биологически-активной среде. Структура материала должна позволять костной ткани про-

растать вглубь, что требует наличия развитой системы пор. Современные технологические приемы увеличения пористости керамики довольно разнообразны [8 – 13]. Метод спекания с добавлением порообразующих добавок является наиболее простым методом получения высокопористой керамики, позволяющим варьировать пористость в широких пределах. В материале, полученном с использованием порообразующей добавки, структура пор имеет бимодальный характер. Для такой структуры характерны два вида пор — микропоры, соизмеримые с зёрнами порошка, и крупные поры, структура которых определяется конфигурацией вводимых порообразующих частиц. Количество и размер микропор зависит от геометрии частиц керамического порошка, его способа получения, способа формования и режима спекания.

В настоящее время уделяется большое внимание получению и изучению физико-химических свойств нанокристаллических порошков. Высокодисперсные порошки  $\text{ZrO}_2$  и твердых растворов на его основе получают в основном химическими методами: золь-гель, соосаждения гидроксидов, совместная кристаллизация солей, механохимическое активирование и др. [2, 5, 9, 11]. Метод совместного осаждения гидроксидов позволяет проводить смешение исходных реагентов на ионно-молекулярном уровне, что дает возможность получать оксидные нанопорошки заданного состава с высокой дисперсностью (от 1 до 100 нм).

Цель исследования — синтез ультрадисперсных порошков, получение на их основе высокопористого керамического материала на основе системы  $\text{ZrO}_2 - \text{Y}_2\text{O}_3 - \text{CeO}_2$  для эндопротезирования и изучение его механических свойств и биосовместимости.

#### **Методика эксперимента**

В работе были использованы следующие методы исследования: методом рН-метрии (рН-метр 150М) определяли рН-осаждения гидроксидов; с помощью метода низкотемпературной адсорбции азота проводили измерения удельной площади поверхности порошков  $S_{\text{уд}}$  и распределения пор по размерам (анализатор сорбции газов Autosorb-1 и Quantachrome Nova 4200e), относительная погрешность определения  $S_{\text{уд}}$  составляла 4 %; дифференциальный термический анализ (ДТА) использовали для изучения процессов термолитиза, протекающих в соосажденных ксерогелях и порошках при нагревании в интервале температур 20 – 1000 °С (точность измерения температуры

составляла  $\pm 10$  °С) (дериватограф Q-1000 фирмы MOM); для исследования кристаллической структуры и фазового состава порошков использовали рентгенофазовый анализ (РФА, дифрактометр D8-Advance“Bruker”,  $CuK_{\alpha}$ -излучение,  $2\theta = 15 - 80^\circ$ , на воздухе). Для расшифровки дифрактограмм использовали международную базу данных ICDD-2006, результаты анализа обрабатывали с помощью программы “WINFIT 1.2.1.”, использующей Фурье-преобразование профиля рефлекса. Для оценки размеров областей когерентного рассеяния (ОКР) применяли уравнение Селякова – Шеррера [14]:  $d_{OKP} = 0,9 \lambda / (\beta \cdot \cos\theta)$ , где  $\lambda$  — длина волны  $CuK_{\alpha}$ ,  $\beta$  — ширина дифракционного рефлекса на полувысоте.

Определения предела прочности при статическом изгибе, трещиностойкости и твердости выполняли по методу Виккерса на 10 образцах керамики (ГОСТ 25.506-85), относительная погрешность составляла 10 %. Теплопроводность определяли на измерительном блоке ИТ- $\lambda$ -400 по ГОСТ 7076-99 на 10 образцах, относительная погрешность измерений — 10 %. Распределение пор по размерам оценивали на порометре Porotech 3.1 с относительной погрешностью  $\pm 4$  % на 10 образцах.

Биологическую совместимость полученных материалов изучали на 5 самцах крыс линии Wistar, весом 250 – 300 г без признаков острых или хронических заболеваний. Допплерографию животному в месте нахождения керамических пластин на основе диоксида циркония выполняли с использованием ультразвукового микроциркуляторного доплерографа “МинимаксДопплер-К”.

## Результаты и их обсуждение

### **Синтез ксерогелей и порошков в системе $ZrO_2 - Y_2O_3 - CeO_2$ и твердого раствора состава $(ZrO_2)_{0,92}(Y_2O_3)_{0,03}(CeO_2)_{0,05}$**

Синтез нанодисперсных порошков осуществляли методом обратного совместного осаждения гидроксидов циркония, иттрия и церия из разбавленных растворов азотнокислых солей ( $\sim 0,1 - 0,2$  М) раствором осадителя. В качестве исходных реагентов были выбраны водные растворы оксинитрата циркония  $ZrO(NO_3)_2 \cdot 2 H_2O$ , нитратов иттрия  $Y(NO_3)_3 \cdot 6 H_2O$ , церия  $Ce(NO_3)_3 \cdot 6 H_2O$  и водный раствор аммиака  $NH_4OH$ .

Смесь растворов солей в заданном соотношении добавляли в водный раствор аммиака (рис. 1).

Раствором хлористого аммония ( $NH_4Cl$ ) поддерживали постоянное значение pH = 9,5 в те-

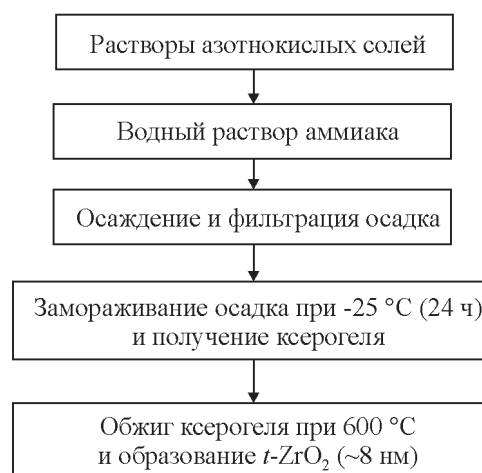


Рис. 1. Схема синтеза порошков-прекурсоров методом обратного соосаждения гидроксидов Zr, Y и Ce.

Fig. 1. Scheme of synthesis of precursor powders by reverse co-deposition of hydroxides of Zr, Y and Ce.

чение всего процесса осаждения. Полученный гелеобразный осадок фильтровали и подвергали замораживанию при  $-25$  °С (24 ч). После замораживания был получен тонкопористый ксерогель с рентгеноаморфной структурой. По предварительной оценке, площадь удельной поверхности ксерогеля составляет  $\sim 120$  м<sup>2</sup>/г. Спекание полученных прессовок проводили при  $1400$  °С (2 ч). Получены спеченные керамические образцы с размером зерен  $\sim 60 - 70$  нм с заданными размерными параметрами. Правильный выбор комбинированной добавки для стабилизации диоксида циркония в тетрагональной модификации и оптимальный режим обжига синтезированного нанопорошка позволяет получать нанокерамику с высокой степенью тетрагональности кристаллической решетки  $t-ZrO_2$  — 1,43837, что дает возможность значительно повысить устойчивость керамики во влажных средах в интервале температур  $20 - 100$  °С. Полученная керамика не подвергается отрицательному воздействию низкотемпературного “старения” в жидких средах с различными значениями pH, сохраняя высокую прочность [15 – 17].

### **Получение керамики с развитой поровой структурой**

Все измерения свойств полученной керамики проводили на 10 образцах, в работе приведены усредненные результаты.

Одним из наиболее простых методов получения высокопористой керамики является метод порообразующих добавок. Для достижения значения открытой пористости  $\geq 45\%$  с сохранением оптимальной спекаемости керамики к порошку на основе  $t\text{-ZrO}_2$  добавляли смесь порообразователей.

Для получения пористой керамики на основе диоксида циркония в качестве порообразователей были выбраны: карбонат аммония, гидроксид алюминия и их смесь в различном процентном соотношении. Такой выбор обусловлен тем, что карбонат аммония и гидроксид алюминия доступны, экологически чисты и не загрязняют конечный продукт, а также безопасны для организма человека.

Известно, что количество порообразователя лимитируется прочностью спеченной керамики, так как с возрастанием пористости выше  $50\%$ , прочность керамики резко падает. В этой связи целесообразно использовать в качестве порообразующей добавки гидроксид алюминия, так как образующийся при его разложении оксид образует упрочняющую армирующую фазу в спеченной керамике. Однако, таким образом достичь высокой пористости трудно, что создает необходимость использования комплексного порообразователя. В качестве дополнения к гидроксиду аммония был использован карбонат аммония, один моль которого при разложении дает три моля газообразной фазы, что обуславливает образование развитой поровой структуры. Порообразователи добавляли в полученные порошки-прекурсоры в заданном соотношении и смешивали в планетарной мельнице с использованием размольных стаканов и мелющих шаров из электрокорунда в течение 1 ч для гомогенизации шихты. Механоактивация способствует возникновению возбужденных состояний межатомных связей, дефектов и вакансий, что повышает активность получаемых порошков. Таким образом, полученный порошок характеризуется высокой дисперсностью и поверхностной активностью. Полученный механоактивированный порошок исследовали методом ДТА. Кривые ДТА (рис. 2, кривая 1) характеризуются двумя термоэффектами: эндотермическим при  $180^\circ\text{C}$ , соответствующим основной стадии дегидратации, а также экзотермическим при  $410^\circ\text{C}$ , обусловленным началом процесса кристаллизации метастабильной фазы  $c\text{-ZrO}_2$ . Для сравнения на рис. 2 (кривая 2) представлены результаты термолитиза порошка, не подвергавшегося механохимической активации. Как видно из рис. 2, для механоактивированного порошка характерно снижение температуры экзотермического эффекта ( $435 \rightarrow 410^\circ\text{C}$ ), что связано

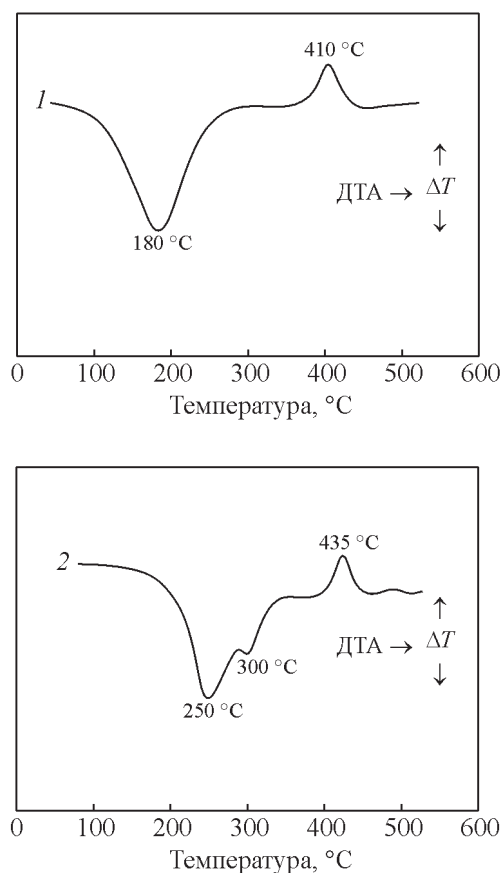


Рис. 2. Результаты ДТА порошка на основе системы  $\text{ZrO}_2\text{-Y}_2\text{O}_3\text{-CeO}_2$ : 1 — механоактивированного, 2 — без механоактивации.

Fig. 2. Results of differential thermal analysis of powder based on the system  $\text{ZrO}_2\text{-Y}_2\text{O}_3\text{-CeO}_2$ : 1 — mechanoactivated powder, 2 — powder without mechanoactivation.

с ускорением процесса диспергирования. Таким образом, улучшается дисперсность продукта, и активизируются химические реакции между исходными реагентами.

Консолидацию синтезированных порошков-прекурсоров проводили методом холодного одноосного прессования при давлении  $100\text{ МПа}$  и спекания при  $1400^\circ\text{C}$  ( $1,5\text{ ч}$ ) на воздухе. Низкое давление прессования было выбрано специально для создания условий получения высокопористой структуры в керамике. Кроме того, при низком давлении прессования происходит обособление больших агломератов и превращение их в крупные зерна с образованием большого порового пространства вокруг них. На рис. 3 представлена дифрактограмма спеченной керамики и ее внешний вид.

Из рис. 3 видно, что керамика сохраняет однофазную тетрагональную структуру. Средний

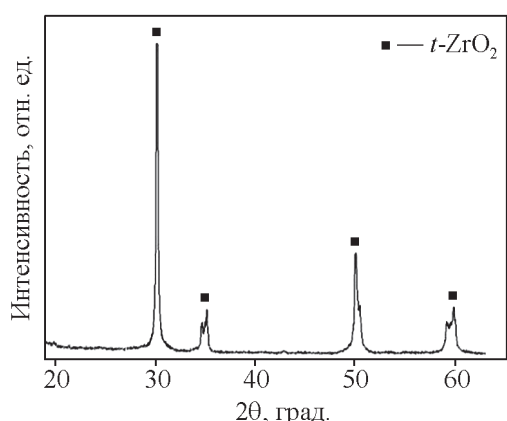


Рис. 3. Кристаллическая структура керамики на основе  $t-ZrO_2$  с добавлением 20 масс. %  $(NH_4)_2CO_3$  + 15 масс. %  $Al(OH)_3$ .

Fig. 3. Crystal structure of ceramics based on  $t-ZrO_2$  with addition of 20 wt. %  $(NH_4)_2CO_3$  + 15 wt. %  $Al(OH)_3$ .

размер частиц составляет 60 – 65 нм. В табл. 1 приведены значения среднего размера зер-

Таблица 1

Размер кристаллитов тетрагонального твердого раствора  $(ZrO_2)_{0,92}(Y_2O_3)_{0,03}(CeO_2)_{0,05}$  в зависимости от температуры

Table 1

Crystallite size of  $(ZrO_2)_{0,92}(Y_2O_3)_{0,03}(CeO_2)_{0,05}$  tetragonal solid solution depending on temperature

T, °C	500	700	900	1400
d, нм	10	20	40	60

на ( $d$ , нм) тетрагонального твердого раствора  $(ZrO_2)_{0,92}(Y_2O_3)_{0,03}(CeO_2)_{0,05}$  и их изменения в интервале температур 600 – 1400 °C.

В табл. 2 представлены значения линейной усадки, открытой пористости полученной керамики в зависимости от изменения содержания комплексной порообразующей добавки.

Как видно из табл. 2, наибольшие значения вводимых порообразующих добавок — 20 масс. %  $(NH_4)_2CO_3$  и 15 масс. %  $Al(OH)_3$ . Такие предельные концентрации порообразователя обусловлены тем, что при добавлении в шихту более 20 масс. % карбоната аммония происходит разрушение образцов на стадии спекания из-за взрывного характера разложения  $(NH_4)_2CO_3$ . Добавление гидроксида алюминия более 15 масс. % существенно не увеличивает пористость керамических образцов. Все образцы после спекания характеризуются большой усадкой и малой долей закрытой пористости. Значительная усадка образцов в процессе спекания говорит о том, что основным механизмом уплотнения в данном случае является взаимное проскальзывание частиц на стадии нагрева, движущей силой которого является капиллярное давление. С другой стороны, способность к рекристаллизационному уплотнению выражена не так явно, ввиду низкой прочности конечных изделий.

Анализируя результаты, приведенные в табл. 2 можно заключить, что введение в шихту 20 масс. %  $(NH_4)_2CO_3$  + 5 масс. %  $Al(OH)_3$  позволило увеличить открытую пористость образцов на 16 % по сравнению с образцом без добавок. Дальнейший рост количества гидроксида алюминия в смеси порообразователей повысил открытую пористость до

Таблица 2

Значения линейной усадки, потери массы и пористости образцов, полученных с использованием разных порообразователей

Table 2

Values of linear shrinkage, mass loss and porosity of samples obtained with using different blowing agents

Состав образцов	Линейная усадка, %	Потеря массы, %	Открытая пористость, %	Кажущаяся плотность, г/см <sup>3</sup>	Закрытая пористость, %
$t-ZrO_2$ (без порообразователя)	14	5	32	3,698	9
$t-ZrO_2$ + 20 масс. % $(NH_4)_2CO_3$	18	21	45	2,957	5
$t-ZrO_2$ + 15 масс. % $Al(OH)_3$	13	10	40	3,231	9
$t-ZrO_2$ + 20 масс. % $(NH_4)_2CO_3$ + 5 масс. % $Al(OH)_3$	7	18	48	2,685	6
$t-ZrO_2$ + 20 масс. % $(NH_4)_2CO_3$ + 10 масс. % $Al(OH)_3$	6	20	50	2,496	8
$t-ZrO_2$ + 20 масс. % $(NH_4)_2CO_3$ + 15 масс. % $Al(OH)_3$	6	22	55	2,242	7



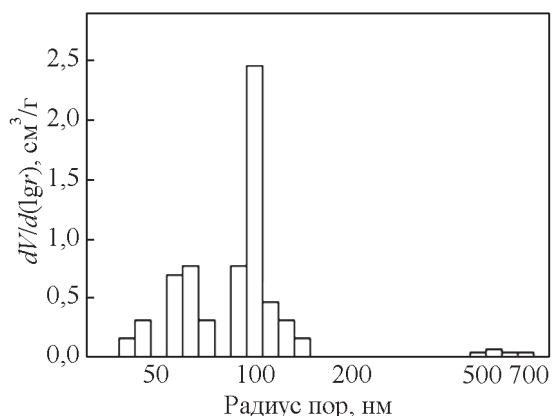


Рис. 4. Дифференциальное распределение пор по размерам пористой структуры керамики на основе *t*-ZrO<sub>2</sub> с добавлением 20 масс. % (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 15 масс. % Al(OH)<sub>3</sub> (1400 °С, 2 ч).

Fig. 4. Differential distribution of pore sizes of the porous structure of ceramics based on *t*-ZrO<sub>2</sub> with addition of 20 wt. % (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and 15 wt. % Al(OH)<sub>3</sub> (1400 °C, 2 hours).

50 % и выше. Введение смеси порообразователей в соотношении 20 масс. % (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> + 15 масс. % Al(OH)<sub>3</sub> позволило получить керамику на основе *t*-ZrO<sub>2</sub> с открытой пористостью 55 %.

Методом ртутной порометрии были получены данные о размерах и распределении пор в образце полученного керамического материала (рис. 4).

Из рис. 4 следует, что данная керамика имеет бимодальное распределение мезо- и макропор по размерам в интервале 40 – 800 нм. Первый максимум обусловлен мезо-порами менее 100 нм, размер которых соизмерим с размером зерна. Второй максимум образуют макропоры размером от 100 нм и выше. Столь крупные пустоты в керамике обусловлены образованием в процессе прессования прочного каркаса из агломератов используемых порошков, размеры которых определяют размер макропор между ними. Значительная доля пор

Таблица 3

Характеристики пористого образца по результатам порометрии

Table 3	
Characteristics of the porous sample according to porometry results	
Средний размер пор, нм	180
Массовая пористость, см <sup>3</sup> /г	0,3149
Объемная пористость, см <sup>3</sup> /см <sup>3</sup>	0,6467
Удельная площадь поверхности мезо- и макропор, см <sup>2</sup> /г	2,0241

Таблица 4

Физико-механические свойства высокопористой керамики состава (ZrO<sub>2</sub>)<sub>0,92</sub>(Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>0,03</sub>(CeO<sub>2</sub>)<sub>0,05</sub> с открытой пористостью 55 %

Table 4

Physical and mechanical properties of high-porous ceramics of (ZrO<sub>2</sub>)<sub>0,92</sub>(Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>0,03</sub>(CeO<sub>2</sub>)<sub>0,05</sub> composition with 55 % open porosity

Средний размер зерна, нм	60 – 65
Пористость, %	55
Прочность на изгиб, МПа	17 – 20
Прочность на сжатие, МПа	80 – 100
Трещиностойкость K <sub>1С</sub> , МПа·м <sup>1/2</sup>	9 – 10

имеет радиус менее 200 нм. Средний размер пор по полученным данным составил ~ 180 нм (табл. 3).

В табл. 4 приведены физико-механические свойства синтезированной керамики.

Такие значения физико-механических свойств полученной высокопористой керамики способствуют лучшей остеоинтеграции имплантата и обеспечивают возможности роста костной ткани в живом организме. Так, например, предел прочности на сжатие костной ткани человека составляет в среднем 100 МПа [18].

#### Изучение реакции биологических тканей животных на имплантированную высокопористую биокерамику на основе диоксида циркония

Лабораторным животным под наркозом: Sol. Zoletil 50 — 0,1 мл на 0,1 кг массы животного, Sol. Rometerum 20 mg/ml — 0,0125 мл на 0,1 кг массы животного, внутривенно, выполняли разрез по внутренней поверхности правой тазовой конечности. Выделяли musculus adductor magnus, между волокон которой помещали циркониевую пластинку прямоугольной формы, размером 11,0 × 0,5 × 0,15 мм, с обработанными поверхностями. Аналогичную пластинку помещали подкожно в reg. interscapularis sinistra. В это же место поместили циркониевую пластину с “неровными” поверхностями. Операцию выполняли в стерильных условиях. Стерилизацию циркониевых пластинок осуществляли термическим методом. Структура материала при этом не изменялась. После наложения наружного шва крысы содержали в стандартной клетке, индивидуально, в соответствии с ГОСТ 33216-2014 “Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами”. Животные имели свободный доступ к воде и стандартную

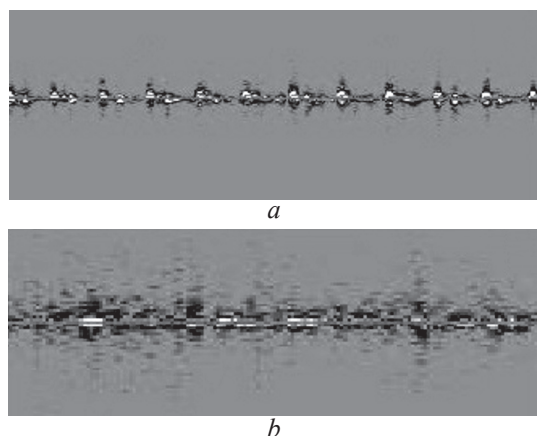


Рис. 5. *a* — трехфазный кровоток, регистрируемый в капсуле вокруг внедренного в организм крысы керамики на основе пористого  $t-ZrO_2$ ; *b* — сигнал, соответствующий перфузии тканей в интактной зоне спины крысы.

Fig. 5. *a* — three-phase blood flow, recorded in the capsule around the embedded in the rat ceramics based on porous  $t-ZrO_2$ ; *b* — signal corresponding perfusion of tissues in the intact zone back rats.

диету, включавшую комбикорм ПК 120-1. После операции животные были активны, негативного влияния имплантированного материала не выявлено, о чем свидетельствовало отсутствие воспалительных процессов в зоне имплантации, состояние шерсти животных, активное потребление воды и корма. Через 15 месяцев животным была выполнена доплерография в месте нахождения циркониевых пластин. Цель доплерографии — изучение кровообращения в тканях, окружающих пористые пластины на основе диоксида циркония и изучение возможности использовать микроциркуляторный доплерограф для прижизненной оценки развития сосудов в местах нахождения пористых пластин. Под наркозом: Sol. Zoletil 50 — 0,1 мл на 0,1 кг массы животного, внутримышечно, после пальпаторного подтверждения нахождения пластин в местах, в которые они были помещены — в правой тазовой конечности и в *reg. interscapularis sinistra*, выполняли доплерографию с использованием ультразвукового микроциркуляторного доплерографа “МинимаксДопплер-К”. Изменения кровотока в зонах нахождения циркониевых пластин мониторировали с помощью доплерографических датчиков 25 МГц. Наши предыдущие исследования реакции поперечно-полосатых мышц и подкожной жировой клетчатки лабораторных животных на присутствие циркониевых пластин показали, что вокруг пластин формировалась тонкая, организованная, хоро-

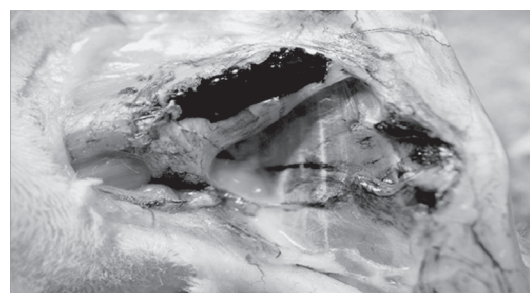


Рис. 6. Интактная (правая) тазовая конечность крысы.

Fig. 6. Intact (right) pelvic limb of rat.

шо васкуляризованная соединительно-тканная капсула. Наличие в капсуле кровеносных сосудов и клеточный состав капсулы свидетельствуют о том, что при наличии в пластине пор, туда смогут внедриться клетки соединительной ткани и сосуды [19]. У всех экспериментальных животных был одинаковый ответ на имплантацию образца. В качестве примера, на рис. 5*a* и 5*b* приведены результаты доплерографии одного из животных.

Исследование микроциркуляции проводили с использованием акустического геля. Как видно из рис. 5, в боковой части капсулы регистрируется усиленная реваскуляризация. В интактной зоне спины регистрируется хорошая перфузия тканей в зоне внедрения пластины на основе пористого  $t-ZrO_2$ .

Для подтверждения функции капилляров капсулы и изучения их размеров использовали методику, предложенную в работе [20]. При выведении животных из эксперимента, под наркозом Sol. Zoletil 50 — 0,1 мл на 0,1 кг массы животного, Sol. Rometerum 20 mg/ml — 0,0125 мл на 0,1 кг массы животного, внутривенно, в левый желудочек вводили 2,5 мл туши. Через ~ 20 минут отмечена остановка сердца у каждого животного. Сосуды в мягких тканях импрегировались тушью и приобретали черный цвет. На рис. 6 в качестве иллюстрации приведена макросъемка тазовой конечности одного из экспериментальных животных. Отсутствие окрашивания капилляров капсулы можно объяснить спазмом прекапиллярных сфинктеров при введении в наркоз и смерти животного [21].

## Выводы

Методом совместного осаждения гидроксидов синтезированы ксерогели и высокодисперсные порошки состава  $(ZrO_2)_{0,92}(Y_2O_3)_{0,03}(CeO_2)_{0,05}$  со средним размером кристаллитов 8 – 10 нм, путем

консолидации порошков получены керамические наноматериалы с размером зерен  $\sim 60 - 65$  нм и с открытой пористостью 55 %.

Для получения пористой керамики на основе диоксида циркония в качестве порообразователей были выбраны: карбонат аммония, гидроксид алюминия и их смесь в различном процентном соотношении.

В процессе исследования подобраны условия консолидации порошков-прекурсоров: давление прессования — 100 МПа, температура спекания — 1400 °С, скорость нагрева — 250 °С/ч, время изотермической выдержки — 2 часа.

Полученная керамика обладает мезо- и макропорами (40 – 800 нм) и характеризуется бимодальным распределением пор по размерам. Установлено, что, изменяя содержание разных компонентов порообразователя:  $((\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  и  $\text{Al}(\text{OH})_3$ ), можно в широких пределах варьировать пористость и прочность материала. Выявлено, что гидроксид алюминия улучшает спекание керамических образцов, являясь одновременно порообразователем и спекающей добавкой, а также увеличивает дисперсность порошков и керамики.

В результате доплерографического исследования образцов биологических тканей животных, окружающих высокопористый керамический имплантат на основе  $t\text{-ZrO}_2$  через 15 месяцев после его имплантации выявлено, что в капсулах регистрируется усиленная реваascularизация, а в интактной зоне внедрения керамической пластины регистрируется перфузия тканей. Сосуды в мягких тканях импрегировались тушью и приобретали черный цвет, что доказывает их способность к прорастанию в поровое пространство. Однако, для уточнения функциональности капилляров капсулы проводятся дальнейшие исследования.

Таким образом, биоинертная керамика на основе  $(\text{ZrO}_2)_{0,92}(\text{Y}_2\text{O}_3)_{0,03}(\text{CeO}_2)_{0,05}$  в качестве искусственного эндопротеза костной ткани благодаря своей поровой структуре становится пористым керамическим каркасом (остовом) для пролиферации на нем соматических клеток и прорастания внутрь него биологической ткани (мышечной ткани и кровеносных сосудов) *in vivo*. Такие способности пористой керамики на основе  $(\text{ZrO}_2)_{0,2}(\text{Y}_2\text{O}_3)_{0,03}(\text{CeO}_2)_{0,05}$  обеспечивают ее расширенную биологическую фиксацию, что способствует внедрению кости внутрь *in vivo*.

Изучение *in vivo* в течение 15 месяцев свидетельствует о возможности встраивания керамического имплантата на основе диоксида циркония в скелетную мышечную ткань и использования его

в эндопротезировании в качестве эндопротезов и фрагментов костей для трансплантологии.

Все применимые международные, национальные и институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

*Работа выполнена в рамках Госзадания ИХС РАН (№ государственной регистрации (ЦИТус): АААА-А19-119022290091-8; уникальный номер (ИСГЗ): № 0097-2019-0017).*

## Литература

1. Рутман Д.С., Торопов Ю.С., Плинер С.Ю. Высокоогнеупорные материалы из диоксида циркония. М.: Металлургия, 1985, 136 с.
2. Шевченко А.В., Рубан А.К., Дудник Е.В. Высокотехнологичная керамика на основе диоксида циркония. Огнеупоры и техническая керамика, 2000, № 9, с. 2 – 8.
3. Анциферов В.Н., Порозова С.Е., Кульметьева В.Б., Торсунов М.Ф. Фазовый состав нанодисперсных порошков диоксида циркония, стабилизированных оксидами иттрия и церия. Огнеупоры и техническая керамика, 2012, № 4 – 5, с. 17 – 21.
4. Чикунев С.О. Современная эстетическая стоматология. СПб: ИД “Дентал Форум”, 2007, 68 с.
5. Михайлина Н.А., Подзорова Л.И., Румянцев М.Н., Шворнева Л.И., Овчинникова О.А., Анисимова С.В., Лебеденко И.Ю., Лебеденко А.И., Хван В.И. Керамика на основе тетрагонального диоксида циркония для реставрационной стоматологии. Перспективные материалы, 2010, № 3, с. 44 – 48.
6. Ковалько Н.Ю., Калинина М.В., Морозова Л.В., Арсентьев М.Ю., Колобов К.А., Шилова О.А. Исследование лиофильных свойств и цитотоксичности наноструктурированной биокерамики на основе систем  $\text{ZrO}_2 - \text{Y}_2\text{O}_3 - \text{CeO}_2$  и  $\text{ZrO}_2 - \text{Y}_2\text{O}_3 - \text{Al}_2\text{O}_3$ . Физика и химия стекла, 2016, т. 42, № 6, с. 790 – 797.
7. Ковалько Н.Ю., Колобов К.А., Калинина М.В., Морозова Л.В., Шилова О.А., Блинова М.И. Биосовместимость нанокерамики на основе диоксида циркония с культивируемыми клетками. Цитология, 2016, т. 58, № 11, с. 891 – 896.
8. Буякова С.П., Хлусов И.А., Кульков С.Н. Пористая циркониевая керамика для эндопротезирования костной ткани. Физическая мезомеханика, 2004, т. 7, ч. 2, с. 127 – 130.
9. Жуков И.А., Буякова С.П., Кульков С.Н., Третьяков Д.А. Пористая керамика  $\text{ZrO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ . Изв. вузов. Физика, 2011, т. 54, № 9/2, с. 120 – 124.
10. Кульков С.Н., Буякова С.П., Смолин А.Ю., Роман Н.В., Кинеловский С.А. Перколяционные переходы в поровой структуре керамики и ее физико-механические свойства. Письма в ЖТФ, 2011, т. 37, вып. 8, с. 34 – 40.



11. Максимов А.И., Мошников В.А., Таиров Ю.М., Шилова О.А. Основы золь-гель технологии нанокмполитов. СПб: Изд-во “Элмор”, 2007, 255 с.
12. Кульков С.Н., Масловский В.И., Бужкова С.П., Никитин Д.С. Негуковское поведение пористого диоксида циркония при активной деформации сжатием. Журнал технической физики, 2002, т. 72, вып. 3, с. 38 – 42.
13. Ануфриев А.О., Бужкова С.П., Промахов В.В. Влияние порообразующих добавок на структуру керамики на основе  $ZrO_2$ . Сборник трудов XIII Всероссийской школы-семинара с международным участием “Новые материалы. Создание, структура, свойства-2013”. Томск: ТПУ, 2013, с. 194 – 198.
14. Duran P., Villegas M., Capel F. Low-Temperature Sintering and Microstructural Development of Nanocrystalline Y-TZP Powders. J. Europ.Ceram.Soc, 1996, v. 16, no. 9, p. 945 – 952.
15. Ковалько Н.Ю., Калинина М.В., Малкова А.Н., Лермонтов С.А., Морозова Л.В., Полякова И.Г., Шилова О.А. Синтез и сравнительное исследование ксерогелей, аэрогелей и порошков на основе системы  $ZrO_2 - Y_2O_3 - CeO_2$ . Физика и химия стекла. 2017, т. 43, № 4, с. 415 – 424.
16. Ковалько Н.Ю., Калинина М.В., Масленникова Т.П., Морозова Л.В., Мякин С.В., Хамова Т.В., Арсентьев М.Ю., Шилова О.А. Сравнительное исследование порошков на основе системы  $ZrO_2 - Y_2O_3 - CeO_2$ , полученных различными жидкофазными методами синтеза. Физика и химия стекла, 2018, т. 44, № 5, с. 500 – 508.
17. Ковалько Н.Ю., Долгин А.С., Ефимова Л.Н., Арсентьев М.Ю., Шилова О.А. Жидкофазный синтез и исследование порошков на основе диоксида циркония. Физика и химия стекла, 2018, т. 44, № 6, с. 77 – 83.
18. [<https://scienceforum.ru/2017/article/2017036380>»><https://scienceforum.ru/2017/article/2017036380>].
19. Ковалько Н.Ю., Калинина М.В., Суслов Д.Н., Галибин О.В., Юкина Г.Ю., Арсентьев М.Ю., Шилова О.А. Исследование влияния биокерамических образцов на основе  $t-ZrO_2$  на состояние мышечной и соединительной тканей экспериментальных животных при внутримышечном введении. Перспективные материалы, 2019, № 5, с. 41 – 49.
20. Wearn J.T. The extent of the capillary bed of the heart. J. expl. med., 1928, v. 47, no. 2, p. 273 – 291.
21. Шошенко К.А. Кровеносные капилляры. Новосибирск: Изд. “Наука”, 1975, 374 с.
2. Shevchenko A.V., Ruban A.K., Dudnik E.V. Vysokotehnologichnaja keramika na osnove dioksida cirkonija [High-Tech ceramic made of zirconium dioxide]. Ogneupory i tehničeskaja keramika – Refractories and technical ceramics, 2000, no. 9, p. 2 – 8.
3. Anciferov V.N., Porozova S.E., Kul'met'eva V.B., Torsunov M.F. Fazovyj sostav nanodispersnyh poroshkov dioksida cirkonija, stabilizirovannyh oksidami ittrija i cerija [Phase composition of nanodispersed powders of zirconium dioxide stabilized with oxides of yttrium and cerium]. Ogneupory i tehničeskaja keramika — Refractories and Technical Ceramics, 2012, no. 4 – 5, pp. 17 – 21.
4. Chikunov S.O. *Sovremennaja jesteticheskaja stomatologija* [Modern aesthetic dentistry]. St-Pb, Dental Forum Publ., 2007, 68 p.
5. Mihajlina N.A., Podzorova L.I., Rumjanceva M.N., Shvorneva L.I., Ovchinnikova O.A., Anisimova S.V., Lebedenko I.Ju., Lebedenko A.I., Hvan V.I. Keramika na osnove tetragonal'nogo dioksida cirkonija dlja restavracionnoj stomatologii [Ceramics based on tetragonal zirconium dioxide for restorative dentistry]. *Perspektivnye Materialy — Advanced Materials* (in Russ), 2010, no. 3, pp. 44 – 48.
6. Koval'ko N.Yu., Kalinina M.V., Morozova L.V., Arsent'ev M.Yu., Kolobov K.A., Shilova O.A. Study of the lyophilic properties and cytotoxicity of nanostructured bioceramics based on the  $ZrO_2 - Y_2O_3 - CeO_2$  and  $ZrO_2 - Y_2O_3 - Al_2O_3$  systems. *Fizika i Khimiya Stekla — Glass Physics and Chemistry*, 2016, vol. 42, no. 6, pp. 609 – 614.
7. Koval'ko N.Yu., Kolobov K.A., Kalinina M.V., Morozova L.V., Shilova O.A., Blinova M.I. Biosovmestimost' nanokeramiki na osnove dioksida cirkonija s kul'tiviruemyimi kletkami [Biocompatibility of zirconium dioxide-based nanoceramics with cultured cells]. *Tsitologiya — Cell and Tissue Biology*, 2016, vol. 58, no. 11, pp. 891 – 896.
8. Bujakova S.P., Hlusov I.A., Kul'kov S.N. Poristaja cirkonievaja keramika dlja jendoprotezirovanija kostnoj tkani [Porous zirconium ceramics for bone endoprosthesis replacement]. *Fizicheskaya Mezomehanika — Physical Mesomechanics*, 2004, vol. 7, part 2, pp. 127 – 130.
9. Zhukov I.A., Bujakova S.P., Kul'kov S.N., Tret'jakov D.A. Poristaja keramika  $ZrO_2 - Al_2O_3$  [Porous ceramics  $ZrO_2 - Al_2O_3$ ]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeny. Fizika — Russian Physics Journal*, 2011, vol. 54, no. 9/2, pp. 120 – 124.
10. Kulkov S.N., Buyakova S.P., Smolin A.Yu., Roman N.V., Kinelovskii S.A. Perkoljacionnye perehody v porovoj strukture keramiki i ee fiziko-mehaničeskije svojstva [Percolation transitions in the pore structure of ceramics and its physical and mechanical properties]. *Pis'ma v zhurnal tehničeskoy fiziki — Technical Physics Letters*, 2011, vol. 37, vol. 8, pp. 34 – 40.
11. Maximov A.I., Moshnikov V.A., Tairov Yu.M., Shilova O.A. *Osnovy zol'-gel' tehnologii*

## References

1. Rutman D.S., Toropov Yu.S., Pliner S.Yu. *Vysokogneupornye materialy iz dioksida cirkonija* [High-refractory materials from zirconium dioxide]. Moscow, Metallurgia Publ., 1985, 136 p.

- nanokompozitov* [Fundamentals of sol-gel technology of nanocomposites]. St-Petersburg, Elmores Publ., 2007, 255 p.
12. Kul'kov S.N., Maslovskij V.I., Bujakova S.P., Nikitin D.S. Negukovskoe povedenie poristogo dioksida cirkonija pri aktivnoj deformacii szhatiem [Negulesco behavior of porous zirconium dioxide under active deformation]. *Zhurnal Tekhnicheskoy Fiziki — Technical Physics*, 2002, vol. 72, iss. 3, pp. 38 – 42.
  13. Anufriev A.O., Buyakova S.P., Promakhov V.V. *Vlijanie poroobrazujushhih dobavok na strukturu keramiki na osnove ZrO<sub>2</sub>* [Influence of pore-forming additives on the structure of ceramics based on ZrO<sub>2</sub>]. Proc. of the XIII all-Russian school-seminar with international participation "New materials. Creation, structure, properties-2013". Tomsk, TPU Publ., 2013, pp. 194 – 198.
  14. Duran P., Villegas M., Capel F. Low-temperature sintering and microstructural development of nanocrystalline Y-TZP powders. *J. Europ. Ceram. Soc.*, 1996, vol. 16, no. 9, pp. 945 – 952.
  15. Koval'ko N.Yu., Kalinina M.V., Malkova A.N., Lermontov S.A., Morozova L.V., Polyakova I.G., Shilova O.A. Synthesis and comparative studies of xerogels, aerogels, and powders based on the ZrO<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-CeO<sub>2</sub> system. *Fizika i Khimiya Stekla — Glass Physics and Chemistry*, 2017, vol. 43, no. 4, pp. 368 – 375.
  16. Koval'ko N.Yu., Kalinina M.V., Maslennikova T.P., Morozova L.V., Myakin S.V., Khamova T.V., Arsent'ev M.Yu., Shilova O.A. Comparative study of powders based on the ZrO<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-CeO<sub>2</sub> system obtained by various liquid phase methods of synthesis. *Fizika i Khimiya Stekla — Glass Physics and Chemistry*, 2018, vol. 44, no. 5, pp. 433 – 439.
  17. Koval'ko N.Yu., Dolgin A.S., Efimova L.N., Arsent'ev M.Yu., Shilova O.A. Liquid-phase synthesis and investigation of powders based on zirconium dioxide. *Fizika i Khimiya Stekla — Glass Physics and Chemistry*, 2018, vol. 44, no. 6, pp. 611 – 616.
  18. <https://scienceforum.ru/2017/article/2017036380>><https://scienceforum.ru/2017/article/2017036380>].
  19. Koval'ko N.Yu., Kalinina M.V., Suslov D.N., Galibin O.V., Yukina G.Yu., Arsent'ev M.Yu., Shilova O.A. Issledovanie vlijaniya biokeramicheskikh obrazcov na osnove t-ZrO<sub>2</sub> na sostojanie myshechnoj i soedinitel'noj tkanej jeksperimental'nyh zhivotnyh pri vnutrimyshechnom vvedenii [Study of the effect of t-ZrO<sub>2</sub>-based bioceramic samples on the state of muscle and connective tissues of experimental animals during intramuscular administration]. *Perspektivnye Materialy — Advanced Materials* (in Russ), 2019, no. 5, pp. 41 – 49.
  20. Wearn J.T. The extent of the capillary bed of the heart. *J. Expl. Med.*, 1928, vol. 47, no. 2, pp. 273 – 291.
  21. Shoshenko K.A. *Krovenosnye kapilljary* [Blood capillaries]. Novosibirsk, Nauka Publ., 1975, 374 p.

Статья поступила в редакцию — 1.08.2019 г.  
после доработки — 25.09.2019 г.  
принята к публикации — 27.09.2019 г.

**Калинина Марина Владимировна** — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт химии силикатов им. И.В. Гребениčkова Российской академии наук (199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 2), кандидат химических наук, старший научный сотрудник, специалист в области химии твердого тела, синтеза и физико-химических свойств функциональных керамических наноматериалов. E-mail: [tikhonov\\_p-a@mail.ru](mailto:tikhonov_p-a@mail.ru).

**Ковалько Надежда Юрьевна** — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт химии силикатов им. И.В. Гребениčkова Российской академии наук (199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 2), младший научный сотрудник, специалист в области синтеза и анализа физико-химических свойств функциональных керамических наноматериалов. E-mail: [kovalko.n.yu@gmail.com](mailto:kovalko.n.yu@gmail.com).

**Сулов Дмитрий Николаевич** — Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени акад. А.М. Гранова" Министерства Здравоохранения РФ (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, специалист в области экспериментальных исследований. E-mail: [dn\\_suslov@rrcrst.ru](mailto:dn_suslov@rrcrst.ru).

**Андожская Юлия Сергеевна** — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения РФ, кафедра хирургии госпитальной № 2 (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 – 8), доктор медицинских наук, ассистент кафедры, специалист в области сосудистой хирургии. E-mail: [andozhskaya@mail.ru](mailto:andozhskaya@mail.ru).

**Галибин Олег Всеволодович** — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова” Министерства здравоохранения РФ, Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 – 8), доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом биотехнологий, специалист в области экспериментальных исследований. E-mail: ogalibin@mail.ru.

**Шилова Ольга Алексеевна** — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт химии силикатов им. И.В. Гребенищикова Российской академии наук (199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 2), доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник, и. о. зав. лаб. неорганического синтеза, специалист в области физической химии и технологии нанокмпозиционных стеклокерамических материалов. E-mail: olgashilova@bk.ru.

---

## Effect of highly porous bioceramics based on $ZrO_2 - Y_2O_3 - CeO_2$ system on the biological tissues of experimental animals

M. V. Kalinina, N. Yu. Kovalko, D. N. Suslov, Yu. S. Andozhskaia, O. V. Galibin, O. A. Shilova

By reverse co-deposition of hydroxides synthesized highly dispersed powder (the average size 8 – 10 nm) of the composition  $(ZrO_2)_{0.92}(Y_2O_3)_{0.03}(CeO_2)_{0.05}$ , based on it use comprehensive a blowing agent and mechanical activation of the obtained highly porous ceramics (average grain size 60 – 65 nm). The synthesized ceramic material-an implant with an open porosity of 55 % and a pore size of 40 – 800 nm was placed in the body of laboratory animals. The reaction of biological tissues of experimental animals to the introduction of plates made of composite highly porous materials based on  $t-ZrO_2$  15 months after their implantation was studied. It is revealed that enhanced revascularization is registered in capsules, and perfusion of tissues is registered in intact zone of ceramics introduction. The possibility of germination of vessels in soft tissues into the available pore space of ceramics is shown. The results obtained in vivo suggest that porous bioceramics based on  $t-ZrO_2$  can be used in the production of endoprostheses and implants in such areas of medicine as orthopedics and traumatology.

**Keywords:** inverse co-precipitation, ultra-fine powders, highly porous bioceramics on the basis of  $t-ZrO_2$ , in vivo, implants, implants.

---

**Kalinina Marina** — Grebenshikov Institute of Silicate Chemistry of Russian Academy of Sciences (199034, Saint-Petersburg, Makarova naberezhnaya 2), PhD, senior researcher, specialist in physical and chemical properties of nanocrystalline oxide materials. E-mail: tikhonov\_p-a@mail.ru.

**Koval'ko Nadezhda** — Grebenshikov Institute of Silicate Chemistry of Russian Academy of Sciences (199034, Saint-Petersburg, Makarova naberezhnaya 2), junior researcher, specialists in the field of synthesis and physicochemical properties of nanocrystalline oxide materials. E-mail: kovalko.n.yu@gmail.com.

**Suslov Dmitrii** — Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after acad. A.M. Granov (197758, St.-Petersburg, pos. Pesochinii, Leningradskaya str., 70), PhD, leading researcher, specialist in the field of experimental research. E-mail: dn\_suslov@rrcrst.ru.

**Andozhskaya Yuliya** — Pavlov First St.-Petersburg State Medical University (197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8), Dr Sci, assistant of department of hospital surgery no. 2, specialist in vascular surgery. E-mail: andozhskaya@mail.ru.

**Galibin Oleg** — Pavlov First St.-Petersburg State Medical University (197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8), Dr Sci, professor, head of biotechnology department, specialist in the field of experimental research. E-mail: ogalibin@mail.ru.

**Shilova Olga** — Grebenshikov Institute of Silicate Chemistry of Russian Academy of Sciences (199034, St-Petersburg, Makarova naberezhnaya 2), Dr Sci, professor, chief researcher, acting head of the Laboratory of inorganic synthesis, specialist in the field of physical chemistry and technology of glass-ceramic nanocomposite materials. E-mail: olgashilova@bk.ru.