

МЕХАНІЧНІ ТА МАГНЕТНІ ВЛАСТИВОСТІ БІОКОМПОЗИТІВ НА ОСНОВІ ГІДРОКСИАПАТИТУ, МОДИФІКОВАНОГО МАГНЕТИТОМ ТА ХІТОЗАНОМ

А. О. СИНИЦЯ¹, О. Є. СИЧ^{1,2}, Я. І. ЄВИЧ¹, Д. В. ВЕДЕЛЬ¹,
Т. Є. БАБУТІНА¹, І. Г. КОНДРАТЕНКО¹, А. О. ПЕРЕКОС³

¹ Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України, Київ;

² Інститут фізики високих тисків ПАН, Варшава, Польща;

³ Інститут металофізики ім. Г. В. Курдюмова НАН України, Київ

Вивчено механічні та магнетні властивості композитів на основі біогенного гідроксиапатиту, модифікованого магнетитом (1; 5; 25 і 50 wt%) і хітозаном. Встановлено, що зі збільшенням вмісту магнетиту від 1 до 50 wt% пористість композиту знижується незначно (від 45 до 38%) і суттєво підвищуються міцність на стиск та модуль Юнга (у 7 разів та втричі з введенням магнетиту, отриманого методом хімічного осадження та термолізом, відповідно), порівняно з чистим гідроксиапатитом. Виявлено, що з ростом кількості магнетиту, незалежно від його типу (методу синтезу), поліпшуються і магнетні властивості композитів. Композити біогенний гідроксиапатит–магнетит–хітозан перспективні у біомедицині, оскільки їх механічні властивості близькі до властивостей пористих кісток людини, а магнетні достатні для гіпертермії, магнетотерапії.

Ключові слова: біогенний гідроксиапатит, магнетит, хітозан, композит, магнетні і механічні властивості.

The mechanical and magnetic properties of composites based on biogenic hydroxyapatite modified with magnetite (1; 5; 25 and 50 wt%) and chitosan are studied. An increase in the content of magnetite in the composite from 1 to 50 wt% leads to a slight decrease in porosity (from 45 to 38%) and to a significant increase in compressive strength and Young's modulus (in 7 times with the addition of magnetite obtained by chemical precipitation and in 3 times with the addition of magnetite obtained by thermolysis), compared to pure hydroxyapatite. It was shown that with an increase in the amount of magnetite, regardless of its type (synthesis method), the magnetic properties of composites also increase. Taking into account the mechanical properties close to porous human bone and magnetic properties sufficient for hyperthermia treatment, magneto therapy or targeted drug delivery, the obtained biogenic hydroxyapatite–magnetite–chitosan composites are promising in biomedicine.

Keywords: biogenic hydroxyapatite, magnetite, chitosan, composite, magnetic and mechanical properties.

Вступ. Гідроксиапатит (ГА) (і біогенний (БГА), і синтетичний) – один із найпоширеніших сьогодні матеріалів для кісткових імплантатів, оскільки його структура подібна до кісткової тканини, що сприяє біологічній сумісності [1–3].

Одна з головних характеристик таких матеріалів – механічні властивості [4]. ГА достатньо крихкий і зі збільшенням його пористості майже експоненціально зменшується міцність [5]. Границя міцності на згин, стиск і розтяг щільних зразків ГА знаходиться в межах 38...250; 120...900 та 38...300 МПа, відповідно. Подібні значення для пористого ГА суттєво нижчі: 2...11; 2...100 та ~ 3 МПа, відповідно [6].

Водночас відкрита пориста структура матеріалу може забезпечити міграцію клітин і проростання судин під час інтеграції імплантату з кістковою тканиною, а отже, поліпшення механічних властивостей через зменшення пористості негативно впливатиме на біосумісність та васкуляризацію матеріалу. В останні роки дослідники працювали над створенням нових біоматеріалів на основі гідроксиапатиту, модифікованого різними неорганічними і органічними добавками, щоб зменшити конструкційні та терапевтичні недоліки [2, 7–9]. Особливої уваги заслуговують композити, які поєднують каркасну матрицю з БГА, неорганічний складник і біополімери. Зокрема, перспективним вважають композит на основі БГА, модифікований магнетитом (Fe_3O_4) та хітозаном, який біо- та гемосумісний та володіє антибактеріальними та механічними властивостями, наближеними до характеристик людської кістки [10, 11]. Крім того, через наявність магнетних наночастинок збільшується можливість його біомедичних застосувань, серед яких – медична візуалізація, доставляння ліків або лікування раку на основі гіпертермії, де чистий БГА непридатний [12–14].

Отже, синтез магнеточутливого композиту на основі БГА, який матиме достатні механічні та магнетні властивості як кістковий замінник, але без суттєвої втрати біосумісності, біодеградації та васкуляризації – актуальне завдання сьогодення. Нижче досліджено механічні та магнетні властивості біокомпозитів на основі БГА, модифікованого магнетитом та хітозаном, залежно від співвідношення компонентів.

Матеріали і методи. Вивчали композити на основі БГА, модифікованого магнетитом (1; 5; 25 та 50 wt%) та хітозаном, які отримували за відомою технологією [15, 16].

Для рентгенофазового аналізу композитів використовували дифрактометр ДРОН-3 з $\text{CuK}\alpha$ -випромінюванням. За одержаними результатами, використовуючи формулу Шеррера, розраховували параметри кристалічної ґратки:

$$D = K \cdot \lambda / (\beta \cdot \cos \theta_{hkl}), \quad (1)$$

де D – середній розмір кристалітів, нм; K – коефіцієнт форми частинок (константа Шеррера, $K \approx 1$); λ – довжина хвилі рентгенівського випромінювання, нм; β – фізичне розширення дифракційного рефлексу hkl ; θ_{hkl} – дифракційний кут Бреґґа.

Морфологію порошків вивчали методом сканівної електронної мікроскопії (СЕМ), застосовуючи мікроскоп TescanMira 3 LMU (Tescan, Чехія). Контролювали хімічний склад, зокрема вміст кальцію за заліза, рентгенофлюоресцентним елементним аналізатором EXPERT 4L (ІНАМ, Україна). Для дослідження механічних властивостей виготовили компактні зразки діаметром $12 \pm 0,2$ мм і висотою $12 \pm 0,2$ мм. На одноосьовий стиск випробовували на універсальній машині Ceram Test System (Україна) та визначали границю міцності σ і модуль Юнга E .

Загальна пористість композиційних матеріалів

$$\phi_{\text{tot}} = (1 - \rho_{\text{im}} / \rho_p) \cdot 100\%, \quad (2)$$

де ρ_{im} , ρ_p – уявна та пікнометрична густина, g/cm^3 .

Густина ρ_p вимірювали гелієвим пікнометром AccuPyc II 1340 (Micromeritics, США) при кімнатній температурі згідно з ISO 12154:2014. Порошкові композити заздалегідь сушили під вакуумом при 50°C упродовж 5 h з використанням станції десорбції VacPrep 061 Sample Degas System (Micromeritics, США). Питому та залишкову намагненість насичення, а також коерцитивну силу оцінювали балістичним магнетометром БМ-1 ІМФ при кімнатній температурі у діапазоні полів до 1 Т.

Результати та їх обговорення. Структура композитів БГА–магнетит–хітозан подана на рис. 1.

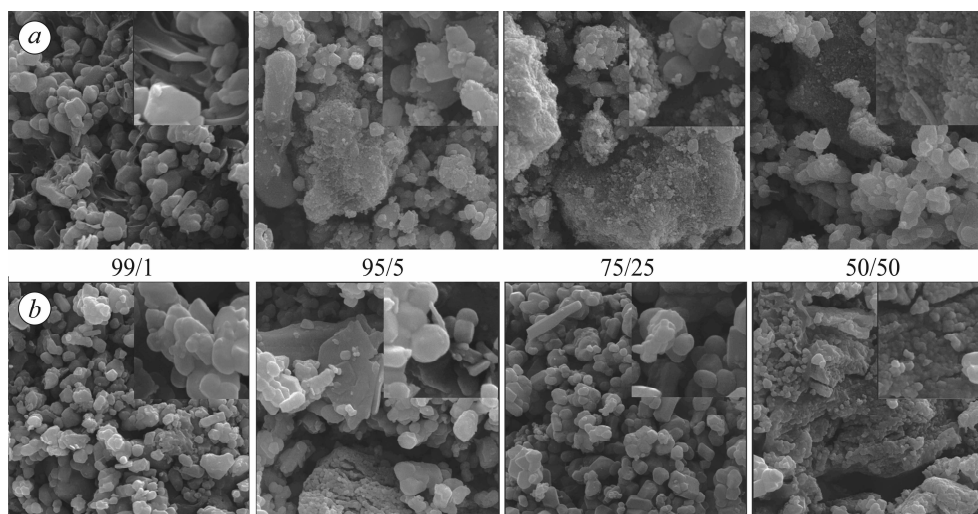


Рис. 1. Мікроструктура композитів БГА–магнетит–хітозан залежно від співвідношення компонентів та методу синтезу магнетиту [15]: *a* – хімічне осадження; *b* – термоліз.

Fig. 1. Microstructure of biogenic hydroxyapatite (BHA)–magnetite–chitosan composites depending on the ratio of components and method of magnetite synthesis [15]: *a* – chemical precipitation; *b* – thermolysis.

Для їх мікроструктури характерна агломерація частинок, розмір яких залежить від кількості введенного магнетиту. Зокрема, найменший їх розмір, згідно з результатами дослідження СЕМ, мають композити зі співвідношенням БГА/магнетит 50/50. Розмір частинок композиту, модифікованого магнетитом, синтезованим хімічним осадженням та термолізом, відповідно, 35 і 45 nm. Найбільші частинки у композитах зі співвідношенням БГА/магнетит 99/1 (50 та 100 nm). Також на знімках чітко вирізняються шестигранні структури ГА та пластинчасті утворення, притаманні хітозану.

Виявили [17], що в БГА співвідношення елементів Са/Р становить 1,66, що свідчить про високу стехіометрію ГА. Вміст заліза залежно від складу композиту знаходиться в інтервалі від 1,5 до 15 wt%, але, незважаючи на велику його частку, токсичного впливу на живі клітини ліній MDCK та MDBK [18] не зафіксували.

Згідно з результатами рентгенофазового аналізу (рис. 2), фазовий склад композитів, модифікованих магнетитом, подібний. Наявність хітозану підтверджує аморфне гало на дифрактограмах. Виявили [13] (табл. 1), що з введенням магнетиту розміри кристалітів вздовж осей *a* і *c* зменшуються, що пов'язано з меншим радіусом йонів Fe^{2+} проти Ca^{2+} , заміщення яких і відбувається у кристалічній ґратці [19, 20]. Підтверджує цей процес також збільшення об'єму кристалічної ґратки до 529,9 та 528,9 Å³ з додаванням навіть мінімальної кількості магнетиту (1 wt% складу), незалежно від методу синтезу.

Встановили певну залежність міцності на стиск та модуля Юнга композитів БГА–магнетит–хітозан від кількості та типу (методу синтезу) магнетиту. Зокрема, ці показники для немодифікованого БГА найнижчі порівняно з досліджуваними композитами незалежно від масового співвідношення ГА і магнетиту.

Виявили також, що механічні властивості та пористість залежать від масового співвідношення магнетиту у зразках (табл. 1). Композити, модифіковані магнетитом, синтезованим методом хімічного осадження, міцніші, ніж магнетитом,

одержаним термолізом. Зокрема, з введенням 1 wt% магнетиту міцність підвищується на 49%. При цьому модуль Юнга становить 0,59 та 0,64 GPa, відповідно.

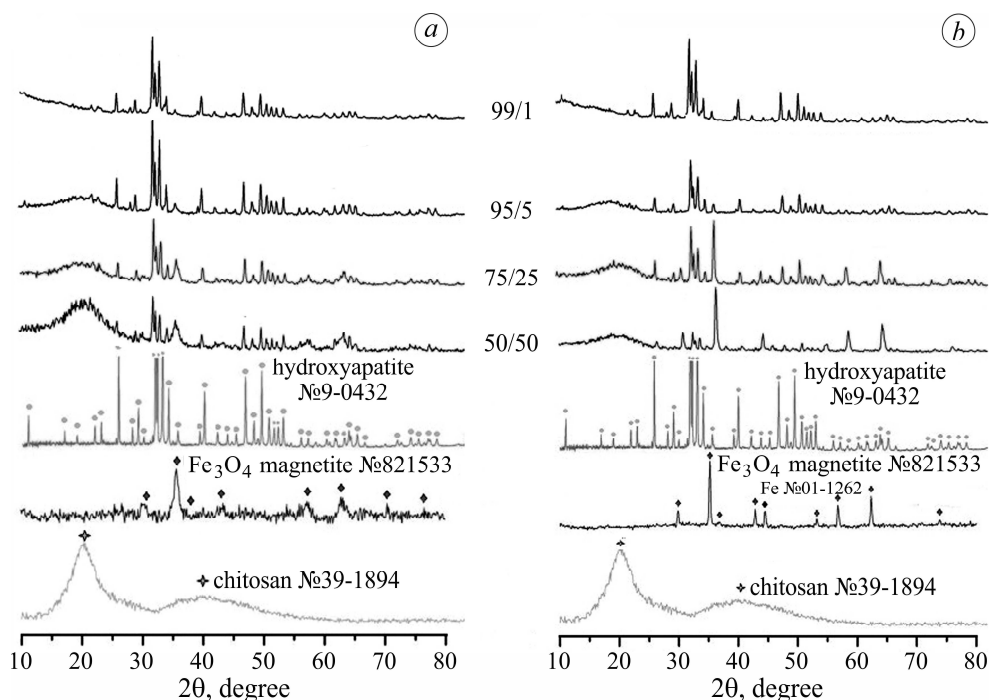


Рис. 2. Результати рентгенофазового аналізу композитів БГА–магнетит–хітозан залежно від співвідношення компонентів та методу синтезу магнетиту та вихідних матеріалів [15]: *a, b* – магнетит, отриманий методами хімічного осадження та термолізу, відповідно.

Fig. 2. XRD results of BHA–magnetite–chitosan composites depending on the ratio of components and method of synthesis of magnetite and initial materials: *a, b* – magnetite obtained by the chemical precipitation method and thermolysis method, respectively.

Таблиця 1. Параметри кристалічної ґратки та механічні властивості композитів БГА–магнетит–хітозан

Співвідношення БГА/магнетит у композиті	Розмір кристалітів, nm		Об'єм кристалічної ґратки, Å ³	ρ _{im}	ρ _p	φ _{tot} , %	σ, MPa	E, GPa
	D _a (вздовж осі a)	D _c (вздовж осі c)		g/cm ³				
БГА (чистий)	9,41	6,92	527,5	1,91	3,09	45	4,7	0,42
Магнетит: хімічне осадження 5 min								
99/1	9,41	6,91	529,9	1,91	3,07	44	7	0,59
95/5	9,41	6,91	529,5	1,85	3,10	42	11	0,98
75/25	9,41	6,86	530,4	1,98	3,08	41	32	2,74
50/50	9,40	6,87	531,5	1,99	3,08	38	33	2,88
Магнетит: термоліз у азотному середовищі								
99/1	9,39	6,86	528,9	1,99	3,04	40	7	0,64
95/5	9,39	6,86	528,2	1,92	3,13	39	7	0,60
75/25	9,39	6,85	530,1	2,09	3,05	38	14	1,28
50/50	9,41	6,87	530,9	2,36	3,33	38	15	1,32

Аналіз діаграм навантаження досліджуваних композитів залежно від співвідношення компонентів та методу синтезу магнетиту (рис. 3) виявив крихкий характер їх руйнування. Крім того, композити, що містять понад 1 wt% магнетиту, отриманого методом хімічного осадження, довше опираються руйнуванню проти чистого БГА та композитів з магнетитом, синтезованим методом термолізу. Це можна пояснити як меншим розміром частинок магнетиту, отриманого методом осадження, так і методом синтезу композиційних матеріалів, оскільки в першому випадку БГА та хітозан вводили безпосередньо під час синтезу магнетиту і відбулася більша кількість заміщень йонів Ca^{2+} на йони Fe^{2+} , ніж під час синтезу шляхом механічного перемішування з використанням магнетиту, одержаного методом термолізу.

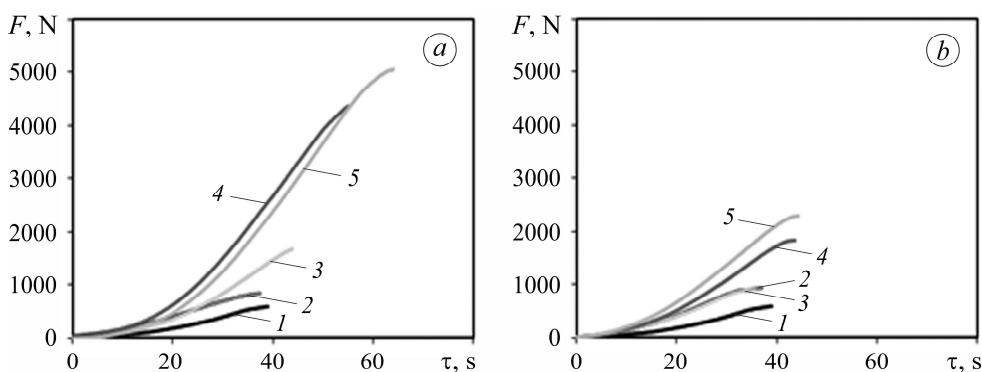


Рис. 3. Діаграми навантаження для композитів БГА–магнетит–хітозан залежно від співвідношення БГА/магнетит та методу синтезу магнетиту: 1 – ГА; 2 – 99/1; 3 – 95/5; 4 – 75/25; 5 – 50/50;

a, b – магнетит, отриманий методами хімічного осадження та термолізу, відповідно.

Fig. 3. Load diagrams for BHA–magnetite–chitosan composites depending on the ratio of BHA/magnetite and the magnetite synthesis method: 1 – hydroxyapatite; 2 – 99/1; 3 – 95/5; 4 – 75/25; 5 – 50/50; *a, b* – magnetite obtained by the chemical precipitation method and thermolysis method, respectively.

Існує два типи кісткової тканини – щільна кортикальна, яка займає зовнішню частину скелетних структур, і пориста (губчаста) трабекулярна, яка діє як амортизатор, забезпечуючи гнучкість та еластичність скелета. Губчасті кістки знаходяться, в основному, на кінцях довгих кісток, і на відміну від щільних, володіють поліпшеними остеогенними та остеоіндуктивними властивостями через більшу пористість (40...90%) [21]. Міцність на стиск трабекулярної кістки становить 2...65 МПа, а модуль Юнга 0,05...0,5 GPa, залежно від обраної ділянки [22, 23]. Враховуючи це, можна розглядати отримані композити навіть з мінімальною кількістю магнетиту (1 wt%) як замітники дефектів кісткової тканини, які не піддаються механічним навантаженням.

Зі збільшенням кількості магнетиту у композиті поліпшуються не тільки його механічні, а й магнетні властивості (табл. 2).

Питома намагнетченість насичення композитів БГА–магнетит–хітозан зростає зі збільшенням кількості магнетиту, причому, що більша його частка, то вища намагнетченість, оскільки частинки магнетиту є суперпарамагнетними внаслідок нанорозмірності та внутрішніх магнетних взаємодій між йонами заліза, на відміну від фосфатних та гідроксильних йонних зв'язків у БГА. Композити на основі ГА з високою питомою намагнетченістю насичення найчастіше використовують як носії адресного доставляння препаратів, що унеможливорює запальні реакції та пришвидшує лікувальний ефект [24–26].

Таблиця 2. Магнетні властивості вихідного магнетиту та композитів БГА–магнетит–хітозан

Співвідношення БГА/магнетит у композиті	Питома намагненість насичення σ_s , А·м ² /kg	Коерцитивна сила H_c , kA/m	Залишкова намагненість насичення σ_r , А·м ² /kg
Магнетит: хімічне осадження 5 min [16]	62	18,1	0,016
99/1	0,14	0,012	0,001
95/5	2	0,019	0,003
75/25	12,4	0,022	0,16
50/50	22,1	0,039	0,31
Магнетит: термоліз в азотному середовищі [16]	135	24	1,24
99/1	0,72	16,96	0,14
95/5	2,4	20,22	0,24
75/25	15,5	19,9	0,31
50/50	40,2	21,3	0,5

Водночас коерцитивна сила та залишкова намагненість насичення також впливають на поведінку матеріалів під дією магнетного поля. Встановили, що коерцитивна сила змінюється несуттєво зі збільшенням кількості магнетиту у композитах, що свідчить про рівномірне розташування магнетних доменів у структурі зразків. Достатньо високе її значення для композитів з магнетитом, синтезованим методом термолізу, порівняно з одержаним хімічним осадженням, свідчить, що матеріал менш схильний до втрати намагненості під впливом зовнішніх чинників. Окрім того, матеріали з достатньо високими значеннями коерцитивної сили перспективні для магнетної гіпертермії [27].

ВИСНОВКИ

Встановлено, що механічні та магнетні властивості композитів БГА–магнетит–хітозан суттєво залежать від співвідношення вихідних компонентів, зокрема, біогенного гідроксиапатиту та магнетиту. Зі збільшенням кількості магнетиту зменшується їх пористість і підвищуються міцність на стиск та модуль Юнга. При цьому у композиті зі співвідношенням БГА/магнетит 50/50 міцність і модуль Юнга (33 МПа і 2,9 GPa, відповідно) найвищі проти композитів, що містять магнетит, синтезований методом хімічного осадження. Отримані величини зіставні з міцністю трабекулярних (губчастих) кісток людини. Крім того, композити навіть з 1 wt% магнетиту перспективні як носії для адресного доставляння ліків. Встановлено, що питома намагненість насичення композитів зі співвідношенням БГА/магнетит 75/25 та 50/50, незалежно від типу (методу синтезу) магнетиту, на порядок вища, ніж з 1...5 wt% магнетиту, що достатньо для використання їх у гіпертермії та магнетотерапії. Отже, одержані матеріали можна рекомендувати для подальших досліджень *in vivo* як перспективні для лікування дефектів кісток та для гіпертермії чи цільового доставляння ліків, а також магнетотерапії, щоб пришвидшити регенерацію кісткової тканини та реабілітацію пацієнтів.

1. *Influence of calcium phosphates on the morphology and properties of polylactide composites* / A. S. Masyuk, V. E. Levytskyi, Kh. V. Kysil, D. S. Katruk, L. M. Bilyi, and T. V. Humenetskyi // *Materials Science*. – 2021. – 56, № 6. – P. 870–876.
<https://doi.org/10.1007/s11003-021-00506-5>

2. *Synthesis, biological and environmental applications of hydroxyapatite and its composites with organic and inorganic coatings* / T. Varadavenkatesan, R. Vinayagam, S. Pai, K. Brindhadevi, A. Pugazhendhi, and R. Selvaraj // *Prog. Org. Coat.* – 2021. – **151**, № 4. – Article number 106056. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2020.106056>
3. *Tkachuk O. V., Proskurnyak R. V., and Holovchuk M. Ya. Morphology of hydroxyapatite coatings formed on VT1-0 titanium as a result of combined treatment* // *Materials Science.* – 2022. – **58**, № 1. – P. 75–79. <https://doi.org/10.1007/s11003-022-00633-7>
4. *Hydroxyapatite materials-synthesis routes, mechanical behavior, theoretical insights, and artificial intelligence models: a review* / D. O. Obada, S. A. Osseni, H. Sina et al. // *J. Australian Ceram. Soc.* – 2023. – **59**. – P. 565–596. <https://doi.org/10.1007/s41779-023-00854-2>
5. *Macroporous biphasic calcium phosphate ceramics: Influence of five synthesis parameters on compressive strength* / J. M. Bouler, M. Trecant, J. Delecrin, J. Royer, N. Passuti, and G. Daculsi // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1996. – **32**. – P. 603–609.
6. *Suchanek W. L. and Yoshimura M. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants* // *J. Mater. Res.* – 1998. – **13**. – P. 94–117.
7. *Nanocomposites based on hydroxyapatite/lithium oxide and graphene oxide nanosheets for medical applications* / M. Afifi, M. E. El-Naggar, S. Muhammad, N. A. Alghamdi, S. Wageh, S. R. Salem, D. Alhashmialameer, and M. A. Taleb // *J. Mater. Sci.* – 2022. – **57**. – P. 11300–11316. <https://doi.org/10.1007/s10853-022-07342-1>
8. *Zinc-doped hydroxyapatite and poly(propylene fumarate) nanocomposite scaffold for bone tissue engineering* / Y. Li, X. Liu, B. Gaihre, L. Li, A. Rezaei, A. L. Miller II, B. Waletzki, S. Park, A. Terzic, and L. Lu // *J. Mater. Sci.* – 2022. – **57**. – P. 5998–6012. <https://doi.org/10.1007/s10853-022-06966-7>
9. *Design and fabrication of drug-loaded alginate/hydroxyapatite/collagen composite scaffolds for repairing infected bone defects* / Y. Song, Q. Hu, Q. Liu, S. Liu, Y. Wang, and H. Zhang // *J. Mater. Sci.* – 2023. – **58**. – P. 911–926. <https://doi.org/10.1007/s10853-022-08053-3>
10. *Engineering of chitosan-hydroxyapatite-magnetite hierarchical scaffolds for guided bone growth* / A. Pistone, D. Iannazzo, C. Celesti, E. Piperopoulos, D. Ashok, A. Cembran, A. Tricoli, and D. Nisbet // *Materials* – 2019. – **12**. – Article number 2321. <https://doi.org/10.3390/ma12142321>
11. *A review on the effect of nanocomposite scaffolds reinforced with magnetic nanoparticles in osteogenesis and healing of bone injuries* / H. Sadeghzadeh, H. Dianat-Moghadam, A. R. Del Bakhshayesh, D. Mohammadnejad, and A. Mehdipour // *Stem Cell Res. Ther.* – 2023. – **14**. – Article number 194. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03426-0>
12. *Mashak A., Bazraee S., and Mobedi H. Advances in drug delivery and biomedical applications of hydroxyapatite-based systems: a review* // *Bull. Mater. Sci.* – 2022. – **45**. – Article number 183. <https://doi.org/10.1007/s12034-022-02758-6>
13. *Magnetic nanocomposite of hydroxyapatite ultrathin nanosheets/Fe₃O₄ nanoparticles: microwave-assisted rapid synthesis and application in pH-responsive drug release* / C. Feng, L. Chao, Z. Ying-Jie, Z. Xin-Yu, L. Bing-Qiang, and W. Jin // *Biomater. Sci.* – 2013. – **1**, № 10. – Article number 1074. <https://doi.org/10.1039/c3bm60086f>
14. *Advances in tumor nanotechnology: theragnostic implications in tumors via targeting regulated cell death* / J. Li, X. Yi, L. Liu, X. Wang, and J. Ai // *Apoptosis.* – 2023. – **28**. – P. 1198–1215. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01851-3>
15. *Biogenic hydroxyapatite-based composites modified by magnetite and chitosan: synthesis, phase composition and structure* / A. O. Synytsia, O. E. Sych, T. E. Babutina, T. V. Tomila, and O. I. Bykov // *Func. Mater.* – 2022. – **29**, № 2. – P. 299–304. <https://doi.org/10.15407/fm29.02.299>
16. *Effect of type and parameters of synthesis on the properties of magnetite nanoparticles* / A. Synytsia, O. Sych, A. Iatsenko, T. Babutina, T. Tomila, O. Bykov, O. Olifan, T. Lobunets, A. Perekos, and N. Boshytska // *Appl. Nanosci.* – 2022. – **12**. – P. 929–937. <https://doi.org/10.1007/s13204-021-01797-5>
17. *Сыч Е. Е. Исследование химических, физических и технологических свойств пористых гранул биогенного гидроксиапатита* // *Вісник Нац. техн. ун-ту “ХПІ”. Тематичний вип. “Хімія, хімічна технологія та екологія”*. – 2009. – **22**. – С. 166–170.
18. *Biogenic hydroxyapatite-based composites modified by magnetite and chitosan: bioresorption in physiological solution and cytotoxicity* / A. Synytsia, P. Zaremba, S. Zahorodnia,

- O. Sych, T. Babutina, and I. Kondratenko // *Func. Mater.* – 2022. – **29**, № 4. – P. 506–513. <https://doi.org/10.15407/fm29.04.506>
19. *Ionic substituted hydroxyapatite for bone regeneration applications: A review* / A. Ressler, A. Žužić, I. Ivanišević, N. Kamboj, and H. Ivanković // *Open Ceramics.* – 2021. – **6**. – Article number 100122. <https://doi.org/10.1016/j.oceram.2021.100122>
 20. *Influence of iron doping towards the physicochemical and biological characteristics of hydroxyapatite* / S. Balakrishnan, V. P. Padmanabhan, R. Kulandaivelu, T. S. S. Narayanan Nellaiappan, S. Sagadevan, S. Paiman, F. Mohammad, H. A. Al-Lohedan, P. K. Obulapuram, and W. C. Oh // *Ceram. Int.* – 2021. – **47**. – P. 5061–5070. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.10.084>
 21. *Burstein A., Reilly D., and Martens M. Aging of bone tissue: mechanical properties* // *J. Bone Joint Surg.* – 1976. – **58**. – P. 82–86.
 22. *Goldstein S. A. The mechanical properties of trabecular bone: dependence on anatomic location and function* // *J. Biomech.* – 1987. – **20**. – P. 1055–1061. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(87\)90023-6](https://doi.org/10.1016/0021-9290(87)90023-6)
 23. *Lindahl O. Mechanical properties of dried defatted spongy bone* // *Acta Orthop. Scand.* – 1976. – **47**, № 1. – P. 11–19. <https://doi.org/10.3109/17453677608998966>
 24. *Designed synthesis of nanostructured magnetic hydroxyapatite based drug nanocarrier for anti-cancer drug delivery toward the treatment of human epidermoid carcinoma* / B. Govindan, B. S. Latha, P. Nagamony, F. Ahmed, M. A. Saifi, A. H. Harrath, S. Alwasel, L. Mansour, and E. H. Alsharaeh // *Nanomaterials.* – 2017. – **7**, № 6. – P. 138. <https://doi.org/10.3390/nano7060138>
 25. *Magnetic hydroxyapatite: a promising multifunctional platform for nanomedicine application* / S. Monda, P. Manivasagan, S. Bharathiraja, M. S. Moorthy, H. H. Kim, H. Seo, K. D. Lee, and J. Oh // *Int. J. Nanomedicine.* – 2017. – **12**. – P. 8389–8410. <https://doi.org/10.2147/IJN.S147355>
 26. *Hollow magnetic hydroxyapatite microspheres with hierarchically mesoporous microstructure for pH responsive drug delivery* / K. Lin, L. Chen, P. Liu, Z. Zou, M. Zhang, Y. Shen, Y. Qiao, X. Liu, and J. Chang // *CrystEngComm.* – 2013. – **15**. – P. 2999–3008. <https://doi.org/10.1039/C3CE26683D>
 27. *Synergic effects of magnetic nanoparticles on hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery for bone substitute application* / M. M. Salmani, M. Hashemian, H. J. Yekta, M. G. Nejad, S. Saber-Samandari, and A. Khandan // *J. of Superconduct. and Novel Magnetism.* – 2020. – **33**. – P. 2809–2820. <https://doi.org/10.1007/s10948-020-05530-1>

Одержано 31.05.2023