

М.О. Кумеда, Л.Ф. Суходуб

ВПЛИВ МІКРОХВИЛЬОВОГО ОПРОМІНЕННЯ НА СИНТЕЗ ГІДРОКСИАПАТИТ/БІОПОЛІМЕРНИХ НАНОКОМПОЗИТІВ

Сумський державний університет, Медичний інститут
вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, 40007, Україна, E-mail: m.kumeda@med.sumdu.edu.ua

Мікрохвильове опромінення (МХО) при синтезі матеріалів є актуальною галуззю науки протягом останніх трьох десятиліть. Структури на основі кальцій фосфатів (СаР) є одними з найбільш відомих і широко використовуваних синтетичних біоматеріалів в ортопедії та стоматології. Основною темою цього огляду є використання МХО при утворенні біоматеріалів на основі кальцій-фосфатних фаз та їхніх комплексів з біополімерами (хітозаном, альгінатом, шовковим фіброїном). Розглянуто фізичні основи взаємодії МХО з різними матеріалами, включаючи вплив даного опромінення на структуру, фізико-хімічні та механічні властивості біоматеріалів (розмір кристалітів, пористість, міцність, здатність до поглинання та вивільнення лікарських засобів). Описано основні механізми нагрівання при використанні МХО технології, а саме: при дипольних втратах та втратах провідності. Важливі переваги мікрохвильової обробки полягають у зменшенні часу обробки, зменшенні використання електроенергії, зменшенні відходів та покращенні якості синтезованих біоматеріалів. Наведено перелік та порівняння статей, що описують отримання кристалів гідроксиапатиту (НА) різної морфології (нанонитки, сферичні, голко- та паличкоподібні) з усіма вихідними умовами та їхнім впливом на синтезований матеріал. Розглянуто останні розробки у галузі біоматеріалознавства, проведені в лабораторії «Біонаноконкомпозит» Сумського державного університету. Описано оригінальний метод сумісного синтезу СаР-біополімерних матеріалів, а також переваги синтезованих каркасів перед закордонними розробками. Очікується, що цей огляд міждисциплінарної теми сприятиме подальшому вивченню інших нових застосувань мікрохвильових технологій при синтезі новітніх сучасних біоматеріалів, які створюються вченими та біомедичними інженерами в інших лабораторіях та установах України та світу.

Ключові слова: мікрохвильове опромінення, ортофосфати кальцію, гідроксиапатит, біополімери

ВСТУП

Протягом останніх 65 років МХО використовувалось у різних сферах застосування, але в останні роки інтерес до використання мікрохвильової енергії поступово переходить від переробки продуктів харчування до створення сучасних новітніх матеріалів та біоматеріалів.

У секторі виробництва матеріалів в останні роки енергетична ефективність, стійкість та економічна складова набувають все більшого значення для промисловості та суспільства. Мікрохвильові технології можуть сприяти досягненню цих критеріїв, забезпечуючи швидку обробку, підвищену енергоефективність та зменшення витрат на спецобладнання [1].

Мікрохвилі належать до частини електромагнітного спектра з довжинами хвиль від 1 мм до 1 м і відповідними частотами від 300 МГц до 300 ГГц. Усередині цієї частини електромагнітного спектра є частоти, які використовуються для стільникових

телефонів, радіолокаційного та телевізійного супутникового зв'язку. Нещодавно були розроблені мікрохвильові печі, що дозволяють обробляти матеріали на змінних частотах від 0.9 до 18 ГГц [2].

Велика кількість прикладів реакцій була описана в органічному синтезі. Так, опубліковано кілька оглядів щодо застосування мікрохвиль до хімії полімерів [3], вуглеводів, лікарської, комбінаторної та зеленої хімії [4].

Органічний синтез з мікрохвильовою піччю характеризується вражаючими прискореннями, що виникають в багатьох реакціях як результат швидкості нагрівання, яке неможливо відтворити при класичному нагріванні. Можуть бути використані більш м'які умови реакції та коротший час реакції, а також багато процесів, які можна вдосконалити [5].

При звичайній термічній обробці енергія передається матеріалу за рахунок конвекції, провідності та випромінювання тепла з поверхонь матеріалу. В той же час, мікрохвильова енергія надходить безпосередньо до матеріалів за допомогою

молекулярних взаємодій з електромагнітним полем. При передачі тепла енергія передається завдяки тепловим градієнтам, у той час як мікрохвильове нагрівання – це перетворення електромагнітної енергії в теплову енергію, а не передача тепла. Ця різниця у способі перетворення енергії може призвести до багатьох потенційних переваг використання мікрохвильових печей для обробки матеріалів. Оскільки мікрохвилі можуть проникати крізь матеріали та передавати енергію, тепло може генеруватися у всьому об'ємі матеріалу. Передача енергії не покладається на дифузію тепла з поверхонь, і тому можна досягти швидкого і рівномірного нагрівання об'ємних і масивних матеріалів. У традиційному нагріванні в часі циклу часто домінують повільні швидкості нагрівання, які вибираються для мінімізації різких теплових градієнтів, що призводять до напружень, викликаних процесом. Для полімерів та кераміки [6], які є матеріалами з низькою теплопровідністю, це може призвести до суттєвого подовження часу обробки. Таким чином, при звичайній обробці часто існує баланс між часом обробки та якістю продукції. Оскільки мікрохвилі можуть передавати енергію по всьому об'єму матеріалу, існує можливість зменшити час обробки та підвищити загальну ефективність нагріву.

Окрім об'ємного нагрівання, передача енергії на молекулярному рівні може мати деякі додаткові переваги. Мікрохвилі також можна використовувати для селективного нагрівання матеріалів. Молекулярна структура впливає на здатність мікрохвиль взаємодіяти з матеріалами та передавати енергію. Коли матеріали, що контактують, мають різні діелектричні властивості, мікрохвилі вибірково з'єднуються з матеріалом із більшими втратами. Це явище селективного нагрівання може бути використано для ряду цілей.

Таким чином, зазначається, що спостерігається переважне збільшення використання мікрохвильової енергії в області обробки матеріалів. Однак, при цьому існують певні труднощі, пов'язані з використанням мікрохвильових печей для обробки всіх інженерних матеріалів через їхні різні специфічні властивості.

Мета цього огляду – провести короткий аналіз фізичних основ взаємодії МХО з матеріалами, включаючи новітні композитні

матеріали на основі ортофосфатів кальцію (CaPO_4) та біополімерів, синтезованих в лабораторії «Біонанокомпозит» Сумського державного університету протягом останніх 5 років. Сподіваємось, що цей огляд принесе користь тим, хто цікавиться фізичними основами мікрохвильової обробки та її останніми досягненнями у цій галузі. Огляд літератури в цій статті не має на меті бути всеохоплюючим, і читачам, зацікавленим у цій темі, слід звернутися до бібліографії, яка містить ключові джерела інформації.

ФІЗИЧНІ ПРИНЦИПИ ВЗАЄМОДІЇ МХО З МАТЕРІАЛОМ

Мікрохвилі – це хвильова енергія, яка перетворюється в теплову в залежності від типу взаємодії з цільовими матеріалами. Обробка матеріалу за допомогою мікрохвиль залежить від його діелектричних та магнітних властивостей, оскільки електричне поле та компоненти магнітного поля взаємодіють з матеріалом під час опромінення. Енергія передається матеріалам шляхом взаємодії електромагнітних полів на молекулярному рівні, а діелектричні властивості в кінцевому рахунку визначають вплив електромагнітного поля на матеріал. Таким чином, фізика взаємодії в системі «МХО/матеріал» має першочергове значення при обробці МХО.

Були розроблені різні моделі поглинання енергії, що враховують проникний вплив факторів нагрівання матеріалу при мікрохвильовій обробці [7]. Нами представлена найпростіша модель, розроблена поєднанням рівнянь електромагнітних полів Максвелла, їхнє значення щодо геометрії аплікатора та основних параметрів, що впливають на поглинання енергії.

Для того, щоб тепло генерувалося в матеріалі, мікрохвилі повинні мати можливість потрапляти в матеріал і передавати енергію. Діелектрична проникність (ϵ') та коефіцієнт діелектричних втрат (ϵ'') кількісно визначають ємнісну та провідну складові діелектричної характеристики. Ці компоненти часто виражаються через комплексну діелектричну проникність (ϵ^*)

$$\epsilon^* = \epsilon' - i\epsilon''.$$

Ще один загальноживаний термін для вираження властивостей діелектриків – це тангенс втрат:

$$tg\delta = \varepsilon''/\varepsilon'$$

Існує ряд властивостей, які впливають на діелектричну поведінку матеріалів. Мова йде, перш за все, про електронну та атомну поляризацію, іонну провідність, дипольну (орієнтаційну) поляризацію та поляризаційні механізми Максвелла – Вагнера. На мікрохвильових частотах дипольна поляризація вважається найважливішим механізмом передачі енергії на молекулярному рівні [8]. Крім того, у композитних матеріалах важливим механізмом нагрівання є також поляризація Максвелла – Вагнера, яка є результатом накопичення заряду в зонах інтерфейсу матеріалу [8]. У діелектричних матеріалах локальний заряд рухається у відповідь на прикладене електричне поле. Усередині матеріалів існує як зв'язаний заряд, так і вільний заряд; рух зв'язаного заряду призводить до поляризації. Поляризація електричного заряду, при якій поступальний рух обмежений, або поляризація молекул, де обертальний рух обмежений, призводить до відставання між зміною електричного поля і явищем поляризації. Це відставання в часі, відоме як час релаксації, відбувається через розсіювання енергії у вигляді тепла в матеріалі. Результатом цієї діелектричної релаксації є мікрохвильове нагрівання.

Явища релаксації часто зустрічаються в різних хімічних, механічних або електричних системах. Часи релаксації, як правило, визначаються диференціальними рівняннями такого вигляду, де h і k є змінними:

$$\tau \cdot \partial k / \partial t + k = h.$$

Явище релаксації в діелектричних матеріалах аналогічно релаксації в електричних колах. Моделі, що описують розслаблення діелектричних матеріалів, часто базуються на електричних ланцюгах, які складаються з резисторів і конденсаторів з'єднаних послідовно або паралельно. Модель Дебая для діелектричних властивостей аналогічна моделям Фойгта та Максвелла, що складаються з пружин та приладів, що використовуються в полімерній в'язкопружності. Хоча ці моделі часто не застосовуються до багатьох матеріалів, вони становлять основу, з якої формуються більш складні моделі. Попри те, що модель Дебая спрощена, вона показує, що на час релаксації

впливає структура матеріалу. Здатність матеріалів нагріватися пов'язана зі здатністю диполів орієнтуватися в електромагнітному полі, і ця здатність орієнтуватися визначає діелектричні властивості [9].

Якщо розглянути статистичний аналіз дипольних орієнтацій, можна отримати наступне співвідношення для комплексної діелектричної проникності [10],

$$\varepsilon^* = \varepsilon_\infty + (\varepsilon_0 - \varepsilon_\infty) / (1 + (\omega\tau)^2) - i(\varepsilon_0 - \varepsilon_\infty)\omega\tau / (1 + (\omega\tau)^2),$$

де ε_0 – діелектрична проникність, де частота дорівнює нулю, а ε_∞ – діелектрична проникність, де частота нескінченна.

Діелектричні властивості матеріалів у поєднанні з застосовуваними електромагнітними полями призводять до перетворення електромагнітної енергії в тепло. Потужність, яка передається об'єкту, може бути визначена за допомогою теореми вектора Пойнтінга, яку можна отримати з рівнянь Максвелла. Потужність, яка передається через поверхню S , об'єму V , задається дійсною частиною наступного рівняння [9]:

$$\frac{1}{2} \oint E \times H^* \cdot dS,$$

де $E \times H^*$ – вектор Пойнтінга, а $*$, у цьому випадку, позначає складний кон'югат. Використовуючи теорему дивергенції, рівняння Максвелла, і, приймаючи властивості матеріалів для об'єму, можна отримати такий вираз для реальної частини теореми Пойнтінга:

$$\frac{1}{2} \oint \omega\mu H \cdot H^* + \omega\varepsilon'' E \cdot E^* + \sigma E \cdot E^* dV,$$

де μ являє собою уявну складову магнітної проникності, а σ – провідність. У діелектричних матеріалах магнітна проникність зазвичай невелика, і першим членом можна нехтувати. Крім того, $\omega\varepsilon''$ можна розглядати як еквівалентну провідність. Якщо електричне поле вважається рівномірним по всьому об'єму, наведено наступне спрощене рівняння потужності, що поглинається на одиницю об'єму:

$$P = 2\pi f \varepsilon'' E^2.$$

Коли енергія поглинається всередині матеріалу, електричне поле зменшується залежно від відстані від поверхні матеріалу. Отже, останнє рівняння діє лише для дуже тонких матеріалів. Глибина проникнення та знання того, як зменшується електричне поле від поверхні, особливо важливі при обробці товстих матеріалів. Якщо глибина проникнення МХО значно менша за товщину матеріалу, нагрівається лише поверхневий шар. Решта зразка нагрівається за допомогою провідності. Останнє рівняння дає уявлення про те, які діелектричні матеріали придатні для мікрохвильової обробки. Матеріали з високою провідністю і низькою ємністю (наприклад, метали) мають високі коефіцієнти діелектричних втрат. Оскільки коефіцієнт

діелектричних втрат стає дуже великим, глибина проникнення наближається до нуля. Матеріали з такою діелектричною поведінкою вважаються відбивачами. Матеріали з низькими коефіцієнтами діелектричних втрат мають дуже велику глибину проникнення. Як результат, дуже мало енергії поглинається матеріалом, і матеріал прозорий для мікрохвильової енергії. Через таку поведінку мікрохвилі найефективніше передають енергію матеріалам, що мають коефіцієнти діелектричних втрат в середині діапазону провідності (див. рис. 1). На відміну від цього, звичайне нагрівання передає тепло найефективніше матеріалам з високою провідністю.

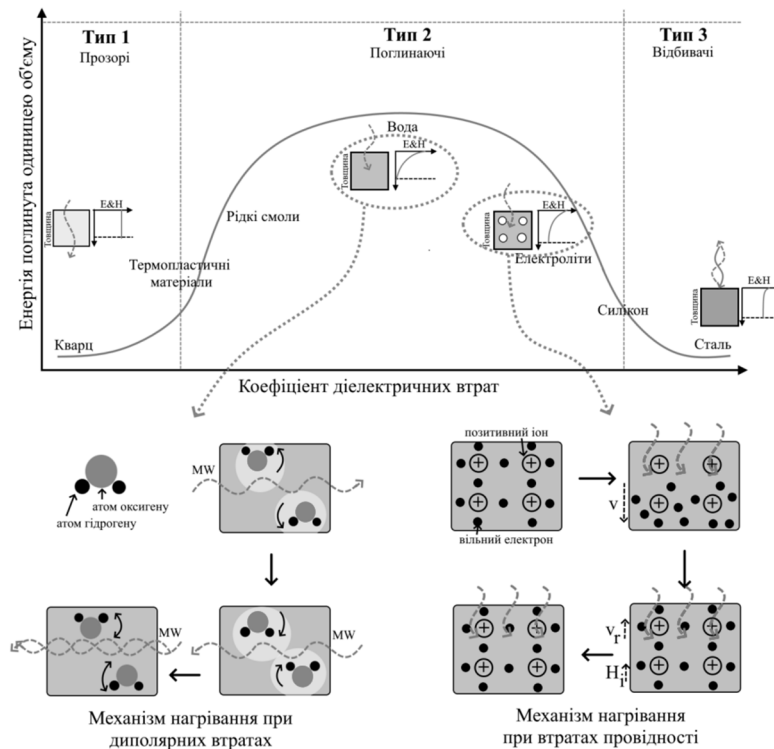


Рис. 1. Класифікація матеріалів в залежності до їхньої взаємодії з МХО та основні механізми нагрівання в них

На немагнітні матеріали впливає лише компонент електричного поля МХО. Як вже зазначалося, двома основними механізмами втрат немагнітних матеріалів (такими як Al, Si, вода, полімери та кераміка) є дипольні втрати та втрати провідності. Втрати на провідність домінують у металевих та

високопровідних матеріалах, тоді як у діелектричних ізоляторах переважають дипольні втрати.

Дипольні втрати ефективніші в діелектричних ізоляційних матеріалах, в яких диполі утворюються під впливом зовнішнього електричного поля. До цих матеріалів

належать вода, кераміка, композити на основі кераміки та полімерів, харчові продукти. Змінне електричне поле ініціює коливання молекулярних диполів під час обробки цих матеріалів (рис. 1). Наведена схема ілюструє, як молекулярні диполі у воді (з позитивною полярністю на атомі водню та негативною полярністю на атомі кисню) переорієнтуються для того, щоб бути в фазі з коливальним електричним полем E . Інерційні, пружні, сили тертя та молекулярної взаємодії протистоять цим частим змінам орієнтації молекул, що збільшують молекулярну кінетичну енергію та призводять до об'ємного нагрівання. Збільшення кінетичної енергії всіх диполів у матеріалі збільшує температуру матеріалу протягом короткого часу [6].

Механізм провідності також проілюстрований на рис. 1. Значні втрати мають місце при МХО чистих металів, матеріалів на основі металів та напівпровідників, наприклад Cu, Al, Si, Fe, Ni та композитів на основі металів. Ці матеріали мають вільні електрони, які починають рух у напрямку зовнішнього електричного поля E зі швидкістю v . Провідність цих матеріалів значно висока; отже, поле швидко послаблюється всередині матеріалу, що індукуює великий струм. Отже, індуковане магнітне поле (H_i) розвивається у протилежному напрямку від зовнішнього магнітного поля всередині матеріалу. Індуковане магнітне поле генерує силу на рухомі електрони, що штовхає провідні електрони у зворотному напрямку зі швидкістю v_r . Таким чином, кінетична енергія передається електронам, а рух електрона обмежується інерційними, пружними, фрикційними та молекулярними силами взаємодії. Коливальне електричне поле швидко повторює це явище, що генерує об'ємне і рівномірне нагрівання всередині матеріалу (рис. 1).

Цілком очевидно, що мікрохвильова обробка або нагрівання значно відрізняється від звичайного нагрівання. У звичайній термічній обробці випромінювання та конвекція є основними засобами для нагрівання поверхні матеріалу або стінок реактора. Згодом тепло передається від нагрітої поверхні та реактора до холодного ядра матеріалу та реагентів відповідно. Таким чином, очевидно, що ця технологія нагріву

споживатиме більше часу для досягнення однорідного розподілу тепла у внутрішній частині матеріалу. Крім того, всередині оброблюваних матеріалів очікуються несподівані теплові градієнти. Навпаки, мікрохвильова енергія здатна безпосередньо нагрівати цільові матеріали на молекулярному рівні без необхідності нагрівання стінок печі та реактора.

Важливі переваги мікрохвильової обробки полягають у 1) швидкому та контрольованому нагріванні, 2) коротшому часі реакції, 3) більшому виході, 4) меншому споживанні енергії, 5) можливості вибіркового нагрівання, 6) зменшенні відходів та 7) покращенні якості синтезованих матеріалів.

Таким чином, вибір технології обробки залежить від бажаних властивостей синтезованої біокераміки. Звичайне нагрівання займе набагато більше часу на обробку, але надає можливість отримувати більші розміри кристалів. Навпаки, мікрохвилі можна використовувати там, де основна увага приділяється швидкому утворенню біокераміки, насамперед, кристалітів менших розмірів. Подібні наноструктури частіше застосовуються на практиці ніж більші за розміром кристаліти завдяки їхній: а) більшій експозиції площі поверхні і, отже, більших можливостей взаємодії з клітинами, фізіологічною рідиною та сусідніми тканинами, та б) підвищеної кінетики їхньої резорбції *in vivo*. Отже, виготовлення біокераміки під впливом МХО виявляє сприятливий біологічний ефект і тому покращує її перспективи в кандидати ефективного біоматеріалу для сучасної імплантології [11].

СИНТЕЗ CaP КЕРАМІКИ З ВИКОРИСТАННЯМ МХО

Протягом останніх 50 років біоматеріали все частіше застосовуються для вдосконалення хірургічних процедур або для відновлення втрачених функцій організму. Переломи кісток зазвичай лікують металевими дротами, цвяхами, гвинтами і пластинами, суглоби замінюють штучними ендопротезами, а втрачені зуби замінюють металевими імплантатами. Як тільки сторонні матеріали вступають у внутрішній контакт із тілом, питання біосумісності стає першорядним, оскільки слід суворо уникати

будь-яких несприятливих ефектів (а саме токсичності, алергії, запалення, корозії та механічних руйнувань). Одною з найголовніших задач стає розробка матеріалів та покриттів, здатних позитивно впливати на процес загоювання та остеосинтез, а також запобігати запальним та токсичним реакціям, викликаним вивільненням іонів з металевих трансплантатів.

Структури на основі CaPO_4 є одними з найбільш відомих і широко використовуваних синтетичних біоматеріалів в ортопедії та стоматології. Традиційно ці сполуки описуються та диференціюються за співвідношенням Ca/P . Серед CaP найбільш популярним є гідроксиапатит (НА) із вмістом Ca/P 1.67. Вибір зумовлений хімічною подібністю НА до неорганічної складової кісток, чудовою остеопровідністю та відповідною механічною міцністю [12]. НА може бути синтезований із природних джерел, однак для широкого кола застосувань частіше використовують синтетичний НА. Хімічне осадження у розчині все ще є найбільш часто застосовуваною методикою «мокрого» синтезу частинок НА [13–15].

Для подальшої обробки біокерамічних порошків можна застосовувати активовані процеси, такі як мікрохвильове спікання та мікрохвильове нагрівання. Спікання з використанням мікрохвильового випромінювання економить час, енергію та супутні витрати на обробку. Зазвичай цей метод дає нанорозмірні або дрібнозернисті структури [16, 17].

Синтез біокераміки зазвичай починається з водного розчину попередника, який містить кілька видів іонів, необхідних для утворення керамічного матеріалу. Спочатку опромінення матеріалу мікрохвилями починається транспортування вільних електронів або іонів, таких як Ca^{2+} , PO_4^{3-} , OH^- на великі відстані, що призводить до генерації електричного струму великої величини. Потім відбувається втрата діелектричної енергії внаслідок тертя, пружності, міжмолекулярних сил та електричного опору матеріалів. В результаті цих втрат на поглинання в матеріалах створюється об'ємне нагрівання [11]. Опромінення мікрохвиль викликає швидку реакцію між Ca^{2+} , PO_4^{3-} та OH^- іонами, утворюючи ядра CaP . Одночасно кінетичні взаємодії полярних молекул води також

сприяють швидкому підвищенню температури розчину, забезпечуючи значну теплову енергію в розчині (рис. 2).

Синтез CaPO_4 з використанням МХО дозволяє отримувати різні морфології, розміри та фази зразків відповідно до параметрів реакції (рис. 3 та таблиця 1). Фазовий склад порошків, синтезованих пНА, легко контролюється за базовим рН вихідного розчину [19].

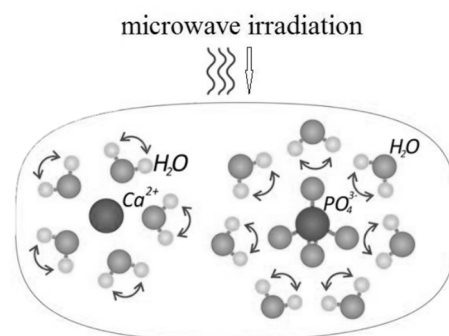


Рис. 2. Вплив МХО на реакційну кальцій-фосфатну суспензію [18]

Нітрат кальцію часто використовують як джерело кальцію у водному розчині для отримання нанометричного НА у вигляді нанострижнів. Такі матеріали можуть виконувати роль потенційних підсилювачів механічних властивостей композитних біоматеріалів. В роботі [21] автори дослідили вплив потужності випромінювання на ріст кристалів НА у розчинах $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ та H_3PO_4 . Було знайдено, що при більш низьких потужностях спостерігається формування пластичастих кристалів, а зі збільшенням потужності спостерігається перехід від сферичних форм до кристалів голкоподібної форми.

Зміна морфології відбувається внаслідок обмеження росту кристалів вздовж осі c та зв'язку кристалів, що відбувається переважно в площині $a - c$. Таким чином, відкривається можливість селективності розміру та форми нанорозмірних частинок НА під впливом МХО.

Агамі та ін. [22] розробили нанострижні НА, застосовуючи мікрохвильове опромінення до розчину попередників, що містить $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, двоосновний безводний фосфат натрію (Na_2HPO_4) і цетилтриметиламмоній бромід (СТАВ). Катіонна поверхнево-активна речовина СТАВ

виступає м'яким шаблоном, що сприяє епітаксійному росту кристалів НА. У літературі є численні дослідження, в яких повідомляється про мікрохвильовий синтез нанострижнів НА з діаметром від 20 до 80 нм та довжиною від 40 до 400 нм. Одне з цих досліджень, проведене Liu *та ін.* пояснило вирішальний вплив рН та динамічної солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) на морфологію НА [32]. Спостерігалось утворення частинок у вигляді наномечоподібної (голкової) форми (рН = 9), нанострижнів (рН = 11) або листоподібних пластинок (рН = 13). Автори пояснили, що при нижчому значенні рН, тобто при меншій концентрації OH^- , у тенденції росту кристалів

переважала внутрішня структура (іонне розташування), а не зовнішні умови. При рН 9 вільні іони Ca^{2+} легко вивільнялися з комплексів Са–ЕДТА, вбудовувалися у ділянку кристалічної ґратки та кристалізувалися (відповідно до анізотропної структури НА) з утворенням наноголок. Однак із збільшенням значення рН, тобто при більш високій концентрації OH^- , стабільність Са–ЕДТА збільшується. При рН 13 кожна грань кристаліту стає активним центром завдяки сильному поглинанню іонів OH^- . Це впливає на те, що іони Ca^{2+} включається у форму Са–ЕДТА, утворюючи активні ділянки нуклеації. Згодом при мікрохвильовому опроміненні вони розкладаються.

Таблиця 1. Методи, параметри та особливості кристалів CaPO_4 отриманих за допомогою мікрохвильового синтезу

Посилання	Вихідні речовини	Технологія	Додаткові процеси	Параметри СаР
1	2	3	4	5
[20]	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ Na_2HPO_4 EDTA рН = 9–13	700 W 2 хв та 30 хв	центрифугують промивають сушать	наностержні з D 25–40 нм і l 100–400 нм розмір частинок збільшується із збільшенням часу МХО
[21]	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ H_3PO_4 NH_3OH	2.45 GHz різні потужності поки осад не висохне (75–15 хв)		175 W: пластинчасті l 39–56 нм, w 12–14 нм 525 W: сферичні l 10–16 нм, w 10–12 нм 660 W: голкоподібні l 32–42 нм w 12–25 нм
[22]	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ Na_2HPO_4 СТАВ рН = 12	900 W 5 хв	центрифугують промивають сушать	нанопластинки w 10 нм та l 55 нм
[23]	$\text{NaC}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$, CaCl_2 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{NaC}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2$, CH_3OH NaOH , CaCl_2 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$	2.45 GHz 1000 W 180 °C, 20 min	автоклавують	нанодропи w 10 нм та l > 100 мкм Са/Р 0.5 провідна пучкоподібна структура w 1 мкм, l > 100 мкм Са/Р 0.67
[24]	1.5 SBF розчин TRIS, HCl, NaOH 1 : $\text{CaCl}_2 + (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 2 : $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O} +$ $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 3 : $\text{Ca}(\text{OH})_2$ $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 4 : 1.5 SBF-like solution	800 W 15 min	сушать спікають	1 аморфні частинки 5 мкм Са/Р 1.28 2 гексагональні частинки 2 мкм Са/Р 1.42 3 гексагональні частинки 3–6 мкм Са/Р 1.35 4 сфери 0.25 мкм Са/Р 1.40
[6]	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ NaHCO_3 , NH_4OH рН = 11	US та МХО вплив 20 та 3 хв	центрифугують промивають сушать	голкоподібні кристали w 40–180 нм і l 80–200 нм частинки Са/Р 1.48–1.8

Продовження Таблиці 1.				
1	2	3	4	5
[25]	Ca(NO ₃) ₂ ×4H ₂ O (NH ₄) ₂ HPO ₄ СТАВ, Na ₂ MoO ₄ ×2H ₂ O NH ₄ OH pH = 10	700 W 20 хв 145 °C	промивають	нанострижні D 25–70 нм l 25–200 нм Ca/P 1.425–1.521
[26]	Ca(N ₃) ₂ ×4H ₂ O (NH ₄) ₂ HPO ₄ Er(NO ₃) ₃ ×5H ₂ O, NH ₄ OH pH = 10	800 W 30 хв	фільтрують промивають сушать прожарюють	частинки від сфероїдів до видовжених сфероїдів 20–60 нм Ca/P 1.62–1.73
[27]	Ca(NO ₃) ₂ ×4H ₂ O (NH ₄) ₂ HPO ₄ C ₁₉ H ₄₂ BrN, LiNO ₃ NH ₄ OH pH = 10	20 хв 145 °C 700 W	висушують	структура наностержнів з l 87.75–1766.5 нм і w 19.2–32.75 нм зі змінюю концентрації Li Ca/P 1.43 та 1.37 (з додаванням літію)
[28]	Ca(NO ₃) ₂ ×4H ₂ O Sr(NO ₃) ₂ Mg(NO ₃) ₂ ×6H ₂ O CaF ₂ (NH ₄) ₂ HPO ₄ Na ₂ SiO ₃ ×5H ₂ O NH ₄ OH pH = 9	850 W 2.45 GHz 10 хв	центрифугують промивають спікають	НА сфероїди середній розмір 90 нм середній розмір частинок SHA 80 нм
[29]	Ca(NO ₃) ₂ ×4H ₂ O (NH ₄) ₂ HPO ₄ , амінокислота (0.3 M, 0.6 M, 0.9 M, 1.2 M) NH ₄ OH pH = 9	160 °C 30 хв	центрифугують промивають ліофілізують 12 год	від тонкої паличкоподібної форми до сферичної зі збільшенням концентрації модифікатора та амінокислот l 50–140, w 20–30 нм
[30]	Ca(OH) ₂ H ₃ PO ₄ NaOH квітка Моринга олійна	35 W 10 хв	висушують	паличкоподібна структура із середнім розміром частинок 41 нм Ca/P 1.64–1.81 (з квітками)
[15]	яєчна шкаралупа HNO ₃ , (NH ₄) ₂ HPO ₄ NH ₄ OH pH = 11	60 psi 50 °C 7.5, 15 та 30 хв	центрифугують промивають сушать	голкоподібні з D 10 до 20 нм і l 100 до 120 нм
[31]	10×SBF pH = 7.4	90–1200 W 2–30 хв	центрифугують промивають сушать	кісткоподібна структура при низькій потужності МХО нанострижні при високій потужності МХО Ca/P 1.44–1.61

Також відомий метод синтезу НА у формі нанониток з розчинів CaCl₂ та NaH₂PO₄×2H₂O [13]. *Yu та ін.* отримували кристали апатиту довжиною більше 100 мкм у розчині натрій олеату. Відзначалося, що застосування мікрохвильового опромінення суттєво збільшувало кристалічність зразків.

В останні п'ять років більшу увагу стали приділяти синтезу модифікованого та заміщеного гідроксиapatиту [25–28]. Існує

багато потенційних іонозамінників в НА, таких як Zn²⁺, Mg²⁺, Sr²⁺, F⁻, SiO₄⁴⁻, CO₃²⁻ та ін., і кожне заміщення має важливий вплив на біологічні та структурні показники НА. Відомо, що заміна низької кількості іонів Ca²⁺ в структурі НА може призвести до розпаду ґратки, зменшення розміру частинок, зменшення ступеня кристалічності та збільшення біорезорбції. У роботі [26] ербій був використаний у формі Er₂O₃ для створення

ділянок для поглинання енергії лазера з метою утворення більш щільного мінералу емалі порівняно зі звичайним дентином. Було виявлено, що співвідношення Ca/P для Er-НА був близьким до природного або синтетичного НА (0.7326). Sr, Mg та Zn, заміщений НА (Sr/Mg/Zn-НА), був синтезований колективом Горі та ін. [33] з використанням гліцину як матриці шляхом заморожування. Результати показали, що синтезований Sr/Mg/Zn -НА не лише підтримує ріст апатиту, але й прискорює

його. У роботі [28] показано, що багатозаміщений (Si, Mg, Sr, Si та F) нанопорошок НА з використанням мікрохвильового методу може забезпечити чудові біологічні показники порівняно з НА. Морфологія багатозаміщеного (Si, Mg, Sr, Si та F) апатиту була змінена зі сферичної (для чистого НА) на нанострижневу, що є більш подібною до кристалів апатиту кісток, і пояснюється наявністю Sr в заміщеному апатиті.

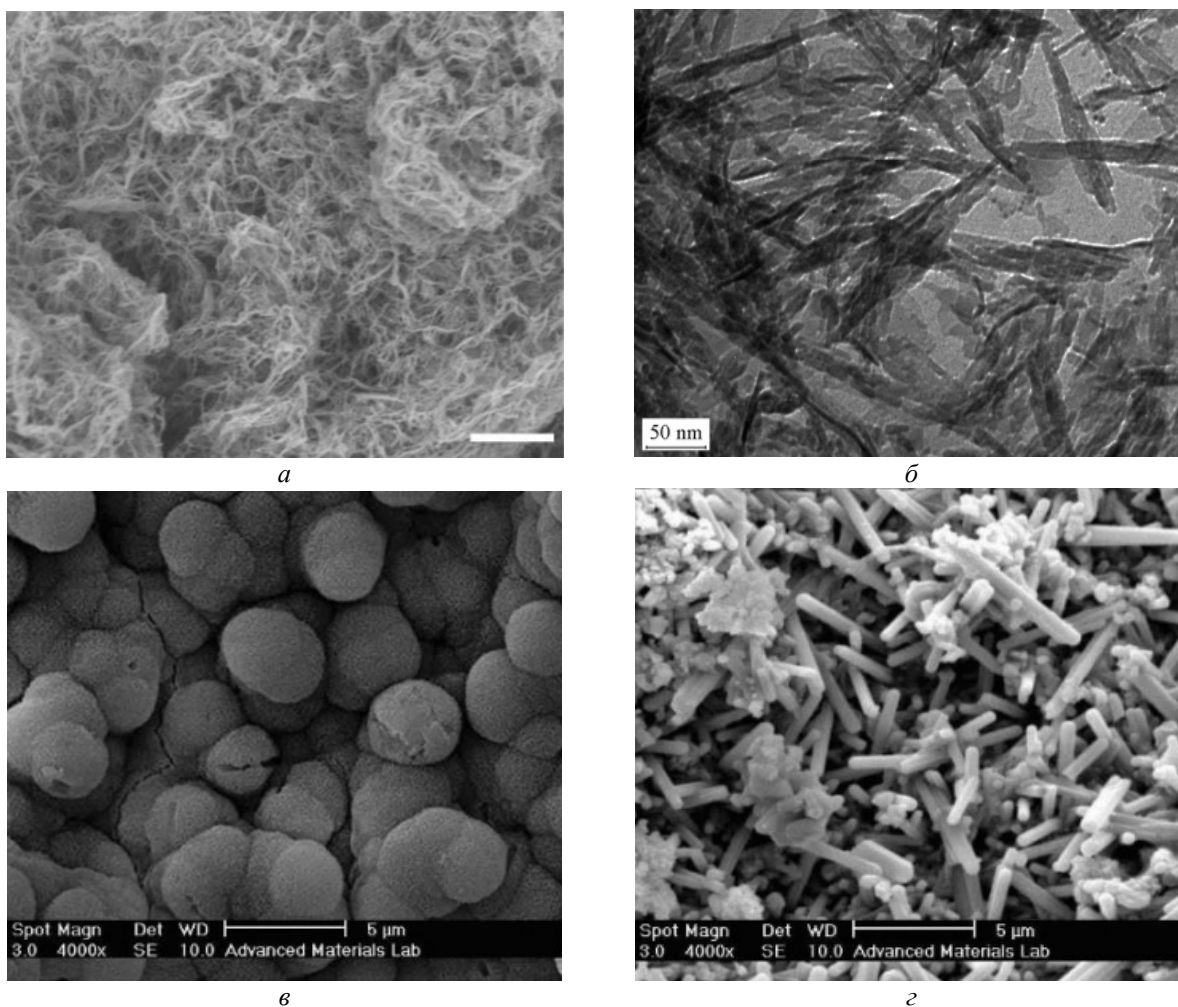


Рис. 3. СЕМ зображення НА кристалів різної морфології: *a* – нанонитки (шкала 20 мкм) [23]; *б* – голкоподібні [6]; *в* – сферичні та *г* – паличкоподібні (іон-заміщений НА) [28]

Подібність структури та властивостей синтетичного НА до природного, що входить у структуру кісток, має визначальну роль у синтезі НА. Також, останнім часом особлива увага приділена безвідходним та безпечним для природи «зеленим» методам. Одним з них є синтез апатиту з ячної шкаралупи [15].

Частинки ячної шкаралупи можуть служити шаблоном для отримання добре контрольованих голкоподібних наночастинок НА. Форма голок має перспективний потенціал, оскільки вона може бути попередником для синтезу інших матеріалів. Тож виробництво контрольованих

голкоподібних наночастинок гідроксиапатиту без будь-яких ПАР робить їх чудовим наноматеріалом для біомедичного застосування, оскільки біологічні тканини чутливі до забруднення.

СИНТЕЗ КОМПОЗИТИВ НА ОСНОВІ СаР ТА БІОПОЛІМЕРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ МХО

Дотепер оприлюднено досить малу кількість робіт, що описують синтез СаР наночастинок у присутності полімерів. Серед них більшість уваги приділено синтезу наночастинок апатиту з розчину SBF на вже сформованих полімерних пористих каркасах [34]. Біоміметичний метод із використанням імітованої або синтетичної рідини для тіла (SBF) може утворювати шар апатиту на підкладці без використання спеціального обладнання або високих температур обробки. Однак процес відбувається повільно, і утворення СаР на занурених субстратах здійснюється у проміжок від декількох днів до 2 тижнів. Для прискорення цього процесу використовують розчини SBF, що мають більш високі концентрації іонів (n SBF; n = 2x, 4x, 5x, 8x, 10x) [35]. Ваурак та ін. розробили технологію мікрохвильової печі для індукування випадіння осаду НА на 3D-каркасах з хітозану в концентрованому розчині SBF. Застосовуючи мікрохвильову обробку, відбувається активація функціональних аміногруп хітозанів, передача енергії іонам, присутнім у концентрованому SBF, і стимуляція зародження апатиту. Результати культури клітин показали, що підготовлені композитні каркаси можуть покращити адгезію клітин, проліферацію та остеогенну диференціацію [35].

У роботі [36] було порівняно два механізми формування НА наночастинок на каркасах з шовкового фіброїну: з розчину SBF, та мінералізація з розчинів CaCl_2 та $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$. Шовковий фіброїн останнім часом привертає все більшу увагу в біологічних та біомедичних областях як природний полімерний біоматеріал завдяки своїй хорошій біосумісності, біологічній розкладаності, простоті обробки та великим ресурсам [37]. Отримані результати вказують на те, що незалежно від середовища мінералізації, впровадження MW технології може покращити ефективність формування біокераміки НА, що призведе до формування

однорідного і щільного покриття НА на поверхні 3D скафолдів. Встановлено, що впровадження МХО технології в процесі мінералізації з розчинів CaCl_2 та $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ може отримати вищу міцність на стискання. Однак, коли процес мінералізації відбувається з розчину SBF, отримані композитні каркаси не лише мають хороші механічні характеристики, але також викликають найкращу клітинну реакцію, включаючи сприяння адгезії клітин, розповсюдженню, проліферації та остеогенній диференціації.

На відміну від попередніх робіт, у наших дослідженнях [14] композитний матеріал на основі НА і біополімера хітозану (CS) у формі гранул синтезований з подвійного розчину, що включав у себе розчин хітозану з прекурсорами кальцію, та розчин фосфату, із застосуванням МХО різної потужності. Спільний синтез та подальше зшивання дозволяли отримувати композити сферичної форми з покращеними фізико-хімічними властивостями.

На основі МХО синтезованого апатиту можливо створювати велику кількість композитних матеріалів з різними властивостями та застосуваннями. Протягом останніх 5 років лабораторія «Біонано-композит» активно розробляє біоактивні гібридні матеріали для використання їх у стоматології, ортопедії та регенеративній медицині [18, 38]. За рахунок суміщення наноструктурного апатиту з біологічними полімерами та неорганічним частинками (наприклад, карбоновими наночастинами, оксидом цинку) вдається досягти контрольованих структурних, фізичних та біологічних властивостей, високої біосумісності та гарної кінетики вивільнення лікарських засобів.

Так, у роботі [38] описана технологія отримання гранульованого композиту з вмістом МХО синтезованого апатиту, хітозану та фуллерену (C_{60}). Дані XRD та FTIR підтвердили утворення карбонат-заміщеного кальційдефіцитного НА з голкоподібними нанокристалітами довжиною приблизно 80 нм. МХО не впливає на структуру хітозану, а C_{60} підвищує стабільність форми гранул, протимікробну активність відносно грам-позитивних бактерій та впливає на час та кількість вивільнення лікарських засобів.

Ще одним біополімером, на основі якого отримують композити, є альгінат. У роботі [18] альгінат забезпечує рівномірне розподілення МХО синтезованих частинок апатиту та оксиду цинку імітуючи структуру кісткової тканини. Було виявлено, що, наночастинки оксиду цинку з кубічною структурою мають кращий вплив на антибактеріальні властивості композиту на відміну від гексагональних. Це пояснюється тим, що наночастинки ZnO з кубічною структурою не утворюють хімічних зв'язків з фосфатами, отже, вони з більшою ймовірністю створюють частинки ROS (активні форми кисню) та іонів Zn²⁺, які можуть взаємодіяти з білком та мають потенційний вплив на патогенез.

ВИСНОВКИ

Для вивчення впливу мікрохвильового випромінювання на нанокристали HA були розроблені різні методи синтезу pHA за допомогою МХО, які передбачають різні

співвідношення Ca/P, розмір частинок і форму, кристалічну структуру та біологічні властивості утворених наночастинок. Було виявлено, що рН, температура, тиск, потужність та тривалість МХО мають визначний вплив на формовану фазову структуру та морфологію. Крім того, є перспективною розробка композитів на основі МХО синтезованого HA з біополімерами (шовковим фіброїном, альгінатом та хітозаном). За рахунок рівномірного розподілення частинок HA у матриця полімерів можна створювати стійкі структури, що будуть подібними до кісткової тканини та матимуть контрольовані біологічні властивості, а додавання неорганічних додатків дозволить подолати такі недоліки як: низьку механічну міцність та слабку антибактеріальну активність. Таким чином, встановлено, що синтез біокераміки за допомогою МХО технології є дуже ефективним та економічним способом.

The effect of microwave irradiation on the synthesis of hydroxyapatite/biopolymer nanocomposites

M.O. Kumeda, L.F. Sukhodub

Sumy State University

2 Rymskogo-Korsakova Str., Sumy, 40007, Ukraine, m.kumeda@med.sumdu.edu.ua

Microwave irradiation (MWI) in the synthesis of materials has been an actively developing branch of science for the last three decades. Structures based on calcium phosphates (CaP) are one of the most well-known and widely used synthetic biomaterials in orthopedics and dentistry. The main topic of this review is the use of MWI in the formation of biomaterials based on calcium phosphate phases and their complexes with biopolymers (chitosan, alginate, silk fibroin). The physical bases of MW interaction with different materials are considered, including the influence of this irradiation on the structure, physicochemical and mechanical properties of biomaterials (crystallite size, porosity, strength, capability to absorb and release drugs). The main heating mechanisms during MWI are described, namely: the dipolar losses, and losses of conductivity. Important advantages of MWI treatment are reducing processing time, reducing electricity use, reducing waste and improving quality of the synthesized biomaterials. A list and comparison is made of articles describing the production of HA crystals with different morphology (nanowires, spherical, needle- and rod-shaped) with all the initial conditions and their effect on the synthesized material. The latest developments in the field of biomaterials conducted based on the laboratory "Bionanocomposite" of Sumy State University are considered. The original synthesis method of CaP-biopolymer materials is described, as well as the advantages of the synthesized scaffolds over foreign developments. It is expected that this review of the interdisciplinary topic will contribute to the further study of other new applications of microwave technologies in the synthesis of the latest modern biomaterials created by scientists, biomedical engineers in other laboratories and institutions in Ukraine and around the world.

Keywords: microwave irradiation, calcium orthophosphates, hydroxyapatite, biopolymers

ЛІТЕРАТУРА

1. *Kitchen H.J., Vallance S.R., Kennedy J.L. et al.* Modern Microwave Methods in Solid-State Inorganic Materials Chemistry: From Fundamentals to Manufacturing // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114, N 2. – P. 1170–1206.
2. *Mishra R.R., Sharma A.K.* Microwave–material interaction phenomena: Heating mechanisms, challenges and opportunities in material processing // *Composites, Part A.* – 2016. – V. 81. – P. 78–97.
3. *Kumar Singh M., Verma N., Kumar R. et al.* Microwave processing of polymer composites // *Advanced Welding and Deforming.* – Elsevier, 2021. – 686 p.
4. *Blackwell H.E.* Out of the oil bath and into the oven – microwave-assisted combinatorial chemistry heats up // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – V. 1, N 8. – P. 1251–1255.
5. *de la Hoz A., Díaz-Ortiz Á., Moreno A.* Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects // *Chem. Soc. Rev.* – 2005. – V. 34, N 2. – P. 164–178.
6. *Stanislavov A.S., Sukhodub L.F., Sukhodub L.B. et al.* Structural features of hydroxyapatite and carbonated apatite formed under the influence of ultrasound and microwave radiation and their effect on the bioactivity of the nanomaterials // *Ultrason. Sonochem.* – 2018. – V. 42. – P. 84–96.
7. *Palaith D., Silbergliitt R.* Microwave joining of ceramics // *Am. Ceram. Soc. Bull.* – 1989. – V. 69, N 9. – P. 1601–1606.
8. *Mijović J., Wijaya J.* Review of cure of polymers and composites by microwave energy // *Polym. Compos.* – 1990. – V. 11, N 3. – P. 184–191.
9. *Thostenson E.T., Chou T.-W.* Microwave processing: fundamentals and applications // *Composites, Part A.* – 1999. – V. 30, N 9. – P. 1055–1071.
10. *Roussy G., Pierce J.* Foundations and industrial applications of microwave and radio frequency fields. – New York: Wiley, 1995. – 496 p.
11. *Sikder P., Ren Y., Bhaduri S.B.* Microwave processing of calcium phosphate and magnesium phosphate based orthopedic bioceramics: A state-of-the-art review // *Acta Biomater.* – 2020. – V. 111. – P. 29–53.
12. *Sukhodub L.F., Yanovska G.O., Sukhodub L.B. et al.* Nanocomposite Apatite-Biopolymer Materials And Coatings For Biomedical Applications // *J. Nano- Electron. Phys.* – 2014. – V. 6, N 1. – P. 01001.
13. *Yu H.-P., Zhu Y.-J., Lu B.-Q.* Highly efficient and environmentally friendly microwave-assisted hydrothermal rapid synthesis of ultralong hydroxyapatite nanowires // *Ceram. Int.* – 2018. – V. 44, N 11. – P. 12352–12356.
14. *Sukhodub L.B., Kumeda M.O., Sukhodub L.F.* Influence of MW Irradiation on the Hydroxyapatite/Chitosan Composite Structure and Drug Release Kinetics. In: *4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering.* 2020. P. 343.
15. *Apalangya V., Rangari V., Jeelani S. et al.* Rapid microwave synthesis of needle-like hydroxyapatite nanoparticles via template directing ball-milled spindle-shaped eggshell particles // *Ceram. Int.* – 2018. – V. 44, N 6. – P. 7165–7171.
16. *Babaie E., Ren Y., Bhaduri S.B.* Microwave sintering of fine grained MgP and Mg substitutes with amorphous tricalcium phosphate: Structural, and mechanical characterization // *J. Mater. Res.* – 2016. – V. 31, N 8. – P. 1–9.
17. *Ramesh S., Tan C.Y., Bhaduri S.B. et al.* Densification behaviour of nanocrystalline hydroxyapatite bioceramics // *J. Mater. Process. Technol.* – 2008. – V. 206, N 1–3. – P. 221–230.
18. *Pogrebniak A., Sukhodub L., Sukhodub L. et al.* Composite material with nanoscale architecture based on bioapatite, sodium alginate and ZnO microparticles // *Ceram. Int.* – 2019. – V. 45, N 6. – P. 7504–7014.
19. *Hassan M.N., Mahmoud M.M., El-Fattah A.A., Kandil S.* Microwave-assisted preparation of Nano-hydroxyapatite for bone substitutes // *Ceram. Int.* – 2016. – V. 42, N 3. – P. 3725–3744.
20. *Liu J., Li K., Wang H. et al.* Self-assembly of hydroxyapatite nanostructures by microwave irradiation // *Nanotechnology.* – 2005. – V. 16, N 1. – P. 82.
21. *Siddharthan A., Seshadri S., Kumar T.* Influence of microwave power on nanosized hydroxyapatite particles // *Scr. Mater.* – 2006. – V. 55, N 2. – P. 175–178.
22. *Arami H., Mohajerani M., Mazloumi M. et al.* Rapid formation of hydroxyapatite nanostrips via microwave irradiation // *J. Alloys Compd.* – 2009. – V. 469, N 1–2. – P. 391–394.
23. *Yu H.-P., Zhu Y.-J., Lu B.-Q.* Microwave-assisted preparation of Nano-hydroxyapatite for bone substitutes // *Ceram. Int.* – 2018. – V. 44, N 11. – P. 3725–3744.
24. *Türk S., Altınsoy İ., ÇelebiEfe G. et al.* Microwave-assisted biomimetic synthesis of hydroxyapatite using different sources of calcium // *Mater. Sci. Eng. C.* – 2017. – V. 76. – P. 528–535.
25. *Abutalib M.M., Yahia I.S.* Novel and facile microwave-assisted synthesis of Mo-doped hydroxyapatite nanorods: Characterization, gamma absorption coefficient, and bioactivity // *Mater. Sci. Eng. C.* – 2017. – V. 78. – P. 1093–1100.
26. *Alshemary A.Z., Akram M., Goh Y.-F. et al.* Structural characterization, optical properties and in vitro bioactivity of mesoporous erbium-doped hydroxyapatite // *J. Alloys Compd.* – 2015. – V. 645. – P. 478–486.

27. Badran H., Yahia I.S., Hamdy M.S., Awwad N.S. Lithium-doped hydroxyapatite nano-composites: Synthesis, characterization, gamma attenuation coefficient and dielectric properties // *Radiat. Phys. Chem.* – 2017. – V. 130. – P. 85–91.
28. Kheradmandfard M., Mahdavi K., Zargar Kharazi A. et al. In vitro study of a novel multi-substituted hydroxyapatite nanopowder synthesized by an ultra-fast, efficient and green microwave-assisted method // *Mater. Sci. Eng. C.* – 2020. – V. 117. – P. 111310.
29. Chen J., Liu J., Deng H. et al. Regulatory synthesis and characterization of hydroxyapatite nanocrystals by a microwave-assisted hydrothermal method // *Ceram. Int.* – 2020. – V. 46, N 2. – P. 2185–2193.
30. Kalaiselvi V., Mathammal R., Vijayakumar S., Vaseeharan B. Microwave assisted green synthesis of Hydroxyapatite nanorods using Moringa oleifera flower extract and its antimicrobial applications // *Int. J. Vet. Sci. Med.* – 2018. – V. 6, N 2. – P. 286–295.
31. Tolga Demirtaş T., Kaynak G., Gümüşderelioğlu M. Bone-like hydroxyapatite precipitated from 10×SBF-like solution by microwave irradiation // *Mater. Sci. Eng. C.* – 2015. – V. 49. – P. 713–719.
32. Liu C., He H. *Developments and Applications of Calcium Phosphate Bone Cement.* – Singapore Pte Ltd; Springer Nature, 2018.
33. Gopi D., Nithiya S., Shinyjoy E., Kavitha L. Spectroscopic investigation on formation and growth of mineralized nanohydroxyapatite for bone tissue engineering applications // *Spectrochim. Acta, Part A.* – 2012. – V. 92. – P. 194–200.
34. Ghorbani F., Zamanian A., Behnamghader A., Daliri-Joupari M. Bone-like hydroxyapatite mineralization on the bio-inspired PDA nanoparticles using microwave irradiation // *Surf. Interfaces.* – 2019. – V. 15. – P. 38–42.
35. Kaynak Bayrak G., Demirtaş T.T., Gümüşderelioğlu M. Microwave-induced biomimetic approach for hydroxyapatite coatings of chitosan scaffolds // *Carbohydr. Polym.* – 2017. – V. 157. – P. 803–813.
36. Shao Y.-F., Qing X., Peng Y. et al. Enhancement of mechanical and biological performance on hydroxyapatite/silk fibroin scaffolds facilitated by microwave-assisted mineralization strategy // *Colloids Surf., B.* – 2021. – V. 197. – P. 111401.
37. Collins A.M., Skaer N.J.V., Gheysens T. et al. Bone-like Resorbable Silk-based Scaffolds for Load-bearing Osteoregenerative Applications // *Adv. Mater.* – 2009. – V. 21, N 1. – P. 75–78.
38. Sukhodub L.B., Sukhodub L.F., Kumeda M.O. et al. C₆₀ fullerene loaded hydroxyapatite-chitosan beads as a promising system for prolonged drug release // *Carbohydr. Polym.* – 2019. – V. 223. – P. 115067.

REFERENCES

1. Kitchen H.J., Vallance S.R., Kennedy J.L., Tapia-Ruiz N., Carassiti L., Harrison A., Whittaker A.G., Drysdale T.D., Kingman S.W., Gregory D.H. Modern Microwave Methods in Solid-State Inorganic Materials Chemistry: From Fundamentals to Manufacturing. *Chem. Rev.* 2014. **114**(2): 1170.
2. Mishra R.R., Sharma A.K. Microwave–material interaction phenomena: Heating mechanisms, challenges and opportunities in material processing. *Composites, Part A.* 2016. **81**: 78.
3. Kumar Singh M., Verma N., Kumar R., Zafar S., Pathak H. Microwave processing of polymer composites. In: *Advanced Welding and Deforming.* (Elsevier, 2021).
4. Blackwell H.E. Out of the oil bath and into the oven – microwave-assisted combinatorial chemistry heats up. *Org. Biomol. Chem.* 2003. **1**(8): 1251.
5. de la Hoz A., Díaz-Ortiz Á., Moreno A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects. *Chem. Soc. Rev.* 2005. **34**(2): 164.
6. Stanislavov A.S., Sukhodub L.F., Sukhodub L.B., Kuznetsov V.N., Bychkov K.L., Kravchenko M.I. Structural features of hydroxyapatite and carbonated apatite formed under the influence of ultrasound and microwave radiation and their effect on the bioactivity of the nanomaterials. *Ultrason. Sonochem.* 2018. **42**: 84.
7. Palaith D., Silberglitt R. Microwave joining of ceramics. *Am. Ceram. Soc. Bull.* 1989. **69**(9): 1601.
8. Mijović J., Wijaya J. Review of cure of polymers and composites by microwave energy. *Polym. Compos.* 1990. **11**(3): 184.
9. Thostenson E.T., Chou T.-W. Microwave processing: fundamentals and applications. *Composites, Part A.* 1999. **30**(9): 1055.
10. Roussy G., Pierce J. *Foundations and industrial applications of microwave and radio frequency fields.* (New York: Wiley, 1995).
11. Sikder P., Ren Y., Bhaduri S.B. Microwave processing of calcium phosphate and magnesium phosphate based orthopedic bioceramics: A state-of-the-art review. *Acta Biomater.* 2020. **111**: 29.

12. Sukhodub L.F., Yanovska G.O., Sukhodub L.B., Kuznetsov V.M., Stanislavov O.S. Nanocomposite Apatite-Biopolymer Materials and Coatings for Biomedical Applications. *J. Nano- Electron Phys.* 2014. **6**(1): 01001.
13. Yu H.-P., Zhu Y.-J., Lu B.-Q. Highly efficient and environmentally friendly microwave-assisted hydrothermal rapid synthesis of ultralong hydroxyapatite nanowires. *Ceram. Int.* 2018. **44**(11): 12352.
14. Sukhodub L.B., Kumeda M.O., Sukhodub L.F. Influence of MW Irradiation on the Hydroxyapatite/Chitosan Composite Structure and Drug Release Kinetics. In: *4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. 2020. P. 343.
15. Apalangya V., Rangari V., Jeelani S., Dankyi E., Yaya A., Darko S. Rapid microwave synthesis of needle-like hydroxyapatite nanoparticles via template directing ball-milled spindle-shaped eggshell particles. *Ceram. Int.* 2018. **44**(6): 7165.
16. Babaie E., Ren Y., Bhaduri S.B. Microwave sintering of fine grained MgP and Mg substitutes with amorphous tricalcium phosphate: Structural, and mechanical characterization. *J. Mater. Res.* 2016. **31**(8): 1.
17. Ramesh S., Tan C.Y., Bhaduri S.B., Teng W.D., Sopyan I. Densification behaviour of nanocrystalline hydroxyapatite bioceramics. *J. Mater. Process Technol.* 2008. **206**(1–3): 221.
18. Pogrebnyak A., Sukhodub L., Sukhodub L., Bondar O., Kumeda M., Shaimardanov B., Shaimardanov Z., Turlybekuly A. Composite material with nanoscale architecture based on bioapatite, sodium alginate and ZnO microparticles. *Ceram. Int.* 2019. **45**(6): 7504.
19. Hassan M.N., Mahmoud M.M., El-Fattah A.A., Kandil S. Microwave-assisted preparation of Nano-hydroxyapatite for bone substitutes. *Ceram. Int.* 2016. **42**(3): 3725.
20. Liu J., Li K., Wang H., Zhu M., Xu H., Yan H. Self-assembly of hydroxyapatite nanostructures by microwave irradiation. *Nanotechnology*. 2005. **16**(1): 82.
21. Siddharthan A., Seshadri S., Kumar T. Influence of microwave power on nanosized hydroxyapatite particles. *Scr. Mater.* 2006. **55**(2): 175.
22. Arami H., Mohajerani M., Mazloumi M., Khalifehzadeh R., Lak A., Sadrnezhad S.K. Rapid formation of hydroxyapatite nanostrips via microwave irradiation. *J. Alloys Compd.* 2009. **469**(1–2): 391.
23. Yu H.-P., Zhu Y.-J., Lu B.-Q. Highly efficient and environmentally friendly microwave-assisted hydrothermal rapid synthesis of ultralong hydroxyapatite nanowires. *Ceram. Int.* 2018. **44**(11): 3725.
24. Türk S., Altınsoy İ., ÇelebiEfe G., Ipek M., Özacar M., Bindal C. Microwave-assisted biomimetic synthesis of hydroxyapatite using different sources of calcium. *Mater. Sci. Eng. C*. 2017. **76**: 528.
25. Abutalib M.M., Yahia I.S. Novel and facile microwave-assisted synthesis of Mo-doped hydroxyapatite nanorods: Characterization, gamma absorption coefficient, and bioactivity. *Mater. Sci. Eng. C*. 2017. **78**: 1093.
26. Alshemary A.Z., Akram M., Goh Y.-F., Abdul Kadir M.R., Abdolahi A., Hussain R. Structural characterization, optical properties and in vitro bioactivity of mesoporous erbium-doped hydroxyapatite. *J. Alloys Compd.* 2015. **645**: 478.
27. Badran H., Yahia I.S., Hamdy M.S., Awwad N.S. Lithium-doped hydroxyapatite nano-composites: Synthesis, characterization, gamma attenuation coefficient and dielectric properties. *Radiat. Phys. Chem.* 2017. **130**: 85.
28. Kheradmandfard M., Mahdavi K., Zargar Kharazi A., Kashani-Bozorg S.F., Kim D.-E. In vitro study of a novel multi-substituted hydroxyapatite nanopowder synthesized by an ultra-fast, efficient and green microwave-assisted method. *Mater. Sci. Eng. C*. 2020. **117**: 111310.
29. Chen J., Liu J., Deng H., Yao S., Wang Y. Regulatory synthesis and characterization of hydroxyapatite nanocrystals by a microwave-assisted hydrothermal method. *Ceram. Int.* 2020. **46**(2): 2185.
30. Kalaiselvi V., Mathammal R., Vijayakumar S., Vaseeharan B. Microwave assisted green synthesis of Hydroxyapatite nanorods using *Moringa oleifera* flower extract and its antimicrobial applications. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 2018. **6**(2): 286.
31. Tolga Demirtaş T., Kaynak G., Gümüşderelioğlu M. Bone-like hydroxyapatite precipitated from 10×SBF-like solution by microwave irradiation. *Mater. Sci. Eng. C*. 2015. **49**: 713.
32. Changsheng Liu., Hongyan He. *Developments and Applications of Calcium Phosphate Bone Cement*. (Singapore Pte Ltd: Springer Nature, 2018).
33. Gopi D., Nithiya S., Shinyjoy E., Kavitha L. Spectroscopic investigation on formation and growth of mineralized nanohydroxyapatite for bone tissue engineering applications. *Spectrochim. Acta, Part A*. 2012. **92**: 194.
34. Ghorbani F., Zamanian A., Behnamghader A., Daliri-Joupari M. Bone-like hydroxyapatite mineralization on the bio-inspired PDA nanoparticles using microwave irradiation. *Surf. Interfaces*. 2019. **15**: 708.
35. Kaynak Bayrak G., Demirtaş T.T., Gümüşderelioğlu M. Microwave-induced biomimetic approach for hydroxyapatite coatings of chitosan scaffolds. *Carbohydr. Polym.* 2017. **157**: 803.
36. Shao Y.-F., Qing X., Peng Y., Wang H., Shao Z., Zhang K.-Q. Enhancement of mechanical and biological performance on hydroxyapatite/silk fibroin scaffolds facilitated by microwave-assisted mineralization strategy. *Colloids Surf., B*. 2021. **197**: 111401.

37. Collins A.M., Skaer N.J.V., Gheysens T., Knight D., Bertram C., Roach H.I., Oreffo R.O.C., Von-Aulock S., Baris T., Skinner J., Mann S. Bone-like Resorbable Silk-based Scaffolds for Load-bearing Osteoregenerative Applications. *Adv. Mater.* 2009. **21**(1): 75.
38. Sukhodub L.B., Sukhodub L.F., Kumeda M.O., Prylutska S.V., Deineka V., Prylutskyi Y.I., Ritter U. C₆₀ fullerene loaded hydroxyapatite-chitosan beads as a promising system for prolonged drug release. *Carbohydr. Polym.* 2019. **223**: 115067.

Надійшла 01.07.2021, прийнята 01.09.2021