УДК 537.622 + 539.211:544.723 + 620.3 *DOI: 10.15407/Surface.2024.16.173*

НАНОСТРУКТУРОВАНЕ ЗОЛЬ-ГЕЛЬ БІОАКТИВНЕ СКЛО 60S: СИНТЕЗ, МОДИФІКОВАНІ ФОРМИ, КОМПОЗИТИ З ВАНКОМІЦИНОМ, БІОАКТИВНІСТЬ *IN VITRO*

А.П. Кусяк[1], В.А. Понятовський[2], О.І. Оранська[1], Д.М. Бегунова[3], І.В. Мельник[3], В.А. Дубок[4], В.С. Чорний[2], О.А. Бур'янов[2], А.Л. Петрановська[1], С.П. Туранська[1*], П.П. Горбик[1]

[1]Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України,
*вул. Олега Мудрака, 17, Київ 03164, Україна, *e-пошта: sturanska@ukr.net*
[2]Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
бульв. Т. Шевченка, 13, Київ 01601, Україна
[3]Інститут геотехніки, Академія наук Словаччини,
вул. Ватсонова, 45, Кошице 04001, Словацька Республіка
[4]Інститут проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України,
вул. Омеляна Пріцака, 3, Київ 03142, Україна

Метою роботи є синтез зразків наноструктурованого золь-гель скла 60S та зразків його модифікованих форм – легованих La та Y; комплексне дослідження їх кристалічної структури, хімічного складу, біоактивності in vitro як здатності утворення гідроксиапатиту на поверхні під час взаємодії з модельним фізіологічним середовищем, а також функціональної активності композитів BG 60S/ванкоміцин. Золь-гель методом синтезовано наноструктуровані зразки біоактивного скла (BG) 60S складу (мол. %): 60% SiO_2, 36% CaO, 4% P_2O_5, а також зразки BG 60S, леговані іонами La та Y. Біоактивність синтезованих матеріалів оцінювали in vitro. Динаміку утворення гідроксиапатиту (ГА) на поверхні BG, що сприяє формуванню ефективних зв'язків з кістками та м'якими тканинами під час занурення в симульовану рідину організму (SBF Kokubo), оцінювали з використанням методів FTIR, XRD та SEM-EDX. Досліджені також зміни значень питомої поверхні, розміру частинок і дзета-потенціалу для витриманих зразків BG у SBF. Визначення антибактеріальної активності композитів BG 60S/ванкоміцин проводили на тест-культурах грампозитивних мікроорганізмів – Staphylococcus aureus, що є одним із найчастіших етіологічних факторів інфекційних ускладнень при травмах. Ефективність вивільнення антибіотика підтверджено визначенням зони пригнічення тест-культури модифікованим методом дискової дифузії Кірбі–Бауера. Показано, що композити BG 60S/ванкоміцин характеризуються збереженням антибактеріальних властивостей ванкоміцину та його пролонгованим вивільненням, а також остеокондуктивних властивостей BG 60S, які притаманні біоактивному золь-гель склу. На основі отриманих даних можна припустити позитивний ефект спільного застосування BG 60S і ванкоміцину у складі композитів з ефективним поєднанням функцій антибактеріальної дії і відновлення кісткової тканини, що можуть бути перспективними для практичного використання в хірургічному лікуванні захворювань кісток, а також профілактиці післяопераційних інфекційних ускладнень.

Ключові слова: *біоактивне скло 60S, легування іонами La та Y, композит 60S/ванкоміцин, біоактивність, антибактеріальні властивості, остеокондуктивні властивості.*

ВСТУП

Лікування кісткових інфекцій та забезпечення відновлення кісток є однією з найбільших глобальних проблем сучасної ортопедії, яка ускладнюється ризиками протимікробної резистентності (AMR) через тривале лікування антибіотиками та наявність великих кісткових дефектів після хірургічного видалення інфікованої тканини. Повноцінним вирішенням вказаної проблеми може бути створення новітніх багатофункціональних лікарських засобів, здатних до знищення бактеріальної інфекції без тривалого застосування антибіотиків, при одночасному стимулюванні остеогенезу і ангіогенезу. Яскравим прикладом реалізації наведених підходів є створення багатофункціональних каркасів на основі, наприклад, колагену, які задовольняють цим потребам, завдяки використанню антимікробних наночастинок без антибіотиків (біоактивне скло (BG), леговане міддю, CuBG) для боротьби з інфекцією, не сприяючи AMR, у поєднанні з генною терапією на основі мікроРНК (з використанням інгібітора мікроРНК-138) для стимуляції як остеогенезу, так і ангіогенезу [1]. Тканинно-клітинні матриці, що використовуються для регенерації кісткової тканини (скаффолди) CuBG зменшують прикріплення грампозитивних бактерій більш ніж на 80%, демонструючи антимікробну функціональність. Загалом, цей багатофункціональний каркас каталізує механізми знищення бактерій, водночас індукуючи відновлення кісток та здатність поєднувати ефективні остеогенні та ангіогенні властивості, що презентує цю платформу як багатообіцяючу багатофункціональну стратегією для лікування та відновлення складних кісткових інфекцій, яка перебуває на шляху до впровадження в клінічну практику. Результати досліджень свідчать: в основі сучасної методології хірургічного лікування кісткових інфекцій та забезпечення відновлення кісток може бути покладено комплексний підхід, який полягає в створенні ефективного біоактивного керамічного чи склоподібного остеокондуктивного матеріалу як системи локалізованої дії, що забезпечує необхідну структурну підтримку, стимулювання клітинної інфільтрації для регенерації кісток, інтеграцію необхідних іонів, факторів росту та інших біологічно активних молекул, що індукують специфічні реакції тканин і регулюють проліферацію та диференціацію клітин.

Зокрема, включення катіонів як модифікаторів кремнеземної матриці, розглядається як перспективний напрямок біофункціоналізації золь-гелевих стекол [2–13], що забезпечує нові властивості, у тому числі антибактеріальні, без зниження біоактивності. Такі композиції здатні на кістково-відновлювальну терапію, антибактеріальний ефект і пролонговану дію [14]. В ширшому сенсі біофункціоналізований імплантат має не тільки заповнювати та усувати дефект, діяти як система доставки ліків, що локально постачає остеорегенеративні та антибактеріальні агенти, а також впливати на апоптоз ракових клітин, зміну швидкості резорбції біокераміки, вибіркову імуномодулюючу дію тощо.

Інший напрямок досліджень актуалізується тим, що на цей час сучасна медицина не може обійтися без антибіотиків. Тому у випадках з підвищеним ризиком інфікування рекомендується використовувати насичені антибіотиками остеокондуктивні матеріали, зокрема, на основі біоактивного скла [15, 16]. Такий підхід забезпечує відновлення кісток з використанням багатофункціональних імплантів, що поєднують ефективні остеокондуктивні, антимікробні, а також протипухлинні [17], властивості. Як вихідний матеріал, біоактивна кераміка, зокрема різні види золь-гель скла, має незаперечні переваги завдяки біосумісності, відсутності негативної імунної відповіді організму, швидкій і надійній фіксації в результаті прямої біохімічної взаємодії з прилеглими тканинами. Поступова біодеградація в організмі шляхом резорбції та біохімічних реакцій також є їх перевагою. Біоактивні матеріали, виготовлені з BG, досліджуються як системи доставки антибіотиків як безпосередні носії, так і в поєднанні з деякими полімерами, наповненими антибіотиками. Носії на основі біоскла можуть бути виготовлені в різних формах.

Найкращим способом приготування носіїв BG є створення матеріалу з розвиненою площею поверхні, що дозволяє завантажувати біоактивні молекули [17–21]. Згідно з результатами дослідження, здатність до навантаження ліків визначається площею поверхні та пористістю, а вивільнення, імовірно, контролюється дифузією через нанопористу структуру. Такі системи мають обмежену здатність контролювати вивільнення антибіотика, хоча динаміка вказує на уповільнене вивільнення препарату.

Золь-гель BG 60S – один із перспективних ефективних матеріалів для імплантатів з функціями відновлення кісткової тканини, лікування дефектів, травм, локального остеопорозу. Його велика питома поверхня ($S_{пит}$) до 200 $м^2 \cdot г^{-1}$, порівняно з іншими біокераміками, вказує на перспективу використання як носія ліків. Крім того, можливість технологічного контролю розміру та форми мікро- та мезопор у процесі синтезу скла відкриває додатковий спосіб досягнення селективної іммобілізації органічних та неорганічних речовин з метою підвищення його терапевтичної ефективності, наприклад, у комплексному застосуванні з цитостатиками, антибіотиками тощо. Зокрема, ефективним є застосування трициклічного глікопептидного антибіотика ванкоміцину для лікування інфекційних захворювань кісток і суглобів проти багатьох грампозитивних мікроорганізмів без перехресної резистентності з іншими антибіотиками [22].

Низка робіт останніх років підтверджує необхідність і перспективність розвитку напряму досліджень композитних імплантаційних матеріалів [23, 24], різних типів BG з антимікробною активністю [25–29], у тому числі з ванкоміцином [30–34]. Зазначимо, що спектр терапевтичної дії легуючих добавок у складі BG додатково може включати апоптоз ракових клітин, зміну швидкості резорбції біокераміки, вибіркову імуномодулюючу дію тощо.

Однак актуальними залишаються питання, повязані з вивченням способів синтезу BG, їх модифікованих біоактивних форм, вивільнення ліків із композитів на основі BG, або інших матеріалів з антибіотиками, та їх антибактеріальної активності.

Тому метою даної роботи є синтез зразків наноструктурованого золь-гель скла 60S та зразків його модифікованих форм – легованих La та Y; комплексне дослідження їх кристалічної структури, хімічного складу, біоактивності *in vitro* як здатності утворення гідроксиапатиту на поверхні під час взаємодії з модельним фізіологічним середовищем, а також функціональної активності композитів BG 60S/ванкоміцин. Результати дослідження свідчать про перспективність синтезованих матеріалів для тканинної регенерації та тканинної інженерії в хірургічній ортопедії. На основі експериментальних даних прогнозується позитивний ефект від використання BG як остеокондуктивного матеріалу та композитів BG 60S/ванкоміцин як засобів комплексної дії для регенерації кісткової тканини, лікування та профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИКИ

Склад (мол. %) BG 60S: 60% SiO_2, 36% CaO, 4% P_2O_5. Для золь-гель синтезу використовували такі реагенти: тетраетилортосилікат (TEOC) $(C_2H_5O)_4Si$, триетилфосфат (ТЕФ) $(C_2H_5O)_3PO$, етанол C_2H_5OH, тетрагідрат нітрату кальцію $(Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O)$, 59% розчин нітратної кислоти (HNO_3), лантану(III) нітрат гексагідрат $(La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O)$, ітрій(III) нітрат гексагідрат $(Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O)$. Усі реагенти мали кваліфікацію «ХЧ» (Merck Schuchardtohg, Німеччина). Масові співвідношення прекурсорів для синтезу скла 60S становили $(C_2H_5O)_4Si:(C_2H_5O)_3PO:(Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O):H_2O:C_2H_5OH=8.59:1:5.85:9:3$.

Живильне середовище (для мікробіологічних досліджень використовували агар Muller-Hinton та живильний бульйон для культивування мікроорганізмів), стандарти каламутності McFarland та набір еталонних штамів (*Staphylococcus aureus* DSM 346, *Enterocossus faecalis* DSM 2570).

Отримання BG 60S

Синтез проводили аналогічно [35], процеси, що відбувалися, детально описані в [36]. TEOS, TEP і етанол спочатку змішують у зазначених пропорціях, перемішують на магнітній мішалці протягом 30 хв і обробляють ультразвуком протягом 5 хв, щоб отримати золь-гель BG. Додавали азотну кислоту для гідратації та отримання золю, знову перемішували протягом 30 хв і знову обробляли ультразвуком протягом 5 хв. Окремо готували водний розчин нітрату кальцію, змішуючи задані кількості компонентів на магнітній мішалці не менше 10 хв. Потім до отриманого золю додавали розчин нітрату кальцію, перемішували на магнітній мішалці не менше 40 хв, обробляли ультразвуком 5 хв і витримували золь 24 год при кімнатній температурі для завершення процесів поліконденсації. Після цього його нагрівали в герметично закритому контейнері в сухій духовці протягом 24 год при 60°C.

Отриманий гель витримували принаймні 48 год при 120°C, потім повільно нагрівали (щонайменше 4 год) до 700°C і прожарювали при цій температурі протягом 2 год. Для синтезу легованого La (або Y) золь-гель скла $Ca(NO_3)_2{\cdot}4H_2O$ замінено на $La(NO_3)_3{\cdot}6H_2O$ (або $Y(NO_3)_3{\cdot}6H_2O$) (у співвідношенні 6:4 (мол. %). Виготовлене скло подрібнювали в ступці з товкачем для дезагломерації частинок. Відмінністю синтезу матеріалу, використаного в даному дослідженні, є зниження температури прожарювання до 700°C, оскільки синтез при 900–1000°C призводить до зниження $S_{пит}$ (площа поверхні Ленгмюра – 87,5 $м^2{\cdot}г^{-1}$, площа поверхні за БЕТ – 65,1 $м^2{\cdot}г^{-1}$), пористість (загальний об'єм пор – 138,08 $мм^3{\cdot}г^{-1}$), а також утворення кристалічної фази $CaSiO_3$ (ICDD N°31–300), яка не знижує біоактивність матеріалу, але може сповільнити процес біорезорбції [37]. Синтезовані гранули BG 60S подрібнювали в ступці товкачем і формували диски методом сухого пресування (діаметр d = 13 мм, висота h = 500 мкм, сила тиску 10 тонн). Ці диски використовували для дослідження апатитоутворюючої здатності *in vitro* та визначення антимікробної активності виготовленого біоскла.

Для приготування проб BG у комплексі з антибіотиком обрано ліофілізат для інфузійного розчину «Ванкоміцин Фармекс» (реєстр. No UA/13483/01/01 від 30.11.2018). Після ретельного подрібнення та змішування в ступці BG 60S з ванкоміцином (20% мас./мас.) за тих самих умов утворювалися подібні диски. При механічному змішуванні сухих компонентів, а також за даними адсорбційних досліджень, хімічна взаємодія між BG 60S з ванкоміцином відсутня. Оцінку біоактивності проводили за допомогою стандартної процедури *in vitro* (описаної в [38] та ISO 23317:2014) з використанням аналітичних хімікатів реактивного класу NaCl, $NaHCO_3$, KCl, $K_2HPO_4{\cdot}3H_2O$, $MgCl_2{\cdot}6H_2O$, $CaCl_2$, трис-буфер $(CH_2OH)_3CNH_2$) і 1 M HCl.

Характеризація зразків скла

Структурні дослідження отриманих зразків проводили методом порошкової рентгенівської дифракції (XRD) на дифрактометрі ДРОН-4-07 з Ni-фільтром Cu Kα-випромінювання, фокусування за Бреггом-Брентано, в діапазоні 10–80° 2θ з кроком 0.05°, експозиція 1 с. Фазову ідентифікацію проводили за допомогою бази даних PDF − 2.

Інфрачервоні спектри записували на FTIR Spectrometer Tensor 27 (Bruker Optik GmbH, Німеччина) в діапазоні 4000–400 $см^{-1}$ з використанням таблеток KBr з роздільною здатністю 2 $см^{-1}$.

Отримані зразки охарактеризовані за допомогою скануючого електронного мікроскопа MIRA 3. Мікроскоп FE-SEM (TESCAN, Чехія) оснащений енергодисперсійним рентгенівським детектором (EDX) Oxford Instruments, Великобританія). EDX-спектри підготовлених зразків до та після занурення в SBF через 7, 14, 21 та 28 діб використовували для вивчення змін елементного складу поверхні зразків.

Ізотерми низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту та оцінку пористої структури синтезованих зразків проводили за допомогою приладу KELVIN 1042 (Costech International) при -196°C (площа поверхні S_{BET} і розподіл пор за розміром (PSD)). Перед аналізом зразки продували струменем гелію при 1°C протягом 1 год. Питому поверхню (S_{BET}) оцінювали при відносному тиску p/p_0 = 0.05–0.35 методом BET за допомогою рівняння ізотерми Ленгмюра ($a = a_m bp / (1 + bp)$, де b – коефіцієнт адсорбції, що залежить від енергії адсорбції, PSD та максимального діаметра пор (D_{BJH}), визначали методом BJH (Barrett-Joyner-Halenda) за допомогою аналізатора Sympatec (Німеччина).

Для визначення стабільності водних суспензій частинок, ζ-потенціал частинок вимірювали за допомогою лазерного доплерівського електрофорезу (LDE) (Nano Series, Malvern Instrument Ltd., Великобританія).

Для моделювання іонних середовищ *in vivo* зразки біоактивного скла були суспендовані в модельну біологічну рідину (Kokubo's SBF) з концентрацією зразка 2 г·л$^{-1}$ і були розраховані середні значення та стандартні відхилення.

Здатність утворювати апатит *in vitro*

Зразки біоактивного скла до та після занурення в SBF досліджували за допомогою інфрачервоної Фур'є-спектроскопії (FTIR), дифракції рентгенівських променів на тонких плівках та скануючої електронної мікроскопії після взаємодії протягом 7, 14 та 28 днів відповідно. Зразки занурювали в SBF в чисті пластикові пляшки, які попередньо промивали HCl і деіонізованою водою. Пляшки поміщали всередину термостата при контрольованій температурі 36.5°C. Розчини SBF оновлювали протягом періоду занурення кожні 24 год для всіх вимірювань методами XRD, EDX, FTIR. Після занурення в SBF при 36.5°C на різні періоди протягом 4 тижнів зразок виймали з SBF і промивали деіонізованою водою. Зразки висушували при 90°C і зберігали в ексикаторі. Об'єм SBF, необхідний для цього дослідження, розраховували згідно з рівнянням [35]: $V_s = S_a/10$ (1), де V_s — об'єм SBF (мл), а S_a – видима площа поверхні (мм^2).

Визначення антимікробної активності

Для оцінки антимікробної активності BG 60S та BG 60S у комбінації з ванкоміцином використовували модифікований дискодифузійний метод визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних засобів (метод Кірбі-Бауера) [39]. Цей метод заснований на здатності антибактеріальних препаратів дифундувати з просочених паперових дисків у живильне середовище та пригнічувати ріст мікроорганізмів, висіяних на поверхню агару. Приготування середовища для посіву та посів чашок проводили відповідно до рекомендацій EUCAST – «Метод дискової дифузії EUCAST для тестування антимікробної чутливості, версія 10.0 (січень 2022)». Як тестові культури використовували грампозитивні *Staphylococcus aureus* DSM 346, *Enterocossus faecalis* DSM 2570 від Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ).

Для приготування посівного матеріалу культуру мікроорганізмів відбирали з окремих колоній і вносили у фізіологічний розчин, отримуючи суспензію густиною 0,5 за стандартом каламутності Мак-Фарланда, що приблизно відповідає 1–2×10^8 CFU/мл *Escherichia coli*. Стерильним тампоном приготовлений посівний матеріал рівномірно розподіляли по всій поверхні середовища Мюллера-Хінтона. Потім підготовлені диски BG 60S наносили на поверхню агару не пізніше ніж через 15 хв після посіву на агар. Згодом планшети інкубували при 35 ± 1 °C протягом 24 год, після чого їх виймали з інкубатора та перевіряли на наявність будь-яких прозорих зон навколо тестового зразка. Для визначення антимікробних властивостей BG 60S вимірювали зону затримки росту досліджуваної культури навколо дисків матеріалу.

Модифікований аналіз дискової дифузії Кірбі-Бауера також використовується для оцінки того, як довго підготовлені диски можуть вивільняти антибіотик. Грамнегативні культури не досліджувалися, що пов'язано зі специфікою дії антибіотика ванкоміцину (грамнегативні бактерії мають природну стійкість до дії цього антимікробного засобу).

Після інокуляції середовища на його поверхні за допомогою стерильних щипців розміщували диск BG 60S з ванкоміцином та інкубували при 35 ±1 °C протягом 24 год. Після закінчення інкубаційного періоду зону інгібування вимірювали та фотографували, після чого диск переносили в асептичних умовах у ламінарний бокс на свіжопідготовлений новий бактеріальний газон. Цей процес повторювався щодня до повного зникнення зон гальмування.

Результати оцінювали шляхом вимірювання зони затримки росту досліджуваної культури навколо дисків BG 60S/ванкоміцин. З точністю до мм вимірювали зони, де візуально неможливо побачити чіткий ріст мікроорганізму. Відповідно отриманим даним будували графік залежності антибактеріального ефекту від часу спостереження.

Статистичний аналіз

Результати трьох паралельних вимірювань оброблено за допомогою методів математичної статистики (Origin 2019b). Як статистичний інструмент використовували *t*-критерій, *p*-значення <0.05 вважали статистично значущими. Дані виражені як середнє значення ± стандартне відхилення. Оцінка похибки результатів вимірювань виконана з урахуванням значень точності вимірювальних приладів, аналізу експериментальних похибок. Порівняння результатів з літературними даними вказує на достовірність отриманих в роботі даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Властивості та біоактивність *in vitro* зразків BG 60S

На рис. 1 наведено рентгенівські дифрактограми BG 60S до та після занурення в розчин SBF протягом різних проміжків часу. На дифрактограмі вихідного BG 60S (рис. 1, *a*) при кутах дифракції ~22° спостерігається асиметричне дифузне гало, що вказує на аморфність матеріалу. Але найінтенсивніші рефлекси, пов'язані зі слабко кристалічною фазою гідроксиапатиту (ГА) $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (ICDD N° 74–566) і кальциту $CaCO_3$ (ICDD N°72–1937), вказують на те, що принаймні дві кристалічні фази присутні у BG 60S (рис. 1, *a*). Занурення BG 60S у SBF призводить до зміни його фазового складу і співвідношення аморфного та кристалічного компонентів. Після 7 днів взаємодії з SBF на дифрактограмі зразка з'являються рефлекси, відповідні карбонату кальцію в структурі вариту (ICDD N° 72–506), а також збільшується інтенсивність дифракційних рефлексів кальциту, що означає збільшення його вмісту (рис. 1, *b*).

Однією з ознак високої біоактивності синтезованих зразків є утворення вариту, який забезпечує утворення потенційного іонного буфера для регенерації кісткової тканини та має здатність перетворювати $CaCO_3$ у ГА [40]. Зменшення інтенсивності рефлексів ГА свідчить про зменшення його вмісту (рис. 1, *b*). Після 14 діб занурення скла в SBF (рис. 1, *c*) фіксується зменшення ширини дифузного ореолу, що свідчить про структурування аморфної фази. Зменшення інтенсивності рефлексів вариту при незмінній інтенсивності рефлексів кальциту і незначне збільшення інтенсивності рефлексів гідроксиапатиту свідчить про зміну співвідношення вмісту кристалічних фаз. Для зразків після 7 і 14 днів занурення в SBF розмір кристалітів кальциту і вариту становить 25 нм на рефлексі (104) при куті дифракції 29.4°. На дифрактограмі зразка, витриманого протягом 28 діб в SBF, залишаються лише високоінтенсивні піки ГА та низькоінтенсивні піки кальциту на фоні більш симетричного дифузного гало (рис. 1, *d*). Тобто, скло стає більш структурованим з включенням переважно однієї кристалічної фази гідроксиапатиту. Середній розмір

кристалітів ГА, оцінений за формулою Шерера за рефлексом (002) при куті дифракції 25.9°, становить 17 нм. Результати рентгеноструктурних досліджень підтверджують, що синтезований BG 60S є наноструктурним матеріалом.

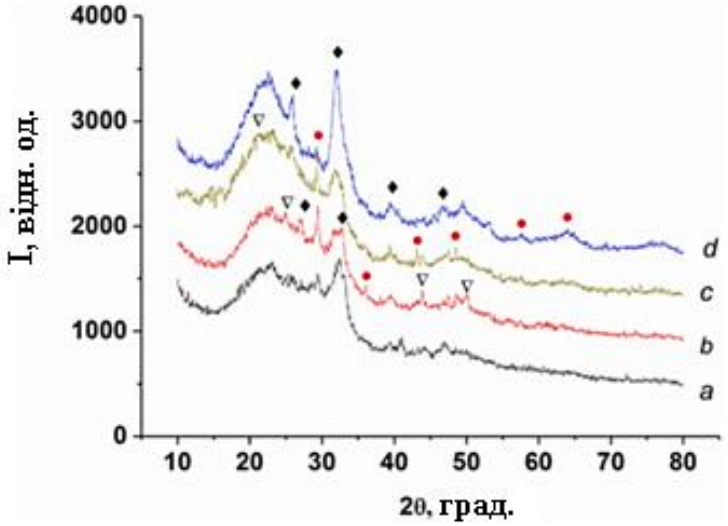

Рис. 1. Рентгенівські дифрактограми зразків BG 60S: *a* – до занурювання в розчин SBF, *b* – через 7, *c* – через 14, *d* – після 28 днів занурення в розчин SBF; ◆ – ГА ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), • – кальцит ($CaCO_3$), ∇ – ватерит ($CaCO_3$)

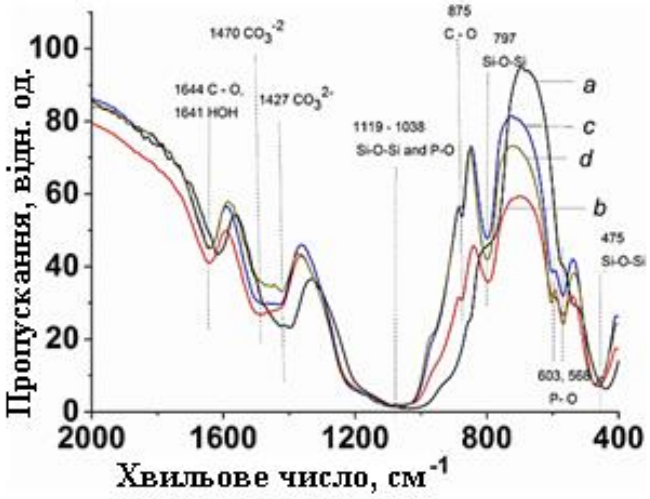

Рис. 2. FTIR-спектри 60S: *a* – до занурення в SBF; *b* – після 7; *c* – 14; *d* – 28 днів занурення в SBF

Зміни, які відбувалися з біосклом під час його занурення в розчин SBF, також спостерігали за допомогою FTIR-спектроскопії (рис. 2). Так, у спектрі вихідного BG спостерігаються смуги при 3424 $см^{-1}$ (на рис. 2 не показано), 1644–1641 $см^{-1}$, широкий максимум при 1119–1038 $см^{-1}$, низькоінтенсивні при 875 і 797 $см^{-1}$, 603 $см^{-1}$, 568 $см^{-1}$ і 475 $см^{-1}$. Смуга 3424 $см^{-1}$ пояснюється валентними коливаннями O–H-груп, тоді як 1641 $см^{-1}$ є характерною для H–O–H згинальних коливань молекул адсорбованої води [41]. Смуги поглинання при 1119 $см^{-1}$ і 1038 $см^{-1}$ ідентифікуються з валентними коливаннями Si–O–Si та P–O, а смуги при 797 і 475 $см^{-1}$ пов'язані зі згинальними коливаннями Si–O–Si (рис. 2, *a*).

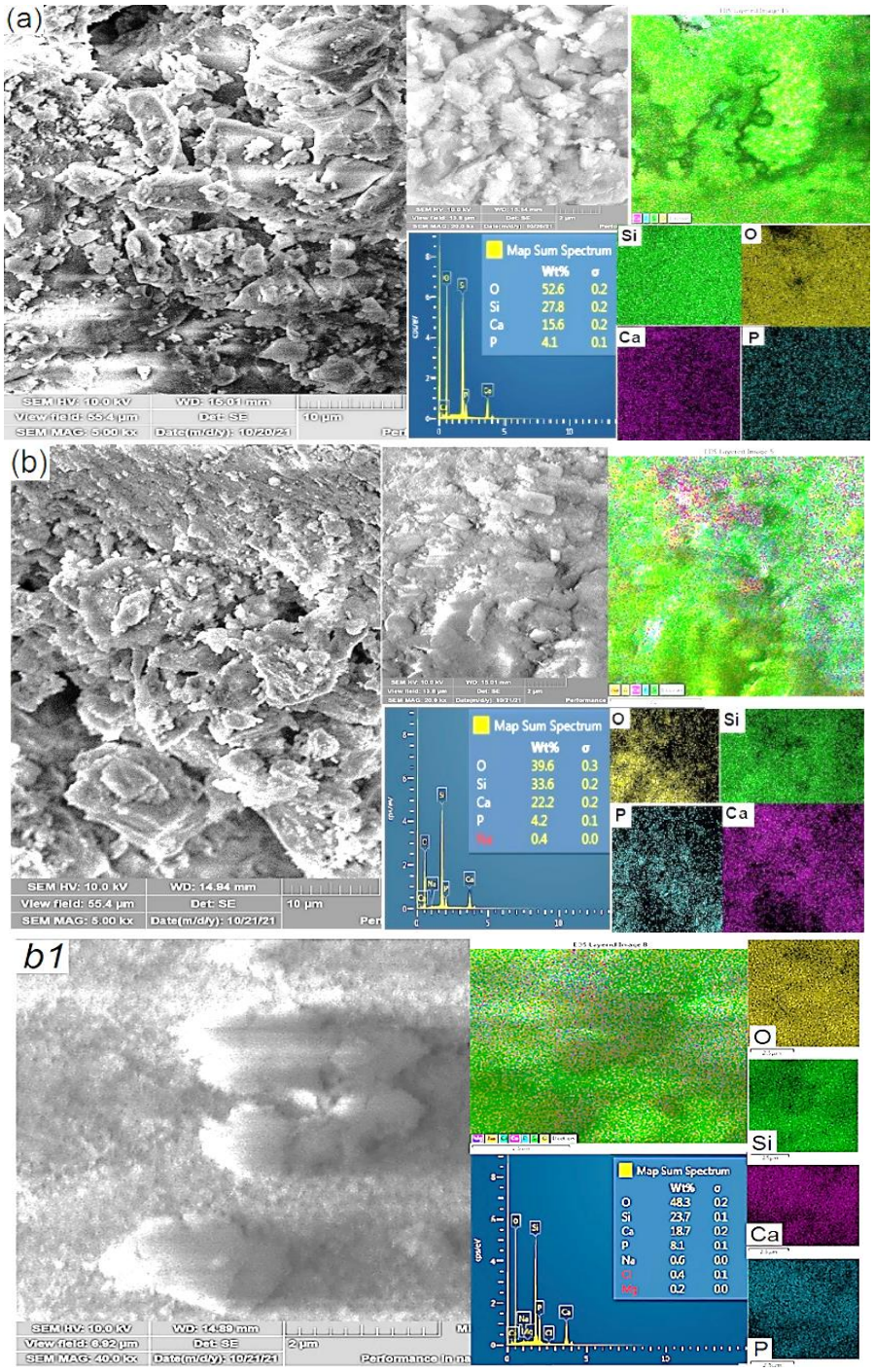

Рис. 3, *a, b, b1***.** EDX-спектри і SEM-зображення BG 60S: *a* – до занурення в SBF; *b* – через 7 днів. На вкладках наведено елементне відображення зразків

Після 7 днів контакту з SBF (рис. 2, *b*) збільшення інтенсивності смуг при 1644, 1470 і 875 $см^{-1}$, яке також фіксується для зразка через 14 днів (рис. 2, *c*), пов'язане з активним осадженням $CaCO_3$ і узгоджується з даними XRD. Поява нового піку при 1427 $см^{-1}$ і водночас зменшення інтенсивності при 875 $см^{-1}$ і зміна при 961 $см^{-1}$ після 14 днів занурення в SBF свідчили про початок включення CO_3^{2-} в структуру ГА. Збільшення інтенсивності смуг при 797 $см^{-1}$, пов'язане зі згинальними коливаннями Si–O–Si, свідчить про наявність активних процесів в структурі силоксанової сітки (–Si–O–Si–) BG. Поява

рефлексів при 603 і 568 $см^{-1}$, пов'язаних зі зв'язками P–O, свідчить про активне формування структури ГА (рис. 2, *c*, *d*).

SEM-зображення всіх зразків показують наявність великої кількості дрібних частинок, що пов’язані між собою та утворюють нерегулярні агломеровані кластери, які є початковим важливим фактором для покращення механічних та біомедичних властивостей (рис. 3).

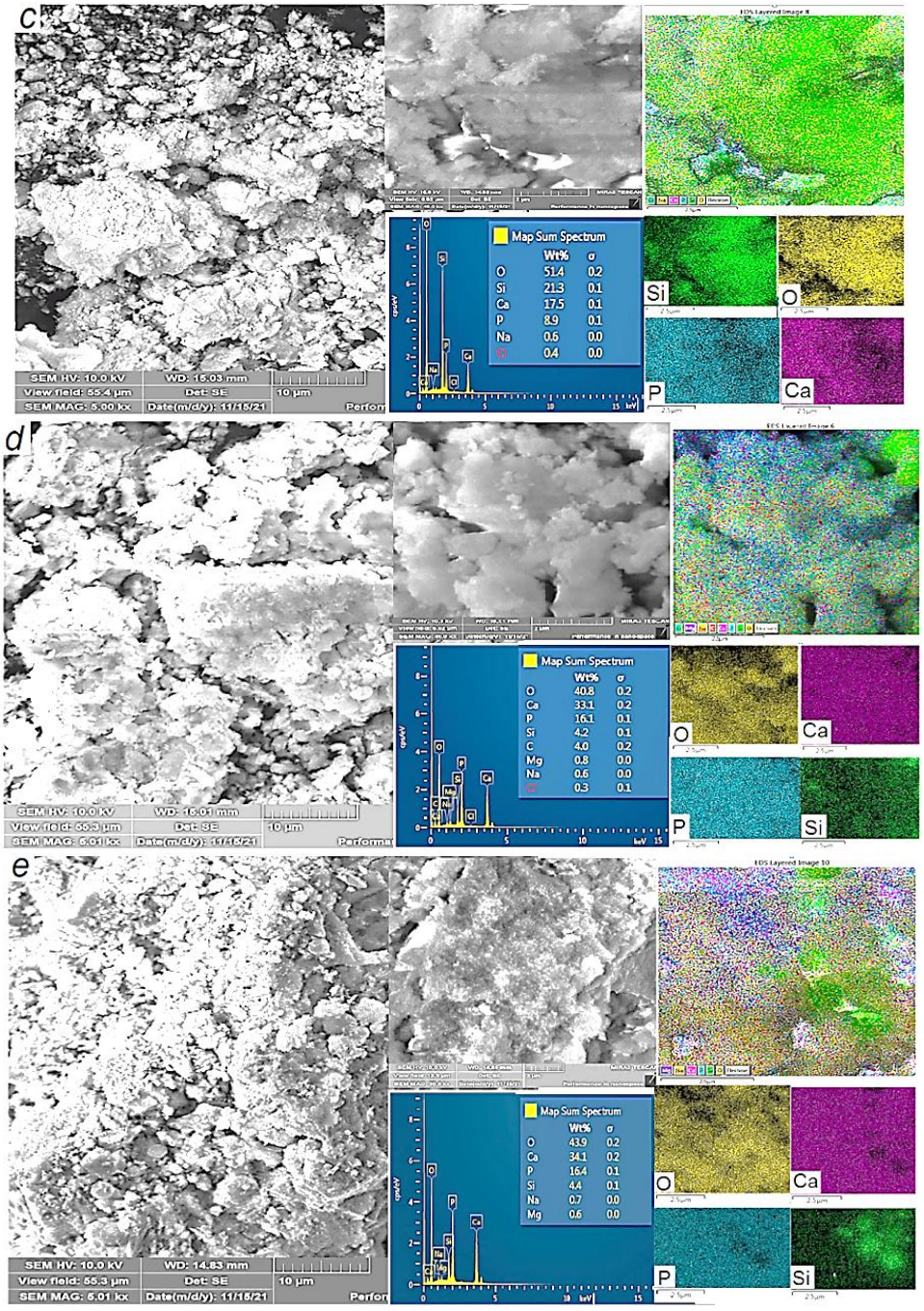

Рис. 3. *c, d, e*. EDX-спектри і SEM-зображення BG 60S: *c* – через 14 днів; *d* – через 21 день; *e* – після 28 днів занурення в SBF.
На вкладках наведено елементне відображення зразків

SEM-зображення зразка золь-гель BG до занурення в SBF показано на рис. 3, *a*. Аналіз методами EDX підтверджує наявність Si, Ca, P. Значні зміни морфології поверхні реєструються відповідно після 7–28 днів взаємодії з SBF, про що свідчать дані рис. 3, *b* – *e*. Після семи днів занурення в SBF з'являються ділянки поверхні, для яких переважаючими елементами є Ca та P (рис. 3, *b, b*1). Склад поверхні згідно даних EDX свідчить, що в результаті активних іонообмінних процесів концентрація елементів у BG змінюється відповідно до теорії розчинення біоактивного скла у фізіологічних рідинах [42, 43] (рис. 3, *c*), внаслідок утворення кальциту, ватериту та ГА на поверхні матеріалу, що узгоджується з даними XRD та FTIR. Шар НА агрегує і майже повністю покриває поверхню BG протягом 21 дня взаємодії з розчином SBF, що призводить до низького вмісту Si (виявлено методами EDX, рис. 3 *d, e*).

Вважається, що утворення шару апатиту на поверхні BG шляхом біомінералізації є важливим фактором для з'єднання скла з живою тканиною *in vivo*, при цьому швидкість утворення шару ГА корелює з даними досліджень [43–45]. Взаємодія BG з SBF приводить до виникнення та розвитку шару апатиту на поверхні BG після витримки протягом досліджуваних періодів часу. Цей шар складається з нестехіометричного біогенного апатиту, що підтверджено аналізами FTIR та EDX. Розраховані молярні співвідношення Ca/P для досліджуваного діапазону біоапатиту знаходяться в межах від 1.96 до 2.07.

Такі співвідношення відрізняються від ідеального стехіометричного кристалічного гідроксиапатиту зі співвідношенням Ca/P = 1,67. Виявлені зміни можна пояснити умовами синтезу в середовищі розчину, вони залежать від кількох факторів, таких як час, pH, температура, початкове співвідношення Ca/P та присутність інших неорганічних іонів (Mg^{2+} або CO_3^{2-}). У результаті утворюється кілька Ca–P фаз з різним співвідношенням Ca/P, які, будучи попередниками біоапатитів, можуть одночасно бути присутніми в безперервному процесі утворення гідроксиапатиту в розчині [46–49].

Виявлення елементів, що містяться в складі модельної фізіологічної рідини, на поверхні зразків є підтвердженням активних іонообмінних процесів, які відбуваються протягом усього часу дослідження. Аналіз даних XRD та FTIR показав, що після занурення в SBF протягом 4 тижнів у зразках спостерігалася структура, ідентична складу ГА (рис. 1, 2). Утворення апатиту на поверхні тестових зразків свідчить про те, що вони, ймовірно, мають остеокондуктивні властивості, можуть зв'язуватися з кістковою тканиною та мають відповідну здатність до біодеградації [50].

Властивості та біоактивність *in vitro* легованих зразків BG 60S

Легування La призводить до незначних змін у кристалічній структурі ГА порівняно з нелегованим золь-гель склом (рис. 4, *a*). Більше порушення кристалічної структури ГА спостерігалося при зануренні зразка в SBF протягом 7 і 14 днів (рис. 4, *b, c*). При цьому утворюється менша кількість ГА і зберігається значна кількість кальциту (рис. 4, *d*). Подібно до нелегованого зразка спостерігається утворення фази ватериту, кількість якої зменшується після занурення в SBF протягом 14 днів.

Подібно до легованого La 60S, легування Y викликає зміну кристалічної структури ГА (рис. 5, *a*). Значне порушення структури ГА та активне утворення кальциту зафіксовано після 7 діб занурення в SBF (рис. 5, *b*). Тенденція до зменшення вмісту кальциту/ватериту та збільшення ГА спостерігається для зразків BG після 14 і 28 днів занурення в SBF (рис. 5, *c, d*).

EDX спектри зразків показують значні зміни в елементному складі поверхні після 7, 14 і 28 днів занурення в SBF. Для BG60S (табл. 1) збільшення вмісту Ca та P з одночасною появою C узгоджується з утворенням фаз кальциту (ватериту) на поверхні та фази ГА за даними рентгеноструктурних досліджень.

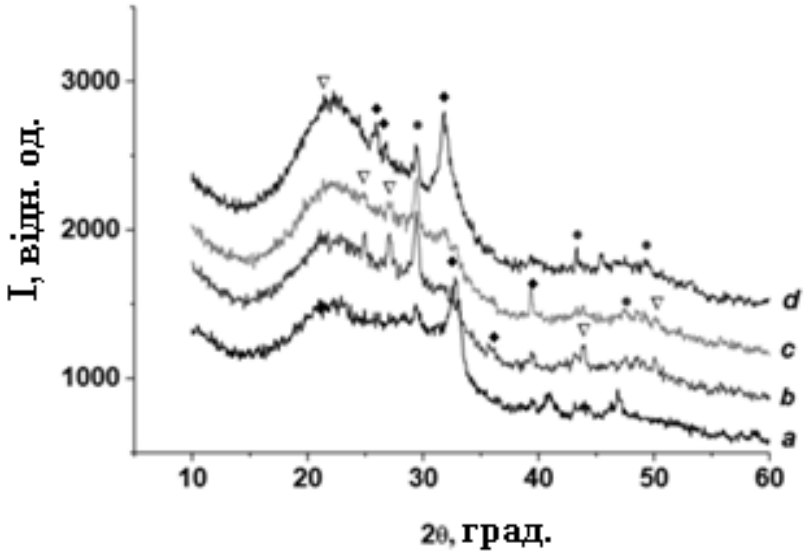

Рис. 4. Рентгенівські дифрактограми BG60S, легованого La,
a – до занурення в розчин SBF, *b* – через 7,
c – через 14, *d* – після 28 днів занурення в розчин SBF;
◆ – ГА ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), • – кальцит ($CaCO_3$), ▽ – ватерит ($CaCO_3$)

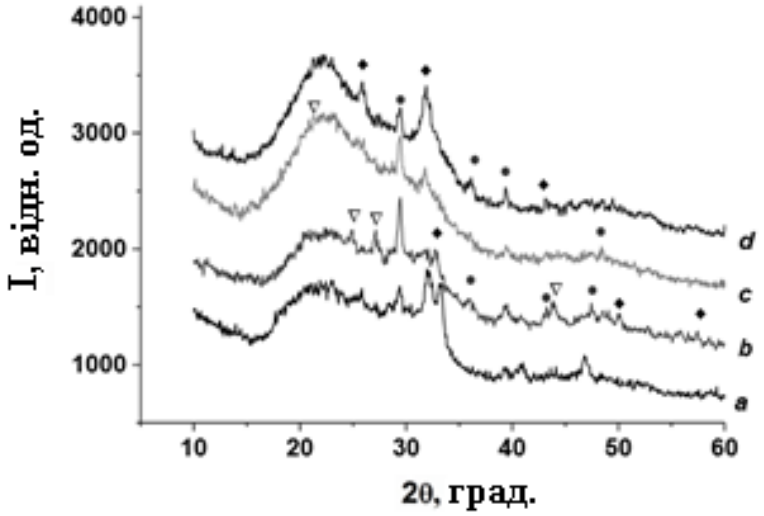

Рис. 5. Рентгенівські дифрактограми BG60S, легованого Y.
a – до замочування в розчині SBF,
b – через 7, *c* – через 14, *d* – після 28 днів занурення в розчин SBF;
◆ – ГА ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), • – кальцит ($CaCO_3$), ▽ – ватерит ($CaCO_3$)

Таблиця 1. EDX-аналіз зразків BG60S до та після занурення в розчин SBF протягом 7, 14 та 28 днів

Зразок	O	Si	Ca	P	C	Mg	Na	Cl
до	52.6	27.8	15.6	4.1				
після 7	48.3	23.7	18.7	8.1		0.2	0.6	0.4
після 14	51.4	21.3	17.5	8.9	4.0	0.6	0.6	0.4
після 28	40.8	4.2	33.1	16.1	4.0	0.8	0.7	0.3

Зразок BG60S, легований La (табл. 2), характеризується значно меншим вмістом P, що узгоджується з меншим вмістом ГА за результатами рентгеноструктурних досліджень. Водночас значний вміст Ca та C на поверхні зразків після 7 та 14 діб занурення у SBF корелює з наявністю фази кальциту, яка зберігається після 28 діб занурення у SBF. Відносне збільшення вмісту La може свідчити про участь цього елемента в іонообмінних процесах та утворенні фази ГА. Зразок BG60S, легований Y (табл. 3), характеризується відсутністю C на поверхні зразка після 14 та 28 діб замочування в SBF, що може свідчити про низький вміст фази кальциту на поверхні зразка. У той же час, співвідношення Ca/P для цього зразка BG становить 1:1,87 і 1:1,48 після 14 і 28 днів занурення в SBF, що вказує на високу кристалічність утвореного ГА. Для всіх досліджених зразків характерне зниження вмісту Si. Також фіксується наявність Na, Mg, Cl компонентів SBF, що свідчить про активні процеси іонного обміну між поверхнею та SBF [35].

Таблиця 2. EDX-аналіз зразків BG60S, легованих La, до і після занурення в розчин SBF протягом 7, 14 і 28 днів

Зразок	O	Si	Ca	La	P	C	Mg	Na	Cl
до	39.6	28.7	24.2	3.7	3.7				
після 7	35.2	18.6	23.8	4.3	12.3	4.5	0.5	0.4	0.4
після 14	37.2	10.4	24.7	7.9	13.2	4.8	0.7	0.7	0.9
після 28	43.8	12.8	16.9	7.8	9.8	7.2	0.5	0.6	0.6

Таблиця 3. EDX-аналіз зразків BG60S, легованих Y, до і після занурення в розчин SBF протягом 7, 14 і 28 днів

Зразок	O	Si	Ca	La	P	C	Mg	Na	Cl
до	50.3	27.2	15.0	3.4	4.2				
після 7	42.0	21.8	13.8	5.0	6.3	10.6		0.3	0.3
після 14	45.7	23.6	16.5	4.2	8.8			0.6	0.7
після 28	42.9	16.7	17.1	9.2	11.5		0.3	1.0	1.4

Отримані FTIR-спектри синтезованих зразків BG показали зміни складу поверхні до та після занурення в розчин SBF і представлені на рис. 6–8. Згідно з дослідженням, синтезоване біоактивне скло має більшість характерних максимумів для кремнеземної сітки (рис. 6–8, *a*). Максимуми при 470, 800 і 1100 $см^{-1}$ характерні для деформаційних коливань місткових зв'язків Si–O–Si в тетраедрах SiO_4, які мають чотири атоми кисню, з'єднані з чотирма сусідами Si.

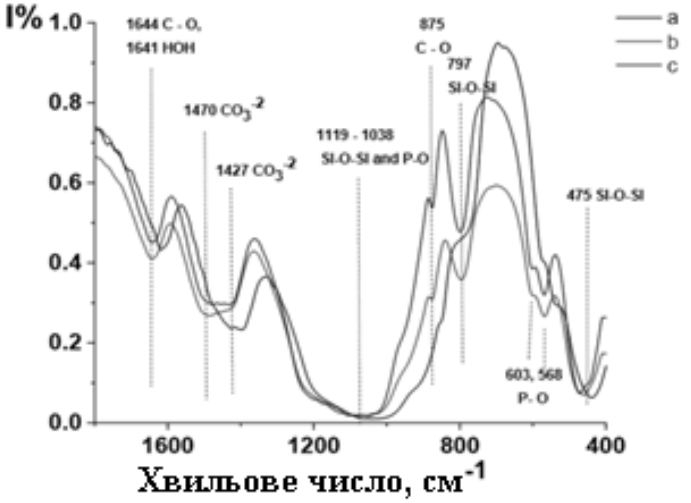

Рис. 6. FTIR-спектри золь-гель скла 60S: a – до занурення в SBF, *b* – через 7, *c* – після 14 днів занурення в SBF

Після занурення в розчин SBF (рис. 6–8, *b*, *c*) максимуми, характерні для зв'язків Si–O при 800 $см^{-1}$, стають значно інтенсивнішими. Це підтверджує утворення аморфного поверхневого шару, збагаченого SiO_2 внаслідок розчинення склоподібної сітки. Нечіткий максимум при 1230 $см^{-1}$ належить до симетричних і антисиметричних мод зв'язків Si–O–Ca. Крім того, після занурення в розчин SBF з'являються два характерні максимуми при 570 і 605 $см^{-1}$, які відповідають деформаційним коливанням зв'язків P–O в групі PO_4^{3-}. Перед зануренням у SBF їх інтенсивність слабка через невелику кількість фосфату, зв'язаного зі склоподібною матрицею. Після занурення в розчин SBF (рис. 6–8, *b*, *c*) ці максимуми стають більш інтенсивними, що може бути пов'язано з активним утворенням як аморфної, так і кристалічної фаз ГА. Через 7 днів контакту з SBF (рис. 4–6, *b*) збільшення інтенсивності при 1470 $см^{-1}$ та при 875 $см^{-1}$, яке також зареєстровано для зразка через 14 днів (рис. 4–6, *c*), пов'язане з активним виділенням фази ватериту [51], що узгоджується з даними XRD. Зростання інтенсивності максимумів при 1427 і 875 $см^{-1}$ та зміна при 961 $см^{-1}$ після 14 діб занурення у SBF (рис. 4–6, *c*) пов'язане з активним виділенням $CaCO_3$ у структурі поверхневого шару, що узгоджується з даними XRD. Наведені результати у поєднанні з XRD-аналізом і даними EDX підтверджують біоактивність синтезованих зразків скла 60S, в тому числі, легованих La та Y [52].

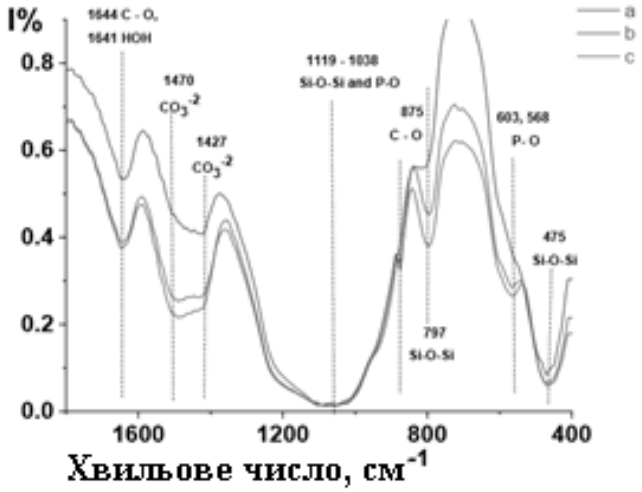

Рис. 7. FTIR -спектри золь-гель скла 60S, легованого La: a – до занурення в SBF, *b* – через 7, *c* – після 14 днів занурення в SBF

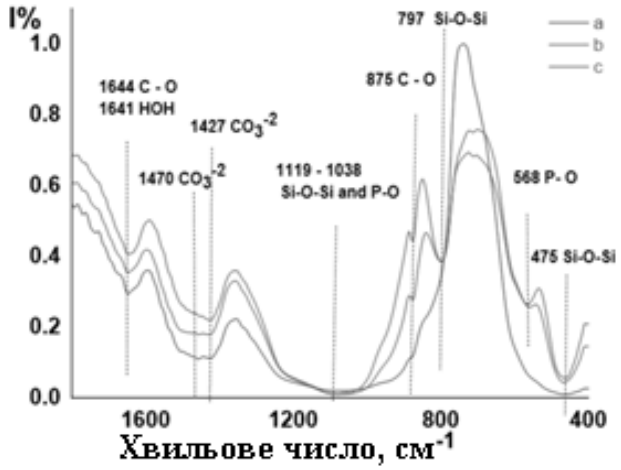

Рис. 8. FTIR-спектри золь-гель скла 60S, легованого Y: a – до занурення в SBF, *b* – через 7, *c* – після 14 днів занурення в SBF

Властивості та біоактивність *in vitro* композитів BG60S/ванкоміцин

SEM-зображення та результати EDX-аналізу зразка BG 60S/ванкоміцин до та після 7 днів контакту з SBF наведено на рис. 9.

Результати EDX-аналізу підтверджують наявність елементів, що спостерігаються у зразках BG 60S після 14 днів занурення в SBF, що свідчить про досить високу активність іонообмінних процесів. Значний вміст Ca і P свідчить про активні процеси формування структури, подібної до ГА. Результати досліджень композиту BG 60S/ванкоміцин після 7 днів взаємодії з SBF за допомогою FTIR-спектроскопії показані на рис. 10.

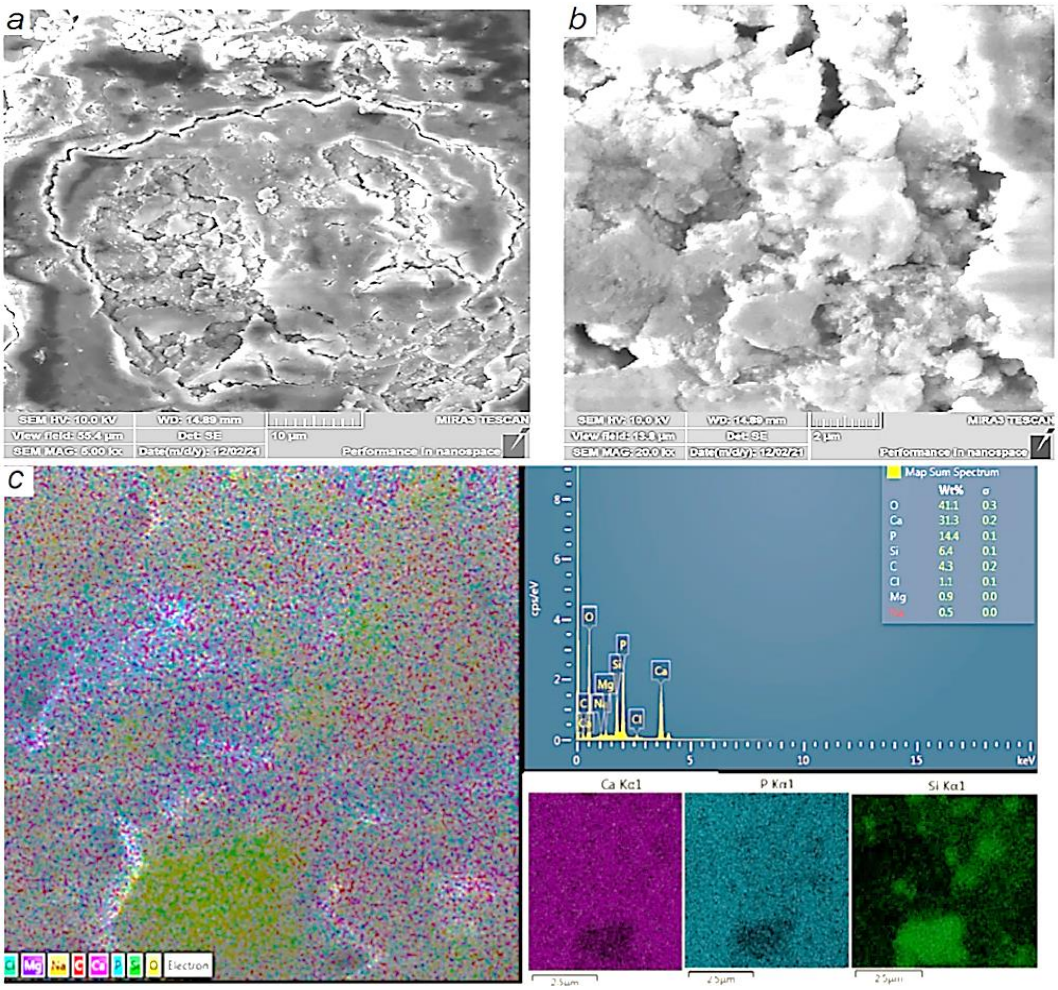

Рис. 9. SEM зображення поверхні диска з композиту BG 60S/ванкоміцин: *a* – до, та *b* – після 7 днів занурення в SBF; *c* – елементне відображення зразка та спектр EDX зразка BG 60S/ванкоміцин після 7 днів занурення в SBF

Спектр ванкоміцину гідрохлориду демонструє характерні смуги з максимумами при 3406 $см^{-1}$, відповідні коливанням з розтягуванням гідроксилу; 1658 $см^{-1}$ – розтягування C=O; 1502 $см^{-1}$ – C=C; та 1230 $см^{-1}$ фенольних гідроксильних груп (рис. 10, *a*) [53], які певною мірою перекриваються з характерними максимумами зразка BG 60S (рис. 10, *b*, *c*).

Спектральні характеристики зразків BG 60S/ванкоміцин після 7 діб занурення в SBF подібні до описаних вище (рис. 10, *b*, *c*), що свідчить про подібність процесів і перетворень на поверхні композиту та незалежність процесів утворення гідроксиапатиту та процесів виділення антибіотика.

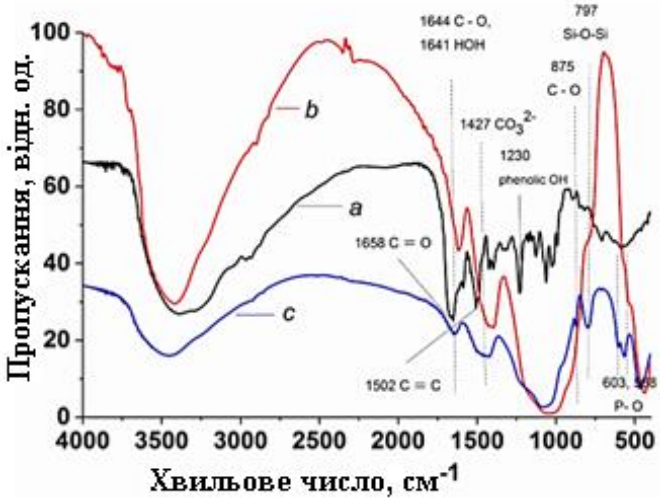

Рис. 10. Спектри FTIR: *a* – ванкоміцину, *b* – вихідного зразка BG 60S/ванкоміцин, *c* – композиту BG 60S/ванкоміцин після 7 днів занурення в SBF

Дослідження зміни питомої поверхні (S_{num}) і пористості проводили без додаткового подрібнення. Результати досліджень S_{num}, розподілу пор та їх зміни в результаті занурення в SBF протягом 7 діб представлені на рис. 11 та в табл. 4.

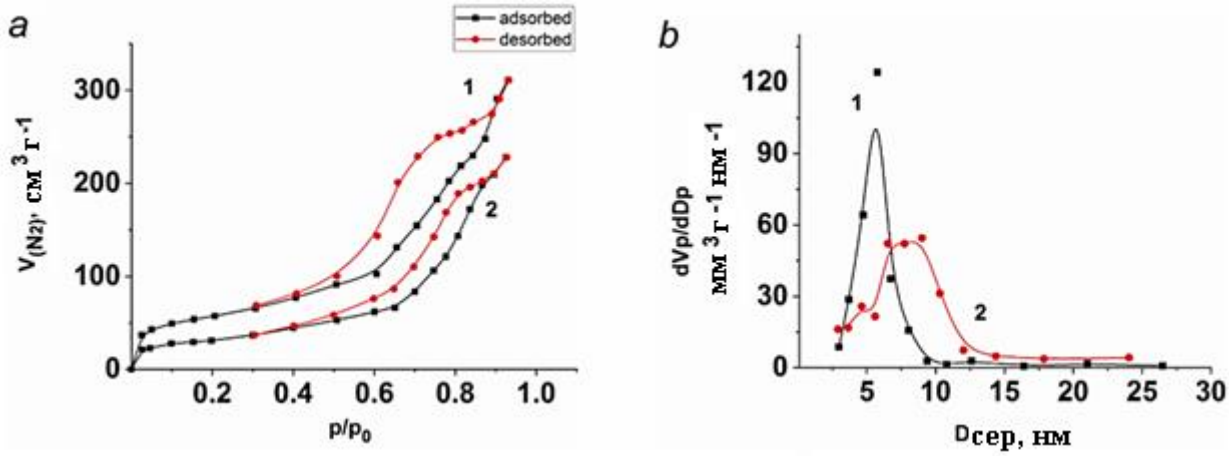

Рис. 11. *a* – ізотерми адсорбції/десорбції азоту, *b* – розподіл пор розмірами зразків BG 60S до занурення в розчині SBF (1) та після 7 днів занурення в розчині SBF (2)

Таблиця 4. Значення питомої поверхні та розміру пор зразків BG

Зразки	Площа поверхні Ленгмюра, $м^2 \cdot г^{-1}$	Загальний об'єм пор, $мм^3 \cdot г^{-1}$	Площа поверхні, BET $м^2 \cdot г^{-1}$	Об'єм мікропор, $мм^3 \cdot г^{-1}$	Площа мікропор, $м^2 \cdot г^{-1}$	Площа немікропористої поверхні, $м^2 \cdot г^{-1}$
до SBF	274.26	203.39	480.9	0	0	203.39
після SBF	146.98	113.95	352.71	0	0	113.94

Ізотерми зразків належать до типу IV (IUPAC) і характеризуються наявністю петлі гістерезису (рис. 11, *a*). Петлі гістерезису за формою згідно класифікації де Бура характеризуються типом H3. Такий тип зазвичай спостерігається для матеріалів, утворених пластівчастими частинками, що містять щілиноподібні пори. Також характер початкової ділянки ізотерм та розрахунки (табл. 4) свідчать про відсутність мікропор. Відповідно до розміру пор ці матеріали є мезопористими (рис. 11, *b*). Для зразка BG 60S

після 7 діб занурення в SBF зафіксовано значне зниження питомої поверхні (табл. 4) (площа поверхні BG 60S за Ленгмюром – 146 $м^2 \cdot г^{-1}$, площа поверхні БЕТ – 113 $м^2 \cdot г^{-1}$). Також фіксується збільшення середнього діаметра пор від 5 до 8 нм (рис. 11, *b*), що можна пояснити агломерацією частинок.

Розмір частинок і розподіл розмірів, виміряні методом DLS у SBF, наведено на рис. 12. Дослідження проводили для дезагломерованих та оброблених ультразвуком зразків (двічі по 5 хв) у середовищі SBF через 1 та 24 год. Як видно, розмір частинок становить близько 67 нм. Після 24 год занурення в SBF спостерігалася значна агломерація.

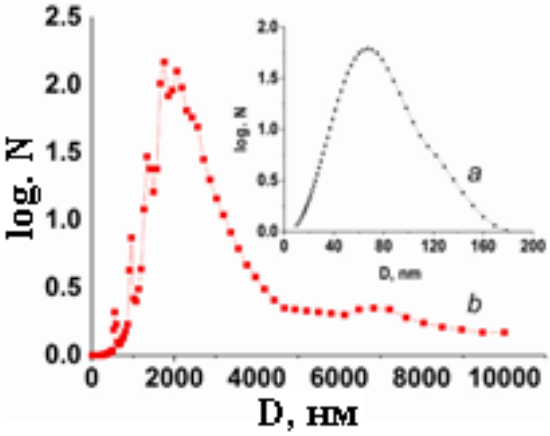

Рис. 12. Розподіл частинок зразка BG/60S за розмірами: *a* – через 1 год занурення в SBF, *b* – після 24 год

Матеріали з негативним ζ-потенціалом мають переваги в процесах прикріплення та проліферації клітин [54, 55]. Поверхня зразків BG 60S в цьому дослідженні набувала негативного заряду в модельному біологічному середовищі. Результати вказують, що ζ-потенціал зменшується з часом, проведеним зразками у SBF (табл. 5).

Таблиця 5. Значення ζ-потенціалу зразків BG в залежності від pH

Зразки		**дні, 1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
BG 60S	**pH**	8.04	7.98	7.91	7.95	7.93	7.91	7.95
	ζ	5.1 ± 0.9	0.9 ± 0.3	-2.6 ± 0.9	-4.6 ± 0.4	-7.8 ± 1.5	-9.7 ± 0.5	-8.8 ± 0.9

Примітка: в даних таблиці враховано середнє значення та стандартне відхилення наведених величин.

Для біоактивної кераміки іонний обмін з навколишнім середовищем відбувається без участі білкових компонентів крові протягом перших 7 днів [56, 57], після чого між м'якими тканинами та поверхнею біоактивного скла утворюється міцний зв'язок.

Тому для дослідження було обрано саме цей період часу. Значення ζ-потенціалу узгоджуються зі здатністю частинок до агломерації та відповідають процесам іонного обміну на слабогідролізованій поверхні [35]. Підвищення pH до 8,06 порівняно з початковим pH 7,4 відбулося завдяки швидкому вивільненню іонів Ca^{2+} у навколишній розчин, що збільшило концентрацію гідроксилу в розчині та дозволило утворити шар силікатного гелю. Через 3 доби pH залишався стабільним, а процеси іонного осадження з розчину були домінуючими. Негативне значення ζ-потенціалу після 7 днів контакту з SBF відповідало активному функціонуванню сформованого шару силікатного гелю і може бути значущим для подальшої взаємодії з білковими компонентами та клітинами *in vivo*.

Результати повністю корелюють з дослідженнями *in vivo*. Відповідно до результатів [58–60] виявлено ознаки остеогенезу навколо частинок біоскла. Остеогенез характеризується утворенням переважно грубоволокнистих тканин, наявністю остеоцитів у лакунах і поодиноких остеокластів. Відзначено тенденцію: агломерати частинок біоскла збільшують щільність ретикулофіброзної тканини, і навпаки, дрібні кристали зазвичай повністю оточені новоствореною кістковою тканиною.

Антимікробна активність композитів BG60S/ванкоміцин

Придушення росту і розмноження бактерій відбувається за рахунок двох основних механізмів, які запускаються відразу після імплантації біоактивного скла. По-перше, це обмін іонами-модифікаторами сітки (для 60S це Ca^{2+}) з іонами H^+ або H_3O^+ з навколишніх рідин організму. Ця реакція призводить до підвищення локального pH. Крім того, вивільнення кремнезему, іонів кальцію та фосфату з поверхні біоактивного скла підвищує концентрацію солей і осмотичний тиск [61].

За допомогою методу Кірбі-Бауера антимікробної дії дисків BG 60S по відношенню до тест-культур *Staphylococcus aureus* DSM 346, *Enterocossus faecalis* DSM 2570 не виявлено (рис. 13).

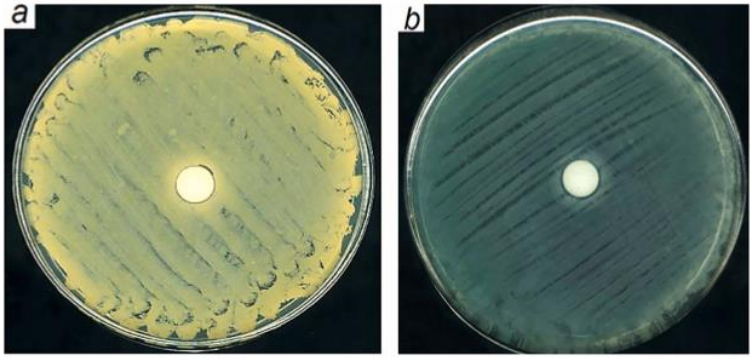

Рис. 13. Відсутність зон затримки росту відносно тест-культур:
a – Staphylococcus aureus,
b – Enterocossus faecalis

Відсутність вираженого антибактеріального ефекту може бути пов'язана з відсутністю умов для активного вимивання золь-гель скла на середовищі Мюллера-Хінтона. Водночас це дає можливість дослідити тривалість процесу вивільнення та збереження антибактеріальної активності ванкоміцину.

Визначення антимікробної активності BG 60S у комбінації з ванкоміцином

Для дисків BG60S/ванкоміцин виявлено виражену антимікробну дію щодо бактерій *Staphylococcus aureus* та *Enterocossus faecalis* (рис. 14). Цей факт було підтверджено вивільненням ванкоміцин з препарованих дисків у навколишнє середовище.

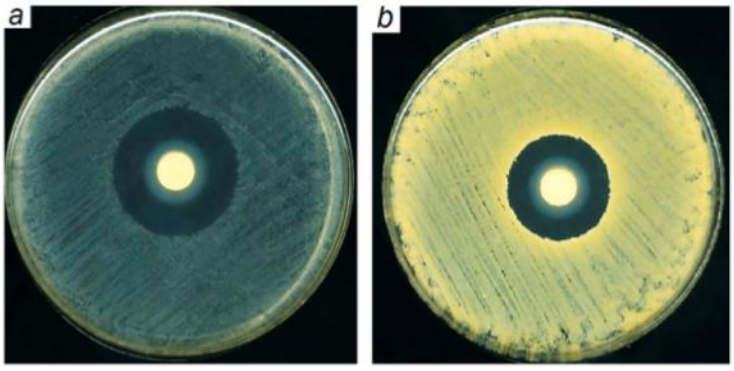

Рис. 14. Дослідження антимікробної дії BG 60S/ванкоміцин:
a – Enterocossus faecalis і
b – Staphylococcus aureus

Досліджено динаміку вивільнення антибіотика з дисків BG 60S/ванкоміцин, результати представлені на рис. 15 і 16.

Вивчено динаміку дифузії ванкоміцину з дисків у живильне середовище (рис. 11, тест-культура *Staphylococcus aureus*).

В умовах проведеного дослідження зафіксовано подовжене вивільнення ванкоміцину з дисків BG 60S. Антибіотик неперервно виділявся з дисків протягом 15 днів. Згідно з експериментальними даними, високий рівень антибактеріальної дії

спостерігається до шостої доби дослідження. Помірний антибактеріальний ефект зберігається до 10 днів, що відповідає вимогам, які пред'являються до даного виду матеріалів. Крім того, проводилося вивільнення ванкоміцину з тієї ж підготовленої партії дисків з різницею в п'ять місяців. Отримані результати показали, що відхилень у діаметрі затримки росту у початкових дисках і після п'яти місяців зберігання, не зареєстровано. Це свідчить про збереження стабільності антибіотика у складі дисків BG 60S протягом тривалого часу зберігання. Подібні результати були також отримані для культури *Enterocossus faecalis* [62].

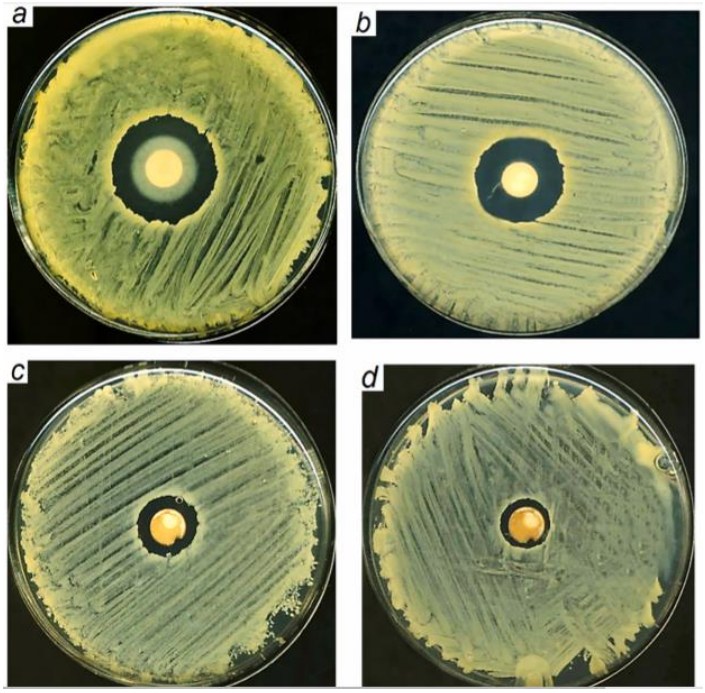

Рис. 15. Динаміка вивільнення ванкоміцину з дисків BG 60S/ванкоміцин: час вивільнення (дні) *a* – 1, *b* – 3, *c* – 10, *d* – 15, (тест-культура *Staphylococcus aureus*)

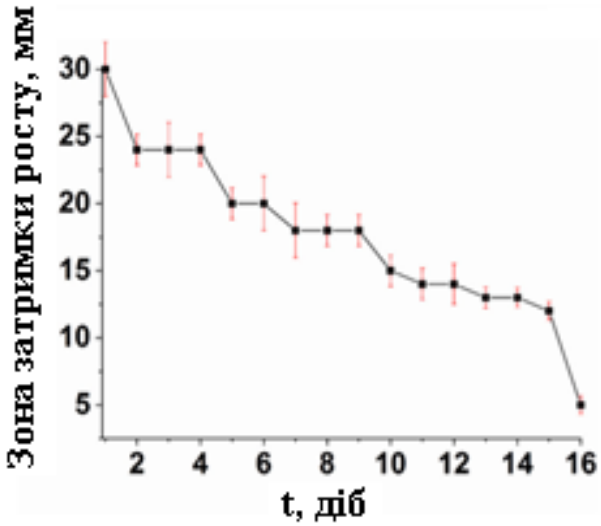

Рис. 16. Динаміка дифузії ванкоміцину з дисків у живильне середовище (тест-культура *Staphylococcus aureus*). Точки даних і шкали помилок представляють середнє значення та стандартне відхилення зразків

ВИСНОВКИ

Синтезовано зразки наноструктурованого золь-гель скла 60S та зразків його модифікованих форм – легованих La та Y; комплексними методами досліджено їх кристалічну структуру, хімічний склад, біоактивність *in vitro* як здатність утворення гідроксиапатиту на поверхні під час взаємодії з модельним фізіологічним середовищем, а також функціональної активності композитів BG 60S/ванкоміцин. Результати дослідження свідчать про перспективність синтезованих матеріалів для тканинної регенерації та тканинної інженерії в хірургічній ортопедії. На основі експериментальних даних прогнозується позитивний ефект від використання BG як остеокондуктивного матеріалу та композитів BG60S/ванкоміцин як засобів комплексної дії для регенерації кісткової тканини, лікування та профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Sadowska J.M., Power R.N., Genoud K.J. et al.* A Multifunctional Scaffold for Bone Infection Treatment by Delivery of microRNA Therapeutics Combined With Antimicrobial Nanoparticles // Advanced Materials. – 2023. – V. 36, No 6. – P. e2307639.
2. *Kaygili O., Keser S., Tatar C. et al.* Investigation of the structural and thermal properties of Y, Ag and Ce-assisted SiO_2-Na_2O-CaO-P_2O_5-based glasses derived by sol–gel method // J. Therm. Anal. Calorim. – 2016. – V. 128, No 2. – P. 765–770.
3. *Fandzloch M., Bodylska W., Barszcz B. et al.* Effect of ZnO on sol–gel glass properties toward (bio)application // Polyhedron. – 2022. – V. 223. – P. 1.
4. *Awaid M., Cacciotti I.* Bioactive Glasses with Antibacterial Properties: Mechanisms, Compositions and Applications // Bioactive Glasses and Glass-Ceramics. – NY: John Wiley & Sons, Inc., 2022. – 628 p.
5. *Fariborz S., Nader P., Mohammadreza T.* Synthesis and characteristics of sol-gel bioactive SiO_2-P_2O_5-CaO-Ag_2O glasses // J. Non-Cryst. Solids. – 2017. – V. 476. – P. 108113.
6. *Liu L., Pushalkar S., Saxena D. et al.* Antibacterial property expressed by a novel calcium phosphate glass // Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials. – 2013. – V. 102, No 3. – P. 423–429.
7. *Xia L., Xiupeng W., Dannong H., Jianlin S.* Synthesis and characterization of mesoporous CaO -$MOSiO_2$-P_2O_5 (M = Mg, Zn, Cu) bioactive glasses/composites // J. Mater. Chem. – 2008. – V. 18, No 34. – P. 4103–4109.
8. *Simon V., Albon C., Simon S.* Silver release from hydroxyapatite self-assembling calcium–phosphate glasses // J. Non-Cryst. Solids. – 2008. – V. 354, No 15–16. – P. 1751–1755.
9. *Giannoulatou V., Theodorou G.S., Zorba T. et al.* Magnesium calcium silicate bioactive glass doped with copper ions; synthesis and in-vitro bioactivity characterization // J. Non-Cryst. Solids. – 2018. – V. 500. – P. 98–109.
10. *Seyedmomeni S.S., Naeimi M., Raz M. et al.* Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of a New Sol-Gel Derived B and Zn-Containing Bioactive Glass: In Vitro Study // Silicon. – 2018. – V. 10, No 2. – P. 197–203.
11. *Wren A.W., Jones M.C., Misture S.T. et al.* A preliminary investigation into the structure, solubility and biocompatibility of solgel SiO_2-CaO-Ga_2O_3 glass-ceramics // Mater. Chem. Phys. – 2014. – V. 148, No 1–2. – P. 416–425.
12. *Thanasrisuebwong P., Jones J.R., Eiamboonsert S. et al.* Zinc-Containing Sol-Gel Glass Nanoparticles to Deliver Therapeutic Ions // J. Nanomater. – 2022. – V. 12, No 10. – P. 1691.

13. *Rad R.M., Alshemary A.Z., Evis Z. et al.* Structural and biological assessment of boron doped bioactive glass nanoparticles for dental tissue applications // Ceram. Int. – 2018. – V. 44, No 8. – P. 9854–9864.
14. *Hamadouche M., Meunier A., Greenspan D.C. et al.* Long-termin vivo bioactivity and degradability of bulk sol-gel bioactive glasses // J. Biomed. Mater. Res. – 2000. – V. 54, No 4. – P. 560–566.
15. *Daculsi G., Uzel A.P., Weiss P. et al.* Developments in injectable multiphasic biomaterials. The performance of microporous biphasic calcium phosphate granules and hydrogels // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2010. – V. 21. – P. 855–861.
16. *Bernhardt A., Lode A., Peters F., Gelinsky M.* Comparative evaluation of different calcium phosphate-based bone graft granules – an in vitro study with osteoblast- like cells // Clin. Oral Implants Res. – 2011. – V. 24. – P. 441–449.
17. *Domingues Z.R., Cortes M.E., Gomes T.A. et al.* Bioactive glass as a drug delivery system of tetracycline and tetracycline associated with betacyclodextrin // Biomaterials. – 2004. – V. 25. – P. 327–333.
18. *Andrade A.L., Souza D.M., Vasconcellos W.A. et al.* Tetracycline and/or hydrocortisone incorporation and release by bioactive glasses compounds // J. Non-Cryst. Solids. – 2009. – V. 355. – P. 811–816.
19. *Lin K., Chang J., Liu Z. et al.* Fabrication and characterization of 45S5 bioglass reinforced macroporous calcium silicate bioceramics // J. Eur. Ceram. Soc. – 2009. – V. 29. – P. 2937–2943.
20. *Cavalu S., Banica F., Gruian C. et al.* Microscopic and spectroscopic investigation of bioactive glasses for antibiotic controlled release // J. Mol. Struct. – 2013. – V. 1040. – P. 47–52.
21. *Zheng K., Bortuzzo J., Liu Y. et al.* Biotemplated bioactive glass particles with hierarchical macro-nano porous structure and drug delivery capability // Colloids Surf. B: Biointerfaces. – 2015. – V. 135. – P. 825–832.
22. *Rybak M.J.* The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin // Clin. Infect. Dis. – 2006. – V. 42. – P. S35–S39.
23. *Ismat A., Walter N., Baertl S. et al.* Antibiotic cement coating in orthopedic surgery: a systematic review of reported clinical techniques // J. Orthop. Traumatol. – 2021. – V. 22. – P. 56.
24. *Xi W., Hegde V., Zoller S.D. et al.* Point-of-care antimicrobial coating protects orthopaedic implants from bacterial challenge // Nat. Commun. – 2021. – V. 12. – P. 5473.
25. *Hickok N.J., Shapiro I.M.* Immobilized antibiotics to prevent orthopaedic implant infections // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2012. – V. 64. – P. 1165–1176.
26. *Hasan R., Schaner K., Mulinti P., Brooks A.* A bioglass-based antibiotic (vancomycin) releasing bone void filling putty to treat osteomyelitis and aid bone healing // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – V. 22. – P. 7736.
27. *Pajares-Chamorro N., Wagley Y., Hammer N. et al.* Bioactive glass particles as multi-functional therapeutic carriers against antibiotic- resistant bacteria // J. Am. Ceram. Soc. – 2021. – V. 105. – P. 1778–1789.
28. *Khanmohammadi S., Aghajani H., Farrokhi-Rad M.* Vancomycin loaded- mesoporous bioglass/hydroxyapatite/chitosan coatings by electrophoretic deposition // Ceram. Int. – 2022. – V. 48. – P. 20176–20186.
29. *Farag M.M., Al-Rashidy Z.M.* Synergistic effect of cerium and structure directing agent on drug release behavior and kinetics // J. Sol-Gel Sci. Technol. – 2022. – V. 105. – P. 430–442.

30. *Ferraris S., Miola M., Bistolfi A. et al.* In vitro comparison between commercially and manually mixed antibiotic-loaded bone cements // J. Appl. Biomater. Biomech. – 2010. – V. 8. – P. 166–174.
31. *Soundrapandian C., Datta S., Kundu B. et al.* Porous bioactive glass scaffolds for local drug delivery in osteomyelitis: development and in vitro characterization // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2010. – V. 11. – P. 1675–1683.
32. *Soundrapandian C., Mahato A., Kundu B. et al.* Development and effect of different bioactive silicate glass scaffolds: in vitro evaluation for use as a bone drug delivery system // J. Mech. Behav. Biomed. Mater. – 2014. – V. 40. – P. 1–12.
33. *Lee S.-H., Tai C.-L., Chen S.-Y.* Elution and mechanical strength of vancomycin-loaded bone cement: in vitro study of the influence of brand combination // PLoS One. – 2016. – V. 11, No 11. – P. e0166545.
34. *Roth K.E., Maier G.S., Schmidtmann I.* Release of antibiotics out of a moldable collagen-β-tricalciumphosphate-composite compared to two calcium phosphate granules // Materials. – 2019. – V. 12. – P. 4056.
35. *Kusyak A., Petranovska A., Dubok V. et al.* Adsorption immobilization of chemotherapeutic drug cisplatin on the surface of sol-gel bioglass 60S // Funct. Mater. – 2021. – V. 28. – P. 97–105.
36. *Baino F., Fiume E., Miola M., Vern´e E.* Bioactive sol-gel glasses: processing, properties and applications // Int. J. Appl. Ceram. Technol. – 2018. – V. 15, No 4. – P. 841–860.
37. *Du Z., Zhao Z., Liu H. et al.* Macroporous scaffolds developed from $CaSiO_3$ nanofibers regulating bone regeneration via controlled calcination // Mater. Sci. Eng. C. – 2020. – V. 113. – P. 111005.
38. *Kokubo T., Takadama H.* How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? // Biomaterials. – 2006. – V. 27. – P. 2907–2915.
39. *Hudzicki J.* Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol // American Society for Microbiology. – Washington: DC, 2009. – 23 p.
40. *Schr¨oder R., Pohlit H., Schüler T. et al.* Transformation of vaterite nanoparticles to hydroxycarbonate apatite in a hydrogel scaffold: relevance to bone formation // J. Mater. Chem. B. – 2015. – V. 3. – P. 7079–7089.
41. *Lin K., Chang J., Liu Z. et al.* Fabrication and characterization of 45S5 bioglass reinforced macroporous calcium silicate bioceramics // J. Eur. Ceram. Soc. – 2009. – V. 29. – P. 2937–2943.
42. *Tilocca A., Alastair N.C.* The initial stages of bioglass dissolution: a Car- Parrinello molecular-dynamics study of the glass–water interface // Proc. R. Soc. A. – 2011. – V. 467. – P. 2102–2111.
43. *Nescakova Z., Kankova H., Galuskov´a D. et al.* Polymer (PCL) fibers with Zn-doped mesoporous bioactive glass nanoparticles for tissue regeneration // Int. J. Appl. Glas. Sci. – 2021. – V. 12. – P. 588–600.
44. *Kurtuldu F., Mutlu N., Michalek M. et al.* Cerium and gallium containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for bone regeneration: bioactivity, biocompatibility and antibacterial activity // Mater. Sci. Eng. C. – 2021. – V. 124. – P. 112050.
45. *Wetzel R., Bartzok O., Brauer D.S.* Influence of low amounts of zinc or magnesium substitution on ion release and apatite formation of bioglass 45S5 // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2020. – V. 31. – P. 86.
46. *Stanciu G.A., Sandulescu I., Savu B. et al.* Investigation of the hydroxyapatite growth on bioactive glass surface // J. Biomed. Pharm. Eng. – 2007. – V. 1, No 1. – P. 34–39.
47. *Wetzel R., Brauer D.S.* Apatite formation of substituted bioglass 45S5: SBF vs. Tris // Mater. Lett. – 2019. – V. 257. – P. 126760.

48. *Kontonasaki E., Papadopoulou L., Zorba T. et al.* Apatite formation on dental ceramics modified by a bioactive glass // J. Oral Rehabil. – 2003. – V. 30, No 9. – P. 893–902.
49. *Quan L., Huang S., Matinlinna J.P. et al.* Insight into biological apatite: physiochemical properties and preparation approaches // Biomed. Res. Int. – 2013. – V. 2013. – P. 1–13.
50. *Hench L.* Bioceramics // J. Am. Ceram. Soc. – 1998. – V. 81. – P. 1705–1728.
51. *Vagenas N.* Quantitative analysis of synthetic calcium carbonate polymorphs using FT-IR spectroscopy // Talanta. – 2003. – V. 59, No 4. – P. 831–836.
52. *Kusyak A.P., Oranska O.I., Behunova D.M. et al.* XRD, EDX AND FTIR study of the bioactivity of 60S glass doped with La and Y under in vitro conditions // Him. Fiz. Tehnol. Poverhni. – 2023. – Vol. 14, No 1. – P. 93–101.
53. *Mohamed H.B., El-Shanawany S.M., Hamad M.A., Elsabahy M.* Niosomes: a strategy toward prevention of clinically significant drug incompatibilities // Sci. Rep. – 2017. – V. 7. – P. 6340.
54. *Smeets R., Kolk A., Gerressen M. et al.* A new biphasic osteoinductive calcium composite material with a negative zeta potential for bone augmentation // Head Face Med. – 2009. – V. 5. – P. 13.
55. *Doostmohammadi A., Monshi A., Salehi R. et al.* Bioactive glass nanoparticles with negative zeta potential // Ceram. Int. – 2011. – V. 37. – P. 2311–2316.
56. *Dutra C.E.A., Pereira M.M., Serakides R., Rezende C.M.F.* In vivo evaluation of bioactive glass foams associated with platelet-rich plasma in bone defects // J. Tissue Eng. Regen. Me. – 2008. – V. 4. – P. 221–227.
57. *Coelho M.B., Pereira M.M.* Sol-gel synthesis of bioactive glass scaffolds for tissue engineering: effect of surfactant type and concentration // J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater. – 2005. – V. 75. – P. 451–456.
58. *Kusyak A.P., Dubok V.A., Chornyi V.S. et al.* Features of biodegradation of sol-gel bioactive glass 60S doped with Ga, Ge // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2021. – V. 719. – P. 29–38.
59. *Schumacher M., Habibovic P., van Rijt S.* Mesoporous bioactive glass composition effects on degradation and bioactivity // Bioact. Mater. – 2021. – V. 6, No 7. – P. 1921–1931.
60. *Buryanov O.A., Chornyi V.S., Dubok V.A. et al.* Regeneraci´on Reparadora Mediante Sustituci´on de Defectos del Tejido ´Oseo por Biovidrio, Utilizando Tecnologías de Regeneraci´on // Int. J. Morphol. – 2021. – V. 39. – P. 186–191.
61. *Drago L., Toscano M., Bottagisio M.* Recent evidence on bioactive glass antimicrobial and antibiofilm activity: a mini-review // Materials (Basel). – 2018. – V. 11. – P. 326.
62. *Kusyak A., Poniatovskyi V., Oranska O. et al.* Nanostructured sol-gel bioactive glass 60S: In vitro study of bioactivity and antibacterial properties in combination with vancomycin // Journal of Non-Crystalline Solids: X. – 2023. – V. 20. – P. 100200.

REFERENCES

1. Sadowska J.M., Power R.N., Genoud K.J., Matheson A., González-Vázquez A., Costard L., Eichholz K., Pitacco P. A Multifunctional Scaffold for Bone Infection Treatment by Delivery of microRNA Therapeutics Combined With Antimicrobial Nanoparticles. *Advanced Materials*. 2023. **36**(6): e2307639.
2. Kaygili O., Keser S., Tatar C., Koytepe S., Ates T. Investigation of the structural and thermal properties of Y, Ag and Ce-assisted SiO_2-Na_2O-CaO-P_2O_5-based glasses derived by sol-gel method. *J. Therm. Anal. Calorim*. 2016. **128**(2): 765.
3. Fandzloch M., Bodylska W., Barszcz B., Trzcińska-Wencel J., Roszek K., Golińska P., Lukowiak A. Effect of ZnO on sol–gel glass properties toward (bio)application. *Polyhedron*. 2022. **223**: 1.

4. Awaid M., Cacciotti I. Bioactive Glasses with Antibacterial Properties: Mechanisms, Compositions and Applications. In: *Bioactive Glasses and Glass-Ceramics*. (NY: John Wiley & Sons, Inc., 2022).
5. Fariborz S., Nader P., Mohammadreza T. Synthesis and characteristics of sol-gel bioactive SiO_2-P_2O_5-CaO-Ag_2O glasses. *J. Non-Cryst. Solids.* 2017. **476**: 108113.
6. Liu L., Pushalkar S., Saxena D., LeGeros R.Z., Zhang Y. Antibacterial property expressed by a novel calcium phosphate glass. *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials*. 2013. **102**(3): 423.
7. Xia L., Xiupeng W., Dannong H., Jianlin S. Synthesis and characterization of mesoporous CaO -$MOSiO_2$-P_2O_5 (M = Mg, Zn, Cu) bioactive glasses/composites. *J. Mater. Chem*. 2008. **18**(34): 4103.
8. Simon V., Albon C., Simon S. Silver release from hydroxyapatite self-assembling calcium–phosphate glasses. *J. Non-Cryst. Solids*. 2008. **354**(15–16): 1751.
9. Giannoulatou V., Theodorou G.S., Zorba T., Kontonasaki E., Papadopoulou L., Kantiranis N., Chrissafis K., Zachariadis G., Paraskevopoulos K.M. Magnesium calcium silicate bioactive glass doped with copper ions; synthesis and in-vitro bioactivity characterization. *J. Non-Cryst. Solids*. 2018. **500**: 98.
10. Seyedmomeni S.S., Naeimi M., Raz M., Aghazadeh Mohandesi J., Moztarzadeh F., Baghbani F., Tahriri M. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of a New Sol-Gel Derived B and Zn-Containing Bioactive Glass: In Vitro Study. *Silicon*. 2018. **10**(2): 197.
11. Wren A.W., Jones M.C., Misture S.T., Coughlan A., Keenan N.L., Towler M.R., Hall M.M. A preliminary investigation into the structure, solubility and biocompatibility of solgel SiO_2-CaO-Ga_2O_3 glass-ceramics. *Mater. Chem. Phys*. 2014. **148**(1–2): 416.
12. Thanasrisuebwong P., Jones J.R., Eiamboonsert S., Ruangsawasdi N., Jirajariyavej B., Naruphontjirakul P. Zinc-Containing Sol-Gel Glass Nanoparticles to Deliver Therapeutic Ions. *J. Nanomater*. 2022. **12**(10): 1691.
13. Rad M.R., Alshemary A.Z., Evis Z., Keskin D., Altunbaş K., Tezcaner A. Structural and biological assessment of boron doped bioactive glass nanoparticles for dental tissue applications. *Ceram. Int*. 2018. **44**(8): 9854.
14. Hamadouche M., Meunier A., Greenspan D.C., Blanchat C., Zhong J.P., La Torre G.P., Sedel L. Long-termin vivo bioactivity and degradability of bulk sol-gel bioactive glasses. *J. Biomed. Mater. Res*. 2000. **54**(4): 560.
15. Daculsi G., Uzel A.P., Weiss P., Goyenvalle E., Aguado E. Developments in injectable multiphasic biomaterials. The performance of microporous biphasic calcium phosphate granules and hydrogels. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2010. **21**: 855.
16. Bernhardt A., Lode A., Peters F., Gelinsky M. Comparative evaluation of different calcium phosphate-based bone graft granules – an in vitro study with osteoblast- like cells. *Clin. Oral Implants Res*. 2011. **24**: 441.
17. Domingues Z.R., Cortes M.E., Gomes T.A., Diniz H.F., Freitas C.S., Gomes J.B., Faria A.M., Sinisterra R.D. Bioactive glass as a drug delivery system of tetracycline and tetracycline associated with betacyclodextrin. *Biomaterials*. 2004. **25**: 327.
18. Andrade A.L., Souza D.M., Vasconcellos W.A., Ferreira R.V., Domingues R.Z. Tetracycline and/or hydrocortisone incorporation and release by bioactive glasses compounds. *J. Non-Cryst. Solids*. 2009. **355**: 811.
19. Lin K., Chang J., Liu Z., Zeng Y., Shen R. Fabrication and characterization of 45S5 bioglass reinforced macroporous calcium silicate bioceramics. *J. Eur. Ceram. Soc*. 2009. **29**: 2937.

20. Cavalu S., Banica F., Gruian C., Vanea E., Goller G., Simon V. Microscopic and spectroscopic investigation of bioactive glasses for antibiotic controlled release. *J. Mol. Struct*. 2013. **1040**: 47.
21. Zheng K., Bortuzzo J., Liu Y., Li W., Pischetsrieder M., Roether J., Lu M., Boccaccini A.R. Biotemplated bioactive glass particles with hierarchical macro-nano porous structure and drug delivery capability. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*. 2015. **135**: 825.
22. Rybak M.J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin. Infect. Dis*. 2006. **42**: S35.
23. Ismat A., Walter N., Baertl S., Mika J., Lang S., Kerschbaum M., Alt V., Rupp M. Antibiotic cement coating in orthopedic surgery: a systematic review of reported clinical techniques. *J. Orthop. Traumatol*. 2021. **22**: 56.
24. Xi W., Hegde V., Zoller S.D., Park H.Y., Hart C.M., Kondo T., Hamad C.D., Hu Y., Loftin A.H., Johansen D.O., Burke Z., Clarkson S., Ishmael C., Hori K., Mamouei Z., Okawa H., Nishimura I., Bernthal N.M., Segura T. Point-of-care antimicrobial coating protects orthopaedic implants from bacterial challenge. *Nat. Commun*. 2021. **12**: 5473.
25. Hickok N.J., Shapiro I.M. Immobilized antibiotics to prevent orthopaedic implant infections. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012. **64**: 1165.
26. Hasan R., Schaner K., Mulinti P., Brooks A. A bioglass-based antibiotic (vancomycin) releasing bone void filling putty to treat osteomyelitis and aid bone healing. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. **22**: 7736.
27. Pajares-Chamorro N., Wagley Y., Hammer N., Hankenson K., Chatzistavrou X. Bioactive glass particles as multi-functional therapeutic carriers against antibiotic-resistant bacteria. *J. Am. Ceram. Soc*. 2021. **105**: 1778.
28. Khanmohammadi S., Aghajani H., Farrokhi-Rad M. Vancomycin loaded- mesoporous bioglass/hydroxyapatite/chitosan coatings by electrophoretic deposition. *Ceram. Int*. 2022. **48**: 20176.
29. Farag M.M., Al-Rashidy Z.M. Synergistic effect of cerium and structure directing agent on drug release behavior and kinetics. *J. Sol-Gel Sci. Technol*. 2022. **105**: 430.
30. Ferraris S., Miola M., Bistolfi A., Fucale G., Crova M., Mass´e A., Vern´e E. In vitro comparison between commercially and manually mixed antibiotic-loaded bone cements. *J. Appl. Biomater. Biomech*. 2010. **8**: 166.
31. Soundrapandian C., Datta S., Kundu B., Basu D., Sa B. Porous bioactive glass scaffolds for local drug delivery in osteomyelitis: development and in vitro characterization. *AAPS Pharm. Sci. Tech*. 2010. **11**: 1675.
32. Soundrapandian C., Mahato A., Kundu B., Datta S., Sa B., Basu D. Development and effect of different bioactive silicate glass scaffolds: in vitro evaluation for use as a bone drug delivery system. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater*. 2014. **40**: 1.
33. Lee S.-H., Tai C.-L., Chen S.-Y., Chang C.-H., Chang Y.-H., Hsieh P.-H. Elution and mechanical strength of vancomycin-loaded bone cement: in vitro study of the influence of brand combination. *PLoS One*. 2016. **11**(11): e0166545.
34. Roth K.E., Maier G.S., Schmidtmann I., Eigner U., Hübner W.D., Peters F., Maus U. Release of antibiotics out of a moldable collagen-β-tricalciumphosphate-composite compared to two calcium phosphate granules. *Materials.* 2019. **12**: 4056.
35. Kusyak A., Petranovska A., Dubok V., Chornyy V., Bur'yanov O., Korniichuk N., Gorbyk P. Adsorption immobilization of chemotherapeutic drug cisplatin on the surface of sol-gel bioglass 60S. *Funct. Mater*. 2021. **28**: 97.
36. Baino F., Fiume E., Miola M., Vern´e E. Bioactive sol-gel glasses: processing, properties and applications. *Int. J. Appl. Ceram. Technol*. 2018. **15**(4): 841.

37. Du Z., Zhao Z., Liu H., Liu X., Zhang X., Huang Y., Yang X. Macroporous scaffolds developed from CaSiO3 nanofibers regulating bone regeneration via controlled calcination. *Mater. Sci. Eng. C*. 2020. **113**: 111005.
38. Kokubo T., Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials*. 2006. **27**: 2907.
39. Hudzicki J. Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol. *American Society for Microbiology*. (Washington: DC, 2009).
40. Schr¨oder R., Pohlit H., Schüler T., Panth¨ofer M., Unger R.E., Frey H., Tremel W. Transformation of vaterite nanoparticles to hydroxycarbonate apatite in a hydrogel scaffold: relevance to bone formation. *J. Mater. Chem. B.* 2015. **3**: 7079.
41. Lin K., Chang J., Liu Z., Zeng Y., Shen R. Fabrication and characterization of 45S5 bioglass reinforced macroporous calcium silicate bioceramics. *J. Eur. Ceram. Soc*. 2009. **29**: 2937.
42. Tilocca A., Alastair N.C. The initial stages of bioglass dissolution: a Car- Parrinello molecular-dynamics study of the glass–water interface. *Proc. R. Soc. A*. 2011. **467**: 2102.
43. Neˇsˇc´akov´a Z., Kaˇnkov´a H., Galuskov´a D., Galusek D., Boccaccini A.R., Liverani L. Polymer (PCL) fibers with Zn-doped mesoporous bioactive glass nanoparticles for tissue regeneration. *Int. J. Appl. Glas. Sci*. 2021. **12**: 588.
44. Kurtuldu F., Mutlu N., Mich´alek M., Zheng K., Masar M., Liverani L., Chen S., Galusek D., Boccaccini A.R. Cerium and gallium containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for bone regeneration: bioactivity, biocompatibility and antibacterial activity. *Mater. Sci. Eng. C*. 2021. **124**: 112050.
45. Wetzel R., Bartzok O., Brauer D.S. Influence of low amounts of zinc or magnesium substitution on ion release and apatite formation of bioglass 45S5. *J. Mater. Sci. Mater. Med*. 2020. **31**: 86.
46. Stanciu G.A., Sandulescu I., Savu B., Stanciu S.G., Paraskevopoulos K., Chatzistavrou X., Kontonasaki E., Koidis P. Investigation of the hydroxyapatite growth on bioactive glass surface. *J. Biomed. Pharm. Eng*. 2007. **1**(1): 34.
47. Wetzel R., Brauer D.S. Apatite formation of substituted bioglass 45S5: SBF vs. Tris. *Mater. Lett*. 2019. **257**: 126760.
48. Kontonasaki E., Papadopoulou L., Zorba T., Pavlidou E., Paraskevopoulos K., Koidis P. Apatite formation on dental ceramics modified by a bioactive glass. *J. Oral Rehabil*. 2003. **30**(9): 893.
49. Quan L., Huang S., Matinlinna J.P., Chen Z., Pan H. Insight into biological apatite: physiochemical properties and preparation approaches. *Biomed. Res. Int*. 2013. **2013**: 1.
50. Hench L. Bioceramics. *J. Am. Ceram. Soc*. 1998. **81**: 1705.
51. Vagenas N. Quantitative analysis of synthetic calcium carbonate polymorphs using FT-IR spectroscopy. *Talanta.* 2003. **59**(4): 831.
52. Kusyak A.P., Oranska O.I., Behunova D.M., Petranovska A.L., Chornyi V.S., Bur'yanov O.A., Dubok V.A., Gorbyk P.P. XRD, EDX AND FTIR study of the bioactivity of 60S glass doped with La and Y under in vitro conditions. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhni*. 2023. **14(**1): 93.
53. Mohamed H.B., El-Shanawany S.M., Hamad M.A., Elsabahy M. Niosomes: a strategy toward prevention of clinically significant drug incompatibilities. *Sci. Rep*. 2017. **7**: 6340.
54. Smeets R., Kolk A., Gerressen M., Driemel O., Maciejewski O., Hermanns-Sachweh B., Riediger D., Stein J.M. A new biphasic osteoinductive calcium composite material with a negative zeta potential for bone augmentation. *Head Face Med*. 2009. **5**: 13.
55. Doostmohammadi A., Monshi A., Salehi R., Fathi M.H., Golniya Z., Daniels A.U. Bioactive glass nanoparticles with negative zeta potential. *Ceram. Int*. 2011. **37**: 2311.

56. Dutra C.E.A., Pereira M.M., Serakides R., Rezende C.M.F. In vivo evaluation of bioactive glass foams associated with platelet-rich plasma in bone defects. *J. Tissue Eng. Regen. Me*. 2008. **4**: 221.
57. Coelho M.B., Pereira M.M. Sol-gel synthesis of bioactive glass scaffolds for tissue engineering: effect of surfactant type and concentration. *J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater*. 2005. **75**: 451.
58. Kusyak A.P., Dubok V.A., Chornyi V.S., Petranovska A.L., Gorbyk P.P., Abudayeh A.H. Features of biodegradation of sol-gel bioactive glass 60S doped with Ga, Ge. *Mol. Cryst. Liq. Cryst*. 2021. **719**: 29.
59. Schumacher M., Habibovic P., van Rijt S. Mesoporous bioactive glass composition effects on degradation and bioactivity. *Bioact. Mater*. 2021. **6**(7): 1921.
60. Buryanov O.A., Chornyi V.S., Dubok V.A., Savosko S.I., Vakulych M.V., Protsenko V.V., Kusiak A.P. Regeneraci´on Reparadora Mediante Sustituci´on de Defectos del Tejido ´Oseo por Biovidrio, Utilizando Tecnologías de Regeneraci´on. *Int. J. Morphol*. 2021. **39**: 186.
61. Drago L., Toscano M., Bottagisio M. Recent evidence on bioactive glass antimicrobial and antibiofilm activity: a mini-review. *Materials (Basel).* 2018. **11:** 326.
62. Kusyak A., Poniatovskyi V., Oranska O., Behunova D.M., Melnyk I., Dubok V., Chornyi V., Bur'yanov O., Gorbyk P. Nanostructured sol-gel bioactive glass 60S: In vitro study of bioactivity and antibacterial properties in combination with vancomycin. *Journal of Non-Crystalline Solids: X*. 2023. **20**: 100200.

UDC 537.622 + 539.211:544.723 + 620.3 *DOI: 10.15407/Surface.2024.16.173*

NANOSTRUCTURED BIOACTIVE SOL-GEL GLASS 60S: SYNTHESIS, MODIFIED FORMS, COMPOSITES WITH VANCOMYCIN, BIOACTIVITY *IN VITRO*

A.P. Kusyak[1], V.A. Poniatovskyi[2], O.I. Oranska[1], D.M. Behunova[3], I.V. Melnyk[3], V.A. Dubok[4], V.S. Chornyi[2], O.A. Burianov[2], A.L. Petranovska[1], S.P. Turanska[1*], P.P. Gorbyk[1]

*[1]Chuiko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, 17 Oleh Mudrak Str., Kyiv 03164, Ukraine, *e-mail: sturanska@ukr.net*
[2]Bogomolets National Medical University, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv 01601, Ukraine
[3]Institute of Geotechnics, Slovak Academy of Sciences, 45 Watsonova Str., Koˇsice 04001, Slovak Republic
[4]Frantsevich Institute of Problems of Materials Science, National Academy of Sciences of Ukraine, 3 Omelian Pritsak Str., Kyiv 03142, Ukraine

The aim of the work is the synthesis of samples of nanostructured sol-gel glass 60S and samples of its modified forms – doped with La and Y; comprehensive study of their crystal structure, chemical composition, in vitro bioactivity as the ability to form hydroxyapatite on the surface during interaction with a model physiological environment, as well as the functional activity of BG 60S/vancomycin composites. Using the sol-gel method, nanostructured samples of bioactive glass (BG) 60S were synthesized composed of (mol. %): 60% SiO_2, 36% CaO, 4% P_2O_5, as well as samples of BG 60S doped with La and Y ions. The bioactivity of the synthesized materials was evaluated in vitro. The dynamics of hydroxyapatite (HA) formation on the surface of BG, which promotes the formation of effective bonds with bones and soft tissues during immersion in a

simulated body fluid (Kokubo's SBF), was evaluated using FTIR, XRD, and SEM-EDX techniques. Changes in specific surface area, particle size, and zeta potential values were also investigated for BG samples immersed in SBF. Determination of the antibacterial activity of BG 60S/vancomycin composites was performed on test cultures of gram-positive microorganisms – Staphylococcus aureus, which is one of the most frequent etiological factors of infectious complications in injuries. The effectiveness of the release of the antibiotic was confirmed by determining the inhibition zone of the test culture by the modified Kirby-Bauer disk diffusion method. It is shown that BG 60S/vancomycin composites are characterized by the preservation of antibacterial properties of vancomycin and its prolonged release, as well as the osteoconductive properties of BG 60S, which are inherent in bioactive sol-gel glass. Based on the obtained data, it is possible to assume a positive effect of joint use of BG 60S and vancomycin as part of composites with an effective combination of antibacterial action and bone tissue restoration functions, which may be promising for practical use in surgical treatment of bone diseases, as well as prevention of postoperative infectious complications.

Keywords: *60S bioactive glass, doping with La and Y ions, 60S/vancomycin composite, bioactivity, antibacterial properties, osteoconductive properties.*