المواد المسامية المعتمدة على المركب المتوافق حيوياً (PVP/HA) في اعادة بناء وترميم العظام

عبدالرحمن اسماعيل احمد

قسم الفيزياء، كلية التربية، جامعة الحمدانية، العراق.

جامعة قازان (منطقة فولغا) الاتحادية، قازان، روسيا.

إينا فيلوروفنا فاديفا

الكسندر سيرجيفيتش فومين

سيرجي ميرونوفيتش بارينوف

معهد بايكوف لعلم المعادن والمواد، الأكاديمية الروسية للعلوم، موسكو، روسيا.

مارات ريفجيروفيتش جافوروف

فاديس فانيلوفيتش مورزاخانوف

جورجي فلاديميروفيتش مامين

جامعة قازان (منطقة فولغا) الاتحادية، قازان، روسيا.

المستخلص

يواجه المجتمع بشكل مستمر تحديات جديدة وخصوصا فيما يتعلق باعادة بناء العظام وترميمها مع تزايد الحوادث والحروب، لذا اصبح الاهتمام بالمواد المتوافقة حيوياً والقابلة للامتصاص ضرورة ملحة، في هذا البحث تم تناول مركب نانوي مكون من الهيدروكسيباتيت HA وبولي فينيل بيروليدون PVP كمركب متوافق حيويا، حيث صُنِّعَ المركب بنسبة HA/PVP 14.5–3.6 بواسطة عملية الترسيب الكيميائي لمحاليل نترات الكالسيوم وفوسفات هيدروجين الأمونيوم في محلول PVP. تمت معالجة المركب المولف حرارياً ودراسة البنية البلورية المجهرية وتركيبة الطور وتحديد حجم مناطق التشتت المتماسكة CSR وكذلك دراسة خاصية التورم للمركب وتحديد شكل وحجم HA. فضلاً عن تعريض المركب الى اشعة الليزر بطول موجي 355 نانومتر ودراسة الطيف الناتج بواسطة تقنية الرنين البارامغناطيسي الالكتروني EPR.

الكلمات المفتاحية: بولي فينيل بيروليدون، هيدروكسيباتيت، المركبات المتوافقة حيوياً، الرنين البارامغناطيسي الالكتروني.

Porous materials based on biocompatible compound (PVP/ HA) for bone reconstruction and repair

A. I. Ahmed
Department of Physics, College of Education, University of Al-Hamadaniyah, Iraq.
Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.
I. V. Fadeeva
A. S. Fomin
S. M. Barinov
Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.
M. R. Gafurov
F. F. Murzakhanov
G. V. Mamin
Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

Abstract

Society is constantly facing new challenges, especially with regard to bone reconstruction and restoration with the increase in accidents and wars, so attention to biocompatible and absorbable materials became an urgent necessity, in this research a nanocomposite consisting of hydroxyapatite (HA) and polyvinylpyrrolidone (PVP) was addressed as a compound. Biocompatible, as the compound was formulated with a HA / PVP ratio 3.6-14.5 by chemical precipitation process of solutions of calcium nitrate and ammonium hydrogen phosphate in PVP solution. The compound was thermally treated, the micro-crystal structure and the phase composition, the size of the coherent scattering regions (CSR) and the swelling property of the compound were studied. The shape and size of HA were determined. In addition, the compound was exposed to a laser beam with a wavelength of 355 nm and the resulting spectrum using Electron paramagnetic resonance (EPR) technology was studied.

Keywords: Polyvinylpyrrolidone, Hydroxyapatite, Biocompatible Compound, EPR.

المقدمة:

على مدى العقود الماضية، أُستُخدِمتْ المواد الحيوية القائمة على هيدروكسيباتيت بنجاح في مجالات متعددة مثل الطب وعلى وجه الخصوص في جراحة العظام[1]. لهذا، يجب أن تلبي هذه المواد عددًا من المتطلبات فلا تسبب تفاعلات التهابية أو حساسية أو أي تفاعلات أخرى تخل بالتوازن الطبيعي للجسم. تلعب المواد الخزفية الحيوية دوراً مهماً جداً وواعداً كغرسات تقويم العظام، إذ تتميز بميزات مثل التوافق الحيوي العالي ومقاومة التآكل في بيئة الأنسجة. ومع ذلك، فإن أهم ما يميز هذه المواد عن غيرها هو مساميتها، والتي تمكن الأنسجة من النمو وتسهل إنشاء تفاعلات دائمة بين الأنسجة والغرسة[2] .

من ناحية أخرى، تجدر الإشارة إلى أن الهشاشة وعدم قابليتها على الانحناء هي من عيوب المواد الخزفية الحيوية. إذ تتمتع مواد البوليمر المعدنية المركبة بعدد من المزايا مقارنة بالمواد الخزفية[3,4]، نظراً لأنها أكثر ليونه بحيث يمكن أن تتشوه وتتخذ شكل عيب في العظام. وفي نفس الوقت تعتبر المواد المركبة، مثل السيراميك، متوافقة حيوياً وقابلة للتحلل[5]. فوسفات الكالسيوم (CP) هي المكون الرئيسي غير العضوي للعظام وأنسجة الأسنان. لذلك تُستخدم المواد القائمة على فوسفات الكالسيوم (CP) السيراميك والمركبات في الطب لاستبدال واستعادة أنسجة العظام التالفة. توجد CPs في أنسجة العظام في شكل بلورات نانوية. إذ أن تخليق CP في وجود البوليمرات (الكولاجين، الجيلاتين، النشا، الشيتوزان، إلخ) يؤدي إلى تكوين بلورات نانوية CP مع التحكم في الحجم والتشكل[6].

من وجهة النظر هذه، يمكن استغلال خواص البولي فينيل بيروليدون (PVP)، وهو بوليمر صناعي غير متبلور ومستقر بيئياً ويسهل توليفه والتحكم فيه. فضلاً عن أن هذا البوليمر يسمح بحركة أيونية أفضل داخل المركب من البوليمرات الأخرى، نظراً لحقيقة أنه يحتوي على مجموعة كربونيل C = O على جانب واحد إذ يمكن تكوين تفاعلات مختلفة مع البيئة المحيطة[7].

وبذلك تم الحصول على بلورات إبرة من هيدروكسيباتيت (HA) في محلول مائي من البولي فينيل بيروليدون (PVP) عن طريق الترسيب عند ٦٠٠ درجة مئوية من محاليل نترات الكالسيوم وحمض الفوسفوريك. يتضح أن عدد بلورات (HA) المتكونة على سطح البوليمر يعتمد على كمية الشحنات السالبة على هذا السطح وعلى الرقم الهيدروجيني لوسط التفاعل. بناءً على هذا النهج، يمكن الحصول على مركبات البلورات النانوية من البوليمر تمامًا كما يحدث في الجسم في عملية إعادة تشكيل أنسجة العظام[8]. تم الحصول على مركب مماثل عن طريق ترسيب (HA) المحاكي الحيوي على مصفوفة (PVP). أظهر الاختبار اللوني لتقييم النشاط الأيضي للخلايا اختبار (MTT) أن المركبات متوافقة حيوياً ويمكن استخدامها لملء عيوب العظام.

في وقت سابق[9]، تم الحصول على مادة من طبقتين لاستخدامها كضمادات للجروح، وكانت إحدى طبقاتها عبارة عن مركب (PVP-HA). تمت ملاحظة استعادة الجلد بالكامل بعد ٤ أسابيع من الزراعة. ومع ذلك، حتى الآن، لا يوجد توصيف كامل للخصائص الفيزيائية والكيميائية لمركبات (HA) مع (PVP).

على الرغم من دراسة (PVP) و(HA) بشكل منفصل بواسطة (EPR) منذ الستينيات، إلا أنه لا يوجد حتى الآن فهم واضح لطبيعة المجموعة الكاملة للمراكز المغناطيسية (الجذور) التي لوحظت فيها[10–13].

الجزء العملي:

حُضِّرتْ مساحيق مركبات (HA-PVP) بأستخدام المحاليل الآتية:

Ca(NO3)2· 4H2O (reagent grade, PanReac AppliChem), (NH4)2HPO4. (Reagent grade, Khimmed) Polyvinylpyrrolidone (Boai NKY Pharmaceuticals Ltd., Mw = 12 kDa).

رُسِّبَ فوسفات الكالسيوم (في الغرفة) إلى درجة حرارة (٢٠–٢٥ درجة مئوية)، وPH= 11.5 وفقاً للمعادلة الآتية:

$$10Ca2{+}{+}6HPO42{-}{+}8NH3{*}H2O=Ca10(PO4)6OH2+8NH4+6H2O$$

حُضِّرتْ مركبات (HA-PVP) في محاليل (PVP) بتراكيز (2.76) و(5.52) و(11) جم/مول. تم تعديل الحامضية باستخدام محلول مائي (10%) من الأمونيا. تم تلدين المواد المركبة الناتجة عند (400) و(900) درجة مئوية في فرن الغط.

أُجرِيَ تحليل حيود المسحوق بالأشعة السينية بأستخدام الاداة (DRON-3M)، وبطول موجي (λ = 1.54 Å). تم حساب متوسط حجم البلورات (منطقة التشتت المتماسكة CSR) باستخدام معادلة شيرر:

$$d = \frac{K \cdot \lambda}{\beta \cdot cos\theta},$$

إذ أن:

d هو متوسط الحجم البلوري (CSR).

K هو معامل بلا أبعاد يعتمد على الشكل البلوري.

λ هو الطول الموجي لإشعاع الأشعة السينية.

β هو عرض الذروة عند نصف ارتفاع (بالراديان على مقياس 2θ) وهي زاوية الانعكاس (بالدرجات).

تم إجراء الحساب لذروة HA(002)عندما:

$$2\theta = 34.92\,^{\circ}.$$

أُجرِيَ الفحص المجهري الإلكتروني بواسطة مجهر النقل LEO912AB OMEGA. وكان تحضير العينة على النحو الآتي:

تم تحضير معلق مائي مخفف للمساحيق ووضعت كمية صغيرة من المعلق على شبكة نحاسية مطلية بالكولوديون وتجفيفها.

دُرِسَتْ أطياف المركبات بالأشعة تحت الحمراء في مخاليط مع KBr باستخدام المقياس الطيف Nicolet Avatar 330 (علمي حراري) في نطاق 4000–400سم–١.

سُجِلَتْ أطياف الرنين المغزلي للإلكترون (ESR) باستخدام مطياف:

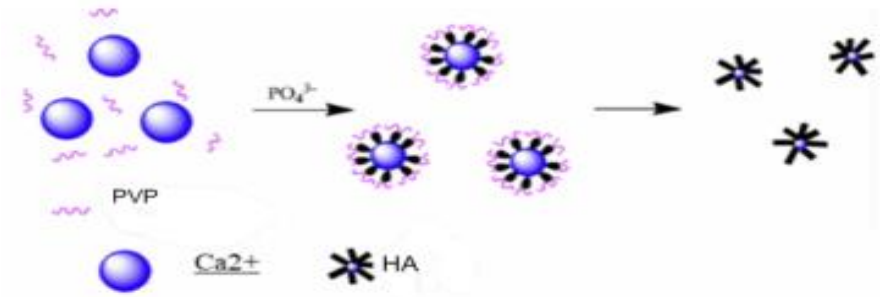
(W–band) (Bruker ElexSys 680) و(X–band) (ESP–300)

المجهز بوحدة تطهير الهيليوم وثرموستات لضبط درجات الحرارة والحفاظ عليها في النطاق من ٦–٣٠٠ كلفن.

قُدِّرَ تركيز المراكز البارامغناطيسية كمياً عن طريق مقارنة الكثافة التكاملية (التكامل المزدوج) لأطياف عينات الاختبار ومسحوق ثنائي الفينيل بيكريل هيدرازيل المرجعي (DPPH) بتركيز معروف المراكز المغناطيسية في التجويف المزدوج من النوع (ER4105DR).

النتائج والمناقشة:

يحدث تكوين بلورات HA في محلول PVP [8] وفقاً للمخطط الموضح في الشكل رقم (١) إذ تتفاعل أيونات الكالسيوم مع أيونات الفوسفات لتكوين فوسفات الكالسيوم غير المتبلور، ويحيط كل جزيء منها بسلاسل بوليمر PVP.



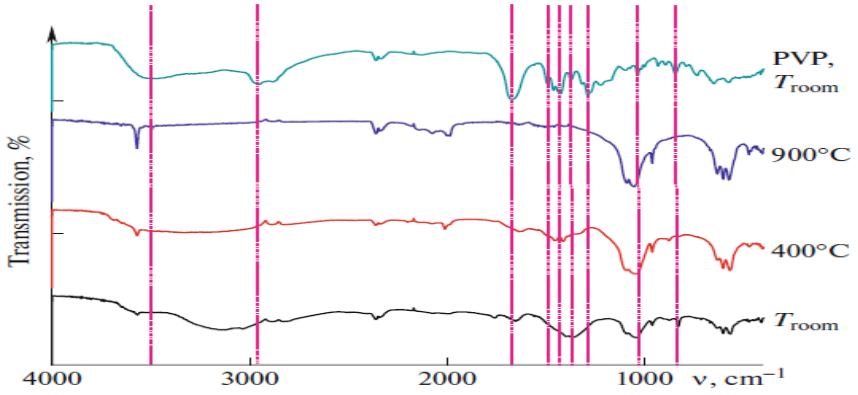
الشكل (١)

مخطط تكوين بلورات HA في وجود PVP

وفقاً لبيانات حيود المسحوق للأشعة السينية، فإن مركبات HA-PVP تكون غير متبلورة بالنسبة للأشعة السينية. إذ تؤدي المعالجة الحرارية عند ٤٠٠ درجة مئوية إلى

تكوين بنية الأباتيت، بينما بعد المعالجة عند ٩٠٠ درجة مئوية تصبح عينات الهيدروكسيباتيت متبلورة جيداً جميعها.

بناءً على تحليل أطياف الأشعة تحت الحمراء الموضحة في الشكل رقم (٢)، وجد أنه على الرغم من تداخل نطاقات PVP بواسطة نطاقات مجموعات الفوسفات فانه يمكن تمييز النطاقات المتعلقة بـ PVP. بناءً على مقارنة أطياف الأشعة تحت الحمراء بالبيانات[10]، ووجد أن النطاقات الأكثر كثافة عند ١٦٦٠سم−١ تتوافق مع اهتزازات تمدد مجموعة الكربونيل (C = O) في اللاكتام. اظهرت الأطياف التي تحتوي على HA اهتزازات مقابلة لمجموعة PO43− (ثلاثة توائم من اهتزازات التمدد عند ١٠٩٠ و١٠٥٣ و٩٦٥سم−١ وعند ٦٣٢ و٥٧٢ و٤٧٢سم−١). فضلاً عن ذلك، يجب ملاحظة نطاق اهتزاز شديد لمجموعة OH عند ٣٥٧٠سم− ١، وهو موجود حتى في العينة من دون معالجة حرارية، مما قد يشير إلى بداية تكوين بنية هيدروكسيباتيت. مع زيادة درجة حرارة التلدين تزداد شدة هذا النطاق بشكل كبير وهو ما يرتبط بتكوين الهيكل البلوري لل HA وتزداد أيضاً شدة ودقة النطاقات المقابلة لمجموعة PO43−. وتجدر الإشارة إلى أن نطاقات PVP تختفي عمليًا بعد المعالجة الحرارية عند ٤٠٠ درجة مئوية وتختفي تماماً بعد ٩٠٠ درجة مئوية، وتبين ان هناك توافق للخطوط المتقطعة مع قمم PVP الرئيسة.

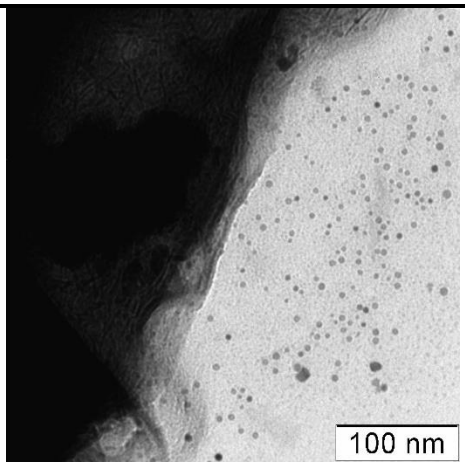


الشكل (٢)

أطياف الأشعة تحت الحمراء لعينة تحتوي على أعلى محتوى من PVP (١١ جم/مول) الملدنة في درجات حرارة مختلفة وطيف PVP في درجة حرارة الغرفة

من الممكن في بداية التفاعل بين مكونات المحلول، يوجد الكثير من PVP الحر، ومع بداية تكوين التفاعلات بين المكونات، يتحرك PVP بسرعة ويلتف حول المكونات الجزيئية من جميع الجوانب، إذ لوحظ ان التكتلات تتكون من عدة جزيئات وحجم هذه التكتلات هو ١٠٠–٢٠٠ نانومتر. وتجدر الإشارة أيضاً إلى أنه بالنسبة للعينة التي تحتوي على ١١ جم/مول من PVP تبدو فيها التكتلات أكثر كثافة. وبالتالي، فإن التلدين عند درجة حرارة ٤٠٠ درجة مئوية كافٍ لتكوين تكتلات مستقرة من جسيمات HA البلورية، وكانت نسبة المكونات المعدنية والبوليمر في المادة المركبة HA:PVP=0.02.

وفقاً لنتائج دراسات المجهر الالكتروني النافذ TEM، وجد أن شكل الجسيمات التي تتكون منها العينات مستدير كما في الشكل رقم (٣):



الشكل (٣)

صورة TEM للمواد المركبة HA مع PVP

يوضح الجدول ذو الرقم (١) نتائج تحديد خصائص ابعاد المواد التي تم الحصول عليها بطرق مختلفة.

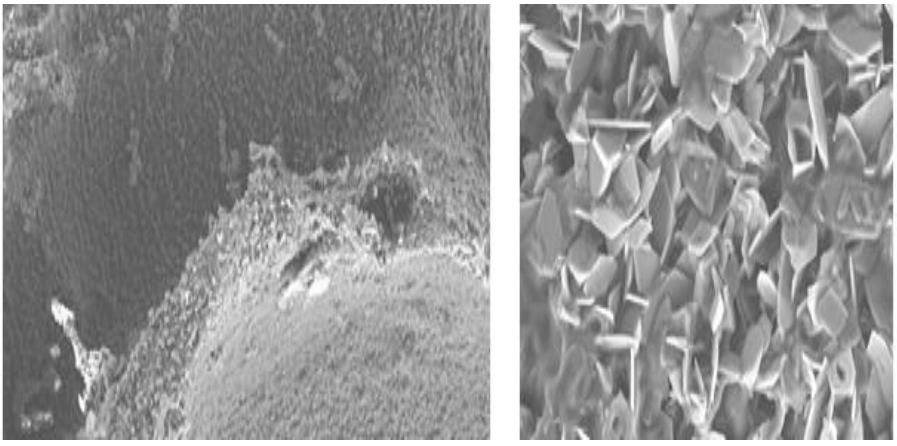
الجدول (١)

خصائص حجم المساحيق التي تم الحصول عليها من مركبات HA–PVP بعد المعالجة الحرارية (T = ٤٠٠ درجة مئوية) التي تحددها TEM وحيود مسحوق الأشعة السينية

No.	PVP content, g	HA/PVP ratio	Specific surface area, m^2/g	CSR, nm	TEM particle size, nm
1	0	–	18	32	35
2	0.69	14.5	19	18	30
3	1.38	7.2	37	20	33
4	2.75	3.6	17	18	45

لوحظ ان حجم جسيمات المواد المركبة التي تم الحصول عليها من بيانات TEM يتجاوز بشكل كبير قيمة CSR.

تبين كذلك ان البنية المجهرية للمادة المركبة HA مع PVP موحدة كما في الشكل رقم (٤)، ممثلة ببلورات رقائقية ذات شكل غير منتظم.



الشكل (٤)

البنية المجهرية للمواد المركبة HA مع PVP

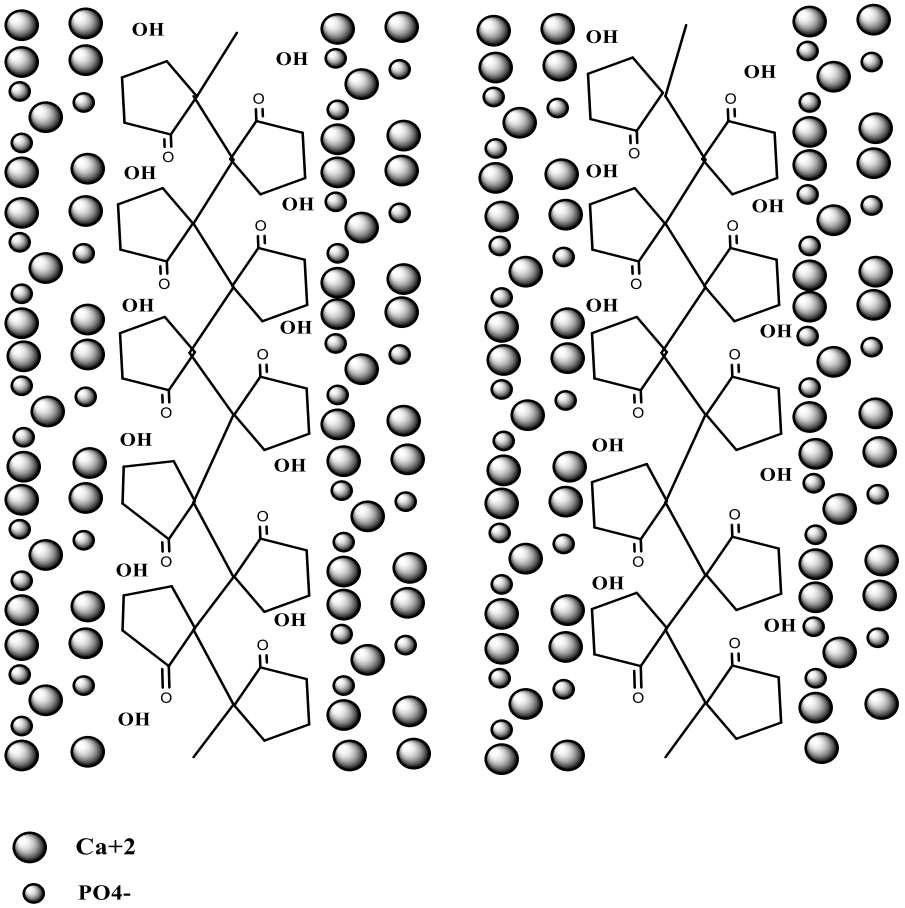
يشير الشكل ذو الرقم (٤) إلى أن إضافة PVP إلى HA يقلل من درجة التبلور. وبالتالي يزيد من خشونة السطح المركب الناتج. تم توضيح أهمية التحكم في خشونة السطح في التطبيقات الطبية الحيوية، وخاصة في زراعة العظام[16-14].

أظهرت النتائج أن هناك علاقة قوية بين زيادة خشونة السطح وتكوين العظام والارتشاف. وكذلك تساهم في توازن مكونات العظام في زراعة العظام. فضلاً عن ذلك، فقد تبين أن التمايز العظمي وتكاثر الخلايا العظمية يعتمدان على خشونة السطح، وبالتالي فقد ثبت أن هناك علاقة جيدة بين خشونة السطح والاتصال من العظم إلى الغرسة.

وعليه، يبدو مزيج HA/PVP مجالاً مرغوباً فيه وواعداً لهندسة أنسجة العظام وكذلك في التطبيقات الطبية الحيوية لتطعيم العظام وترميمها.

يتبين أيضاً من الشكل رقم (٤) أن سلاسل البوليمر متصلة ببعضها البعض بواسطة رابط متقاطع في شكل شبكة[17].

يبدو وكأنه سطح مستو. وبالتالي، يأخذ فوسفات الكالسيوم شكل قالب PVP وهذا هو مبدأ عمل البوليمر.اعتماداً على ما سبق، يمكن وصف الترتيب الجزيئي للمكونات في مصفوفة البوليمر كما في الشكل (٥)



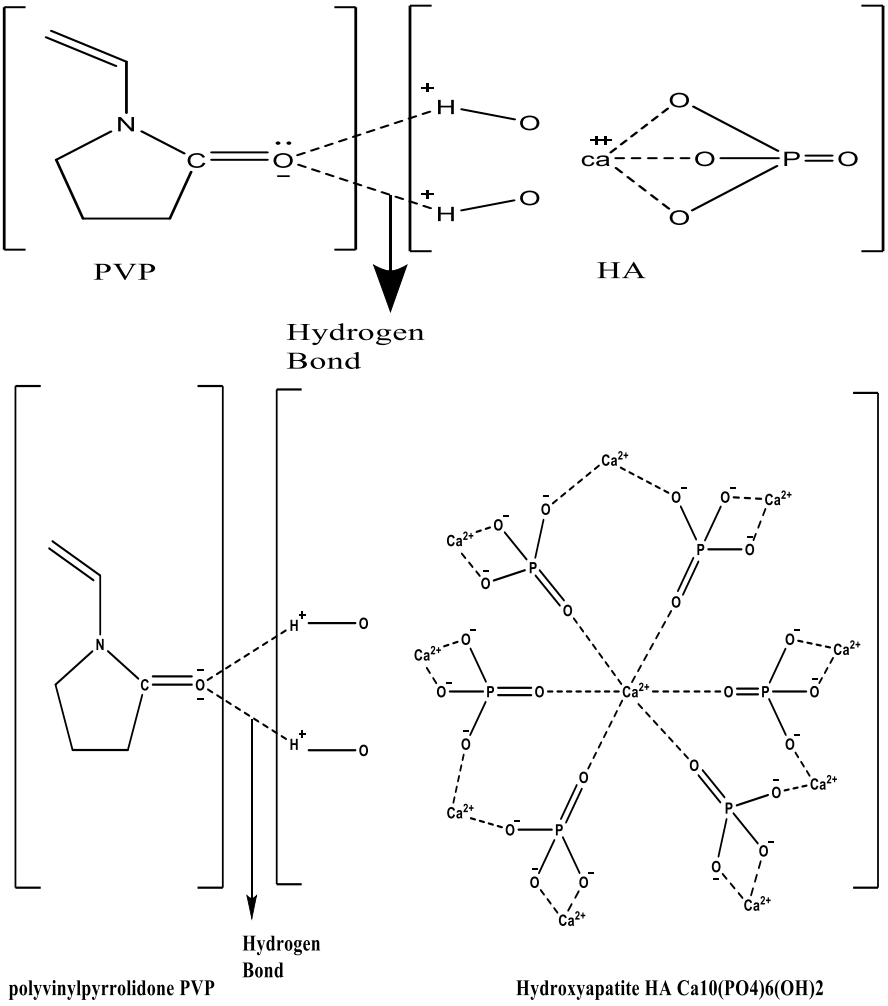
الشكل (٥)

تمثيل مكونات HA على مصفوفة بوليمر PVP

يعدّ فهم طبيعة التفاعل بين المكونات أمراً مهماً للغاية نظراً لتأثيره على نمو وتشكل البلورة. إذ لا تزال آلية ونوع الترابط بين HA وPVP غير مفهومة تماماً. يمكن افتراض أن تكوين HA بعد إضافة PVP يمكن أن يتم من خلال روابط الهيدروجين والأيونات[18–20].

إذ أكدت الدراست قدرة مجموعة الكربونيل C = O في PVP لتشكيل روابط مع الجزيئات المجاورة بما في ذلك مجموعة الهيدروكسيل O–H في HA.

في دراستنا، تم العثور على مجموعة الكاربونيل من البداية وقبل المعالجة الحرارية، مما يؤدي إلى افتراض أن ارتباطها مع مجموعة الهيدروكسيل OH في HA عن طريق الترابط الهيدروجينى، إذ تتلقى مجموعة الكربونيل بروتوناً من الهيدروجين لتكوين الرابطة، بينما ترتبط أيونات الكالسيوم بمجموعة الفوسفات كما هو موضح في الشكل رقم (٦):

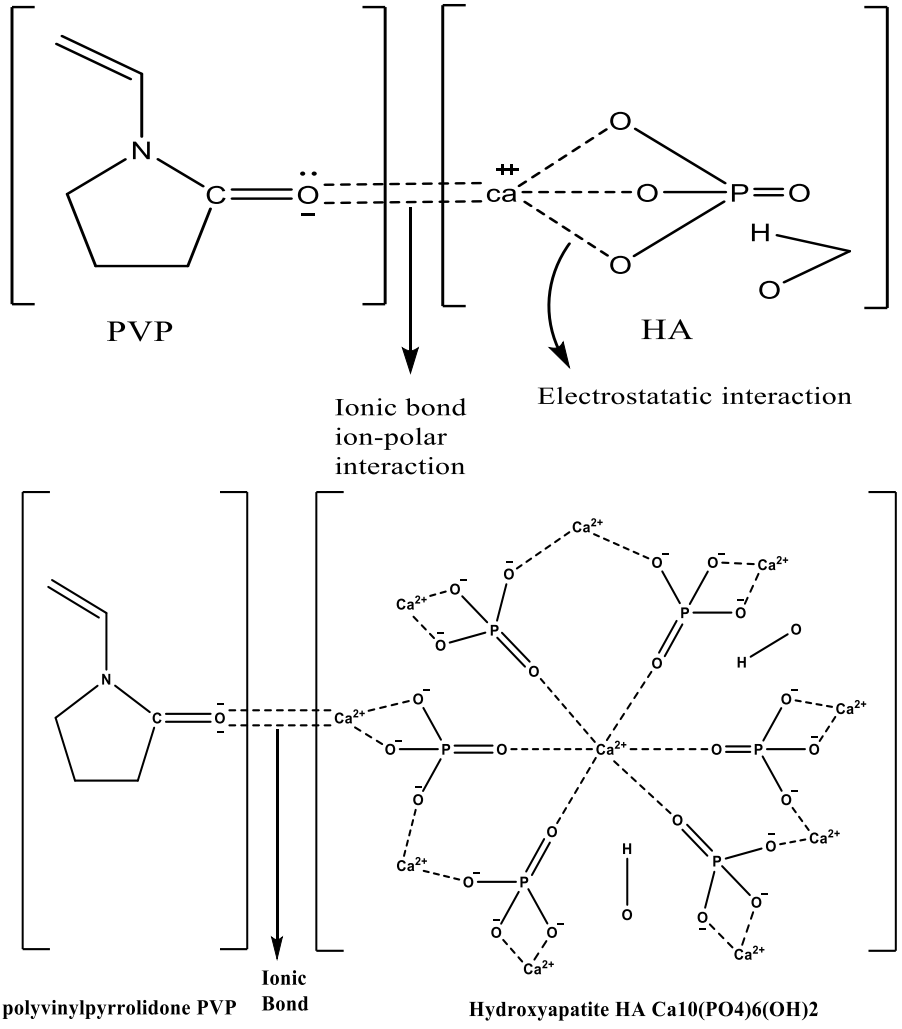


الشكل (٦)

الآلية المقترحة للتفاعلات PVP مع HA من خلال رابطة الهيدروجين

بينما دراسة أخرى[21] **أشارت إلى أن تفاعل** PVP **مع أيونات المعادن الموجبة ويمكن تمثيله برابطة أيونية. هذا يعني أن الرابطة الأيونية بين مجموعة الكربونيل**C=O **في** (PVP) **وأيونات الكالسيوم يمكن تشكيلها كما هو موضح في الشكل (٧)، بهذه الآلية،**

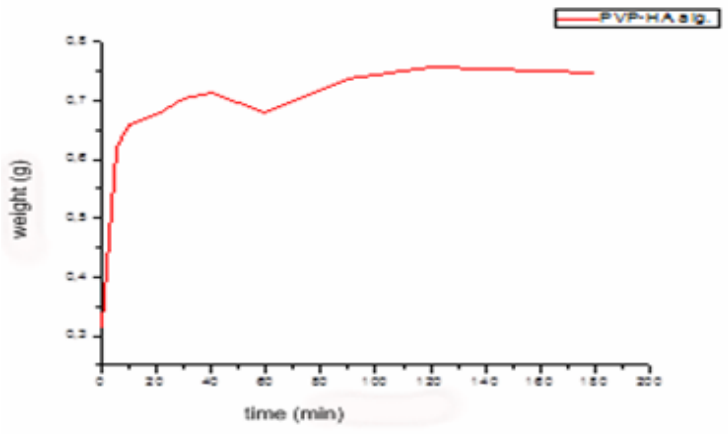
يمكن التحكم بنمو هيدروكسيباتيت وتوجيه بلورة فوسفات الكالسيوم باستخدام بوليمر PVP كقالب. هنا من المتوقع أن يتم امتصاص مجموعة الكربونيل بواسطة أيونات Ca^{2+} الكبيرة والتي بدورها تجذب PO_4^{3-} لتكوين HA في النهاية.



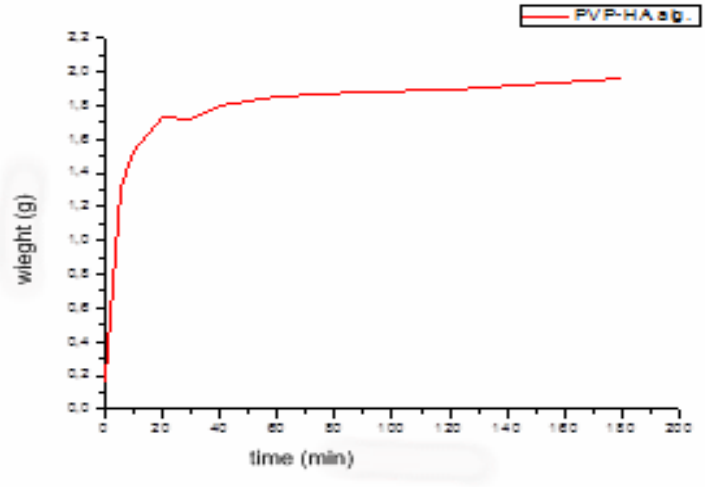
الشكل (٧)

الآلية المقترحة للتفاعلات PVP مع HA من خلال الرابطة الأيونية

يمثل الشكل رقم (٨) منحنى التورم لغشاء بوليمر معدني يحتوي على (1.96%) من HA ويظهر بان له شكل مميز لتورم الهلاميات المائية (الهيدروجيل).



a)



b)

الشكل (٨)

منحنى التورم للمادة مركبة PVP–HA عندما:

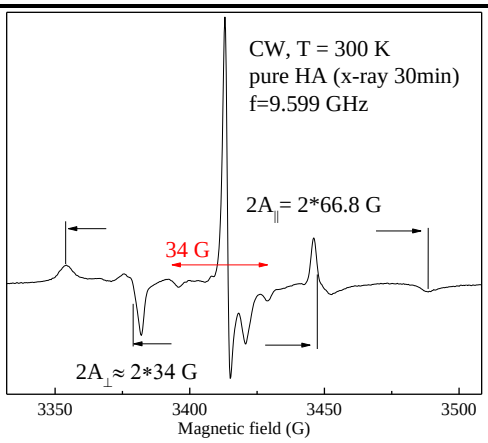
a) HA: PVP = 0.1

b) HA: PVP=0.02

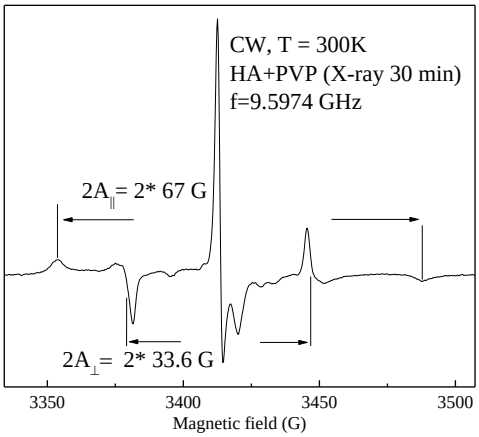
عندما يتم غمر أغشية PVP مع HA في محلول ملحي، تنتفخ الأفلام وتكون مصحوبة بزيادة في الوزن فقد لوحظ ان أكبر زيادة في الكتلة خلال الأربعين دقيقة الأولى؛ في الساعتين الأولى من التجربة، بقيت كتلة الأفلام من دون تغيير عملي.

باستخدام تقتية الرنين البارامغناطيسي الالكتروني (EPR) تبين انه في البداية لم يلاحظ أي إشارة EPR في عينات مركبات HA–PVP، مما يشير إلى عدم وجود مراكز مغناطيسية. ولكن بعد تشعيع المركبات بالأشعة السينية (5kGy)، تم تسجيل إشارة EPR تتعلق بجذر النيتروجين NO_2^{3-} كما في الشكل (٩)، والذي يرجع إلى وجود شوائب الأنيونات NO^{3-} في HA. لم يتم العثور على فروق ذات دلالة إحصائية بين أطياف HA ومركب HA مع PVP مما يشير إلى أن إدخال PVP لا يؤدي إلى تكوين جذور او شوائب إضافية.

نظراً إلى أنه المعروف أن التشعيع بالضوء في النطاق المرئي لا يؤدي إلى تكوين جذور مستقرة في HA[12]، ولكن يمكن أن يؤدي إلى ظهور الجذور في سلسلة البوليمر لـPVP[13]، تم تطبيق EPR الضوئي باستخدام الجزء عالي التردد من مقياس الطيف (W–band f =94GHz) كما في الشكل رقم (١٠), ونتيجة لذلك وتحت تأثير تشعيع المواد بإشعاع الليزر بطول موجي ٣٥٥ نانومتر، تم الكشف عن أن كمية PVP الحرة غير المرتبطة بـ HA لم تكن أكثر من ١٠/١ من الكمية التي تم إدخالها وتشير هذه الحقيقة إلى أن معظم PVP تشكل روابط مع HA. وهكذا وعلى أساس الدراسات الطيفية (EPR) لمركبات HA مع PVP تم تأكيد الافتراض السابق حول تفاعل الأجزاء المعدنية والعضوية للمركب.



a)



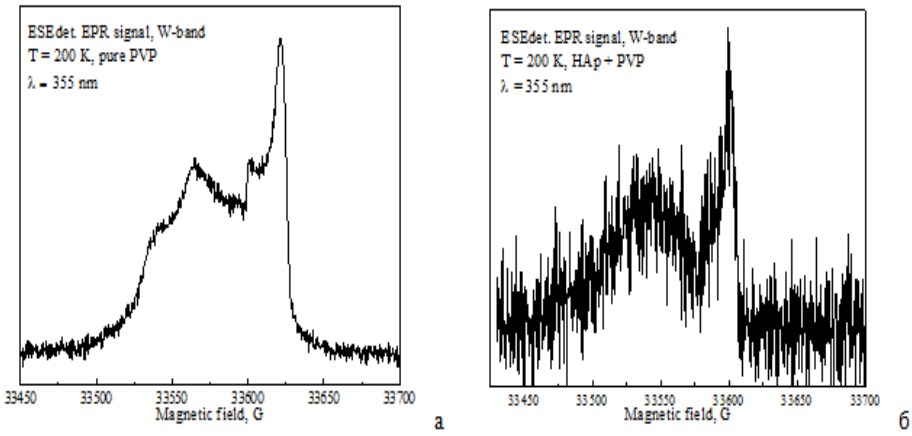
b)

الشكل (٩)

أطياف ESR بعد التشعيع بالأشعة السينية (5kGy) في درجة حرارة الغرفة:

a) PVP

b) HA–PVP



الشكل (١٠)

أطياف ESR النبضية عند T = 200 K تحت إشعاع بالضوء عند ٣٥٥ نانومتر:

a) PVP

b) HA–PVP

الاستنتاج:

اظهرت نتائج تحليل أطياف الأشعة تحت الحمراء ان بداية تكوين بنية هيدروكسيباتيت كانت مع زيادة درجة حرارة التلدين، وأن نطاقات PVP تختفي عملياً بعد المعالجة الحرارية عند ٤٠٠ درجة مئوية، وتختفي تمامًا بعد ٩٠٠ درجة مئوية.

واظهرت نتائج تقنية المجهر الالكتروني النافذ TEM ان حجم جسيمات المواد المركبة تتجاوز بشكل كبير قيمة CSR وان البنية المجهرية للمادة المركبة HA– PVP تتمثل ببلورات رقائقية ذات شكل غير منتظم. وأن إضافة PVP إلى HA تقلل من درجة التبلور، وبالتالي تزيد من خشونة السطح المركب الناتج وبالتالي فان للتحكم خشونة السطح اهمية كبيرة في التطبيقات الطبية الحيوية، وخاصة في زراعة العظام وترميمها فهناك علاقة قوية بين زيادة خشونة السطح وتكوين العظام والارتشاف. فضلاً عن ذلك، فقد تبين أن التمايز العظمي وتكاثر الخلايا العظمية يعتمدان على خشونة السطح، وبالتالي فقد ثبت أن هناك علاقة جيدة بين خشونة السطح والاتصال بالغرسات العظمية

.وبالتالي، يبدو مزيج HA/PVP مجالاً مرغوباً فيه وواعداً لهندسة أنسجة العظام وكذلك في التطبيقات الطبية الحيوية لتطعيم العظام وترميمها.

واظهر منحنى التورم لغشاء البوليمر أن له شكل مميز لتورم الهلاميات المائية (الهيدروجيل). فقد لوحظت أكبر زيادة في الكتلة حدثت خلال الأربعين دقيقة الأولى وفي الساعتين التاليتين من التجربة بقيت كتلة الأفلام من دون تغيير عملياً.

وتبين من اطياف EPR لكل من HA وPVP/HA على حدا وجود نترات الشوائب بشكل واضح، ولوحظ انه عدم انخفاض تركيز النترات مع إدخال PVP على HA.

المصادر والهوامش

1. Верещагин В. И., Кулинич Е. А., Хабас Т. А. Керамические и стеклокристаллические материалы для медицины//Томск: Изд-во ТПУ. – 2008.
2. Temenoff JS, Mikos AG. Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering. Biomaterials 2000; 21:2405 – 12.
3. Баринов С. М. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины //Успехи химии. – 2010. – Т. 79. – №. 1. – С. 15-32.
4. Sobczak-Kupiec A., Pluta K., Drabczyk A., Włoś M., et al. Synthesis and characterization of ceramic-polymer composites containing bioactive synthetic hydroxyapatite for biomedical applications // Ceramics International. 2018. V.44. P.13630-13638.
5. Zhou H., Lee J. Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering. Acta Biomater. 2011; 7:2769–2781.
6. Al-Sanabani J.S., Madfa A.A., Al-Sanabani F.A. Application of calcium phosphate materials in dentistry. Int. J. Biomater. 2013. 876132.
7. Reddy C.V.S., Han X., Zhu Q.-Y., Mai L.-Q., Chen, W. Dielectric spectroscopy studies on (PVP + PVA) polyblend film. Microelectron. Eng. 2006, 83, 281–285.
8. Yanjie Zh., Lu J. A. mild and efficient biomimetic synthesis of rodlike hydroxyapatite particles with a high aspect ratio using polyvinylpyrrolidone as capping agent// Crystal Growth and Design. 2008. T.8, №7. C.2101-2107.
9. Priya S. G., Gupta A., Jain E., Sarkar J., Damania A., Jagdale P. R., Kumar A., Bilayer cryogel wound dressing and skin regeneration grafts for the treatment of acute skin wounds. ACS applied materials & interfaces, (2016), 8(24), 15145-15159.

10. Langroudi M. M., Saravani M. G., Nouri A. Surfactant-assisted synthesis of polyvinylpyrrolidone-hydroxyapatite composites as a bone filler //Journal of applied biomaterials & functional materials. – 2017. – Т. 15. – №. 4. – С. e334-e340.
11. Gafurov M., Biktagirov T., Mamin G., Orlinskii S. (2014). A DFT, X-and W-band EPR and ENDOR study of nitrogen-centered species in (nano) hydroxyapatite. Applied Magnetic Resonance, 45(11), 1189-1203.
12. Gabbasov B., Gafurov M., Starshova A., Shurtakova D., Murzakhanov F., Mamin G., Orlinskii, S. (2019). Conventional, pulsed and high-field electron paramagnetic resonance for studying metal impurities in calcium phosphates of biogenic and synthetic origins. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 470, 109-117
13. Пшежецкий, С. Я., Котов, А. Г., Милинчук, В. К. и др. И. ЭПР свободных радикалов в радиационной химии. М.: Химия. 1972, 480 с.
14. Deng Y, Liu X, Xu A, Wang L, Luo Z, Zheng Y, Deng F, Wei J, Tang Z and Wei S: Effect of surface roughness on osteogenesis in vitro and osseointegration in vivo of carbon fiber-reinforced polyetheretherketone-nanohydroxyapatite composite. Int J Nanomedicine. 10:1425–1447. 2015.
15. Shalabi M., Gortemaker A., Vant Hof M., Jansen J., Creugers N., Implant surface roughness and bone healing: a systematic review. Journal of dental research 2006;85(6):496–500.
16. Suzuki K., Aoki K., and Ohya K., “Effects of surface roughness of titanium implants on bone remodeling activity of femur in rabbits,” Bone, vol. 21, no. 6, pp. 507–514, 1997.
17. Robb I.D., Smith R., The adsorption of a copolymer of vinyl pyrrolidone and allylamine at the silica-solution interface. Eur. Polym. J., 10, 1974, 1005-1010.
18. Yeh J. T., Chen C. L., Huang K. S., Nien Y. H., Chen J. L., Huang P. Z., Synthesis, characterization,

and application of PVP/chitosan blended polymers. J Appl Polym Sci. 2006;101(2):885–91.

19. Yan H., Hongfei L., Wangqing B., Yue L., Xinyang L., Shijing M,, Xi Z., Zhiyun D,, Kun Z. and Defang O., Molecular Interactions for the Curcumin-Polymer Complex with Enhanced Anti-Inflammatory Effects. Pharmaceutics. 2019, 11(9), 442.
20. Yanjie Zh., Lu J. A. mild and efficient biomimetic synthesis of rodlike hydroxyapatite particles with a high aspect ratio using polyvinylpyrrolidone as capping agent // Crystal Growth and Design. 2008. T.8, №7. C.2101-2107.
21. Alibe A. M., Matori K. A., Sidek H. A. A., Yaakob Y., Rashid U., Alibe A. M., Zaid M. H. M., Nasir S., Nasir M. M. Effects of polyvinylpyrrolidone on structural and optical properties of willemite semiconductor nanoparticles by polymer thermal treatment method. J. Therm. Anal. Calorim. 2018, 1−20.