

**СТРУКТУРА И СВОЙСТВА АПАТИТОВ КАЛЬЦИЯ С ТОЧКИ
ЗРЕНИЯ БИМИНЕРАЛОГИИ И БИОМАТЕРИАЛОВЕДЕНИЯ (ОБЗОР)****С.Н. Данильченко***Сумский государственный университет,
Институт прикладной физики НАН Украины, г. Сумы*

В настоящем обзоре апатиты кальция представлены, главным образом, как соединения, моделирующие состав минеральной компоненты тканей скелета (костей и зубов) и как соединения, служащие базой для создания заместительных биоматериалов. При этом рассмотрены не только характеристики структуры и состава, но и субструктурные и морфологические особенности кристаллов апатита как биологического, так и синтетического происхождения. Анализ и сопоставление многочисленных литературных данных и результатов собственных исследований направлен на дальнейшее развитие технологий создания современных биоматериалов.

ВВЕДЕНИЕ

Возросший в последние годы интерес к кальций-фосфатным материалам и, в частности, к апатитам кальция обусловлен их уникальными свойствами и широким спектром возможных и уже реализованных применений как в приборостроении (люминофоры, пьезоэлектрики, сорбенты для хроматографии), так и в медицине (пищевые добавки, материалы для имплантации, сорбенты тяжелых металлов и радионуклидов) [1-3]. Особое место среди материалов данного класса занимает гидрок시아патит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, который с некоторыми допущениями можно считать кристаллохимическим аналогом минеральной составляющей тканей скелета животных и людей и который в связи с этим успешно служит базовым компонентом синтетических материалов для ортопедии и стоматологии [3-7].

В соответствии со структурными характеристиками гидроксияпатит относится к большой группе минералов, именуемой «апатиты», а согласно химическому составу его следует считать фосфатом кальция, или точнее ортофосфатом кальция, т.е. солью трехосновной фосфорной кислоты H_3PO_4 . Приставка «орто-» указывает на присутствие фосфатного аниона PO_4^{3-} в отличие от мета- (PO_3^-), пиро- ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) и полифосфатов ($(\text{PO}_3)_n^{n-}$) [3,4].

Детальное рассмотрение апатитов кальция с точки зрения их принадлежности к апатитным структурам обосновано их способностью к изоморфным замещениям в анионной и катионной подрешетках. Кристаллическая структура апатитов стабильна и совершенна, а апатитоподобные фазы часто рассматриваются как наиболее вероятный конечный продукт многих реакций. Этим объясняется многочисленность группы беспримесных апатитов и огромное число известных природных и синтетических соединений с разнообразными комбинациями частичных изоморфных замещений. Примечательно, что в большинстве изученных случаев даже незначительное изменение концентрации допантов приводит к существенным изменениям физико-химических свойств вещества при сохранении общей структурной принадлежности.

Рассмотрение апатитов кальция как представителей класса ортофосфатов кальция, кристаллографически относящихся к различным сингониям, также имеет веское обоснование. Как апатитоподобные, так и неапатитоподобные ортофосфаты кальция характеризуются большей или меньшей биологической значимостью, входя в состав нормально и патологически кальцинируемых тканей или являясь

прекурсорами/компонентами/конечным продуктом при создании искусственных материалов для ортопедии и стоматологии.

1 АПАТИТЫ И ОРТОФОСФАТЫ: СООТНОШЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК СТРУКТУРЫ И СОСТАВА

Апатиты образуют группу минералов с общей формулой



где ME означает 1-3-валентные катионы; XO_4 – 1-3-валентные анионы, а Y – 1-2-валентные анионы, например:

$ME = Ca^{2+}, K^+, Na^+, Mn^{2+}, Mg^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}, Pb^{2+}, Th^{3+}, Ni^{2+}$ и др.;

$XO_4 = PO_4^{3-}, SiO_4^{3-}, CO_3^{2-}, AsO_4^{3-}, SO_4^{2-}, VO_4^{3-}$ и др.;

где, в свою очередь, $X = P^{5+}, Si^{4+}, C^{4+}, As^{6+}, V^{5+}$ и др.;

$Y = F^-, Cl^-, OH^-, O^{2-}, CO_3^{2-}$ и др. [1,8,9].

В качестве катионов, кроме перечисленных выше, апатитные структуры могут содержать ионы редкоземельных элементов. В целом около половины элементов периодической системы могут принимать участие в образовании апатитных структур, хотя большинство из них замещают основные лишь в следовых концентрациях. Вместе с тем существуют и вещества с высокими концентрациями элементов-заместителей, и даже непрерывные ряды твердых растворов (например, при взаимных замещениях F^- и OH^-) [3,8,10]. В случаях замещений с изменением зарядности катиона-заместителя (гетеровалентном замещении) электрическая нейтральность вещества сохраняется путем компенсирующих анионных замещений или образования вакансий. Например, заместителями двухзарядного иона кальция часто являются однозарядные ионы натрия и калия, а заместителем трехзарядного иона ортофосфата при этом служит двухзарядный ион карбоната.

В настоящее время изучено и описано более ста химически различных природных и синтетических апатитоподобных соединений [8,9]. Способность к замещениям в анионной и катионной подрешетках апатитов и происходящая из этого изменчивость структурных характеристик и физико-химических свойств является объектом многочисленных исследований [1,4,8,9].

Поскольку катионы в кристаллической решетке апатитов находятся в двух различных структурных позициях с разным ионным окружением, а следовательно, и с разной способностью к замещениям, то часто общую формулу апатитов представляют в виде $ME(1)_4ME(2)_3(XO_4)_6Y_2$. В случае присутствия ионов-заместителей с иной зарядностью данная формула может принимать вид $ME(1)_4ME(2)_3(XO_5)_6Y_2$ или $ME(1)_4ME(2)_3(XO_3)_6Y_2$. Первый вариант справедлив, например, при полном замещении иона ортофосфата ионами ReO_5 или OsO_5 , второй – при замещении иона ортофосфата ионами AsO_3 или BO_3 [8,9].

Естественно, что при большом разнообразии замещений в апатитных структурах изменяется и степень симметричности или пространственная группа симметрии кристаллов. Наиболее распространены апатитные структуры с гексагональной решеткой, относящиеся к пространственной группе $R6_3/m$ (~57 %). С усложнением химического состава класс симметрии понижается и может быть $R6_3$ (~21 %), $P2_1$ (~4,3 %), $P2_1/m$ (~4,3 %) или другим [8].

В минералогии, биоминералогии и биоматериаловедении под названием «апатит» в буквальном смысле подразумеваются соединения типа $Ca_5(PO_4)_3Y$ или $Ca_{10}(PO_4)_6Y_2$ (в последнем варианте формула соответствует составу элементарной ячейки); Y – это фтор, хлор или гидроксильная группа. Причем в позиции Y ионы F^- , Cl^- , OH^- могут быть замещены SCO_3^{2-} или SO^{2-} . С точки зрения химического состава эти апатиты являются ортофосфатами кальция.

К ортофосфатам кальция относят соли трехосновной фосфорной кислоты H_3PO_4 , содержащие ионы $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} или PO_4^{3-} [3,4]. В соответствии с числом ионов кальция и водорода, присоединенных к фосфатному аниону PO_4^{3-} , ортофосфаты кальция подразделяются на монофосфаты ($Ca(H_2PO_4)_2$), дифосфаты ($CaHPO_4$) и трифосфаты ($Ca_3(PO_4)_2$) – одно-, двух- и трехзамещенные фосфаты кальция. Водород может входить в состав многих фосфатов кальция и в виде воды с образованием кристаллогидратов. Основные химические элементы фосфатов кальция (O, Ca и P) относятся к числу наиболее распространенных элементов земной поверхности.

Многообразные комбинации оксидов кальция и фосфора (как в присутствии воды, так и без нее) дают достаточно большое разнообразие различных соединений. В таблице 1 представлены некоторые характеристики ортофосфатов кальция, имеющих отношение к процессам минерализации живых тканей и, следовательно, представляющих интерес для биоматериаловедения [1,3,4].

Таблица 1 – Состав, структура и некоторые свойства основных биологически значимых ортофосфатов кальция

| Название | Формула и номер JCPDS (Объединенный комитет по стандартам порошковой дифракции) | Сингония и пространственная группа симметрии | Соотношение Ca/P, ат% | Плотность, г/см ³ |
|---|---|---|-----------------------|------------------------------|
| Монокальций фосфат моногидрат (MCPM)* | $Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$ 9-0347 | Триклинная P1 | 0,5 | 2,23 |
| Монокальций фосфат безводный (MCPA) | $Ca(H_2PO_4)_2$ 9-0390 | Триклинная P1 | 0,5 | 2,58 |
| Дикальций фосфат дигидрат (минерал брушит)** (DCPD) | $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ 9-0077 | Моноклинная Ia | 1,0 | 2,32 |
| Дикальций фосфат безводный (минерал монетит) (DCPA) | $CaHPO_4$ 9-0080 | Триклинная P1 | 1,0 | 2,89 |
| Октакальций фосфат (OCP) | $Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$ 26-1056 | Триклинная P1 | 1,33 | 2,61 |
| α-Трикальций фосфат (α-TCP) | $\alpha-Ca_3PO_4$ 9-0348 | Моноклинная P2 ₁ /a | 1,5 | 2,86 |
| β-Трикальций фосфат (β-TCP) | $\beta-Ca_3PO_4$ 9-0169 | Ромбоэдри- ческая R3Ch | 1,5 | 3,08 |
| Гидроксиапатит HA | $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 76-0694 или 9-0432 | Моноклинная P2 ₁ /b или гексагональ- ная P6 ₃ /m | 1,67 | 3,16 |

* Использована аббревиатура, наиболее широко употребляемая в англоязычных публикациях [3,4].
** Природные минералы брушит и монетит не вполне тождественны идеализированным ортофосфатам DCPD и DCPA соответственно

Все химически чистые ортофосфаты кальция представляют собой кристаллические вещества белого цвета, тогда как природные минералы ортофосфатов кальция чаще всего окрашены, причем точно установлено, что окраску им придают ионы примесей, наиболее распространенные из которых – примеси ионов железа и редкоземельных элементов [3]. Большинство фосфатов кальция малорастворимы в воде, зато все они растворимы в кислотах.

Монокальций фосфат моногидрат $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ при температуре выше 100°C теряет молекулу воды и превращается в безводный монокальций фосфат $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$. Эти ортофосфаты кальция не считаются биосовместимыми и не обнаруживаются в биологических кальцинируемых тканях. Однако в медицине $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ иногда используется как компонент некоторых самоотвердевающих цементах.

Дикальций фосфат дигидрат (минерал брушит) может легко кристаллизоваться из водных растворов; при температуре выше 80°C теряет воду и трансформируется в безводный дикальций фосфат. Дикальций фосфат дигидрат обнаруживается в патологически кальцинируемых тканях и почечных камнях, с ним связывают кариозное повреждение зубов; в медицине используется в составе стоматологических цементах и зубных паст.

Монокальций фосфат моногидрат и дикальций фосфат дигидрат находят широкое применение в пищевой промышленности в качестве различного рода добавок и наполнителей.

Октакальций фосфат часто встречается в составе нестабильных промежуточных кристаллических фаз при осаждении термодинамически более стабильных ортофосфатов кальция (например, кальций-дефицитного гидроксиапатита), т.е является продуктом предшествующих стадий образования апатита. Структурно октакальций фосфат состоит из апатитных слоев (с расположением ионов кальция и ортофосфата, подобным структуре апатита), разделенных гидратными слоями (молекулы воды). Октакальций фосфат является одним из компонентов почечных камней и камней зубов. Синтетический октакальций фосфат используется в ортопедии при заполнении костных дефектов.

β -Трикальций фосфат является высокотемпературной фазой и не может быть получен прямым осаждением из водных растворов, а образуется при термическом распаде кальций-дефицитного апатита ($\sim 800^\circ\text{C}$). В свою очередь, при температуре выше 1120°C , β -трикальций фосфат трансформируется в высокотемпературный α -трикальций фосфат. Чистый β -трикальций фосфат не обнаруживается в биологических тканях, а Mg-замещенный входит в состав различных патологически кальцинируемых биологических тканей (зубной камень и камни почек) [4,11,12], что свидетельствует о высокой конкурентной способности этой структуры по отношению к апатитной. β -Трикальций фосфат, как и гидроксиапатит, имеет хорошую биосовместимость при имплантации в живые ткани и в различных комбинациях с другими материалами широко используется в ортопедии и стоматологии.

В конечном итоге почти все ортофосфаты кальция способны превращаться в гидроксиапатит.

2 АПАТИТЫ КАЛЬЦИЯ: СОСТАВ, СТРУКТУРА, СВОЙСТВА

Рассмотрение этого класса ортофосфатов, как правило, должно включать описание трех химически чистых апатитов кальция: $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F},\text{OH},\text{Cl})$, их промежуточных составов (растворов замещения), а также структур с вакансиями в катионной и анионной подрешетках. Отдельного внимания заслуживают апатиты кальция с частичным замещением ионов Ca^{2+} ионами K^+ , Na^+ и Mg^{2+} , так же, как и апатиты с

карбонатными замещениями (CO_3^{2-}) в анионных позициях (PO_4 и F, OH, Cl).

При описании структуры фторапатита, гидроксиапатита и хлорапатита уместно использовать символичные записи вида $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ соответственно, поскольку при этом формулы отражают состав гексагональных элементарных ячеек. Типичный и наиболее распространенный в природе представитель этой группы веществ – фторапатит, кристаллическая структура которого без оговорок и уточнений принадлежит к пространственной группе $\text{P6}_3/\text{m}$ в гексагональной сингонии (рис.1). Структура фторапатита часто рассматривается как стартовая модель при описании других апатитов, в том числе и с многочисленными вариантами замещений.

Пространственную группу $\text{P6}_3/\text{m}$ характеризуют три вида вертикальных осей симметрии, шестого, третьего и второго порядков, проходящие через разные точки базисной плоскости гексагональной ячейки; плоскости зеркального отражения, перпендикулярные вертикальной оси (осям симметрии) и пересекающие ее в точках $z=1/4$ и $z=3/4$; несколько центров симметрии [1,4]. В структурах $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F, OH, Cl})_2$ узлы F^- , OH^- и Cl^- располагаются на винтовых осях 6_3 (гексагональная ось c) [1,10]. Для фторапатита положения узлов F^- строго соответствуют зеркальным плоскостям при $z=1/4$ и $z=3/4$, что придает этой структуре наибольшую симметрию и наибольшую стабильность.

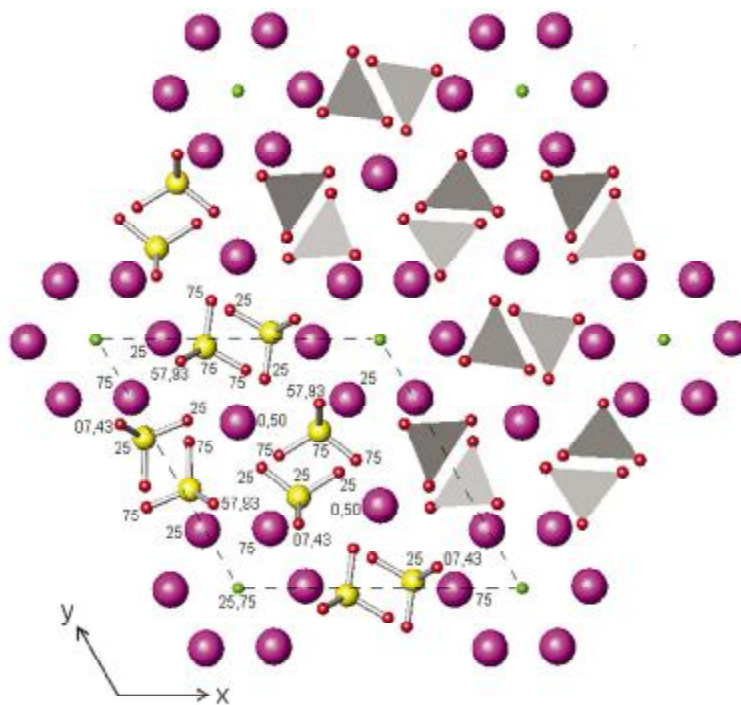


Рисунок 1 – Кристаллическая структура фторапатита, спроецированная на базисную плоскость элементарной ячейки (001); фосфатные тетраэдры PO_4 изображены в двух общепринятых вариантах: шары, соединенные стержнями, и треугольники; лиловые шары – ионы кальция, зеленые – ионы фтора; цифрами указаны относительные координаты узлов вдоль вертикального направления z [8]

В структурах гидроксиапатита и хлорапатита узлы OH^- и Cl^- расположены выше и ниже зеркальной плоскости при $z=1/4$ и $z=3/4$. Это смещение ($\sim 0,35 \text{ \AA}$ для OH^- и $\sim 1,2 \text{ \AA}$ для Cl^-) послойно чередуется в направлении (вверх или вниз) относительно вертикальной оси, в результате чего трансляционный вектор \mathbf{b} одной из горизонтальных осей увеличивается в два раза: $b=2a$ [4,13]. Другими словами, упорядоченное смещение узлов OH^- и Cl^- от положений $z=1/4$ и $z=3/4$ превращает оси 6_3 в оси 2_1 , а зеркальную плоскость в b -осевую плоскость скольжения, и, следовательно, пространственная группа $\text{P}6_3/m$ преобразуется в группу $\text{P}2_1/b$ моноклинной сингонии [10]. Однако, при наличии вакансий ионов OH^- и Cl^- статистические различия между моноклинной и псевдогексагональной структурами становятся незначительными. Многие работы [1,4,10,13] свидетельствуют о возможности температурных переходов между $\text{P}6_3/m$ - и $\text{P}2_1/b$ -состояниями в химически чистых апатитах кальция и их производных. Поэтому более детальное рассмотрение структуры апатитов $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH},\text{Cl})_2$ может быть основано на анализе структурных особенностей идеализированной гексагональной модификации ($\text{P}6_3/m$) с указанием причин и способов переходов между $\text{P}6_3/m$ и $\text{P}2_1/b$. Необходимо отметить, что в моноклинной сингонии элементарной ячейке будет соответствовать удвоенный состав $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH},\text{Cl})_2$.

Основным структурным элементом всех апатитов кальция являются фосфатные тетраэдры PO_4 , формирующие жесткий трехмерный каркас с осевыми каналами вдоль кристаллографического направления [001] (рис.1,2). Катионы Ca^{2+} занимают в структуре апатитов две кристаллографически различные позиции (рис.2). Тетраэдры PO_4 связаны вместе колонками ионов Ca1 (рис.3а), которые окружены девятью ионами кислорода, принадлежащими PO_4 группам. Осевой канал, содержащий анионные позиции F , OH или Cl , образуют ионы Ca2 (рис.3б), связанные с ионами кислорода от PO_4 тетраэдров и с анионом осевого канала. Треугольники из катионов Ca2 лежат в зеркальных плоскостях при $z=1/4$ и $z=3/4$ с винтовыми осями 6_3 в их центре [4,10,14].

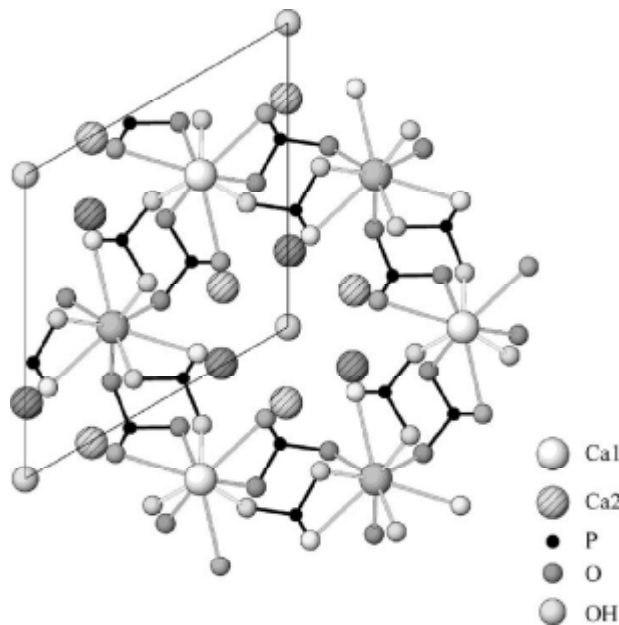


Рисунок 2 – Кристаллическая структура гидроксиапатита, спроецированная на базисную плоскость элементарной ячейки (001) [14]

Таким образом, уточненная формула структуры апатитов кальция может быть представлена в виде $\text{Ca}(1)_4\text{Ca}(2)_6(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH},\text{Cl})_2$. Подвижность ионов Ca^{2+} в направлении оси c и способность к ионному обмену зависят от их кристаллографического положения, например, известно, что замещение ионами Sr^{2+} и Pb^{2+} происходит преимущественно на узлах $\text{Ca}2$ [1,4].

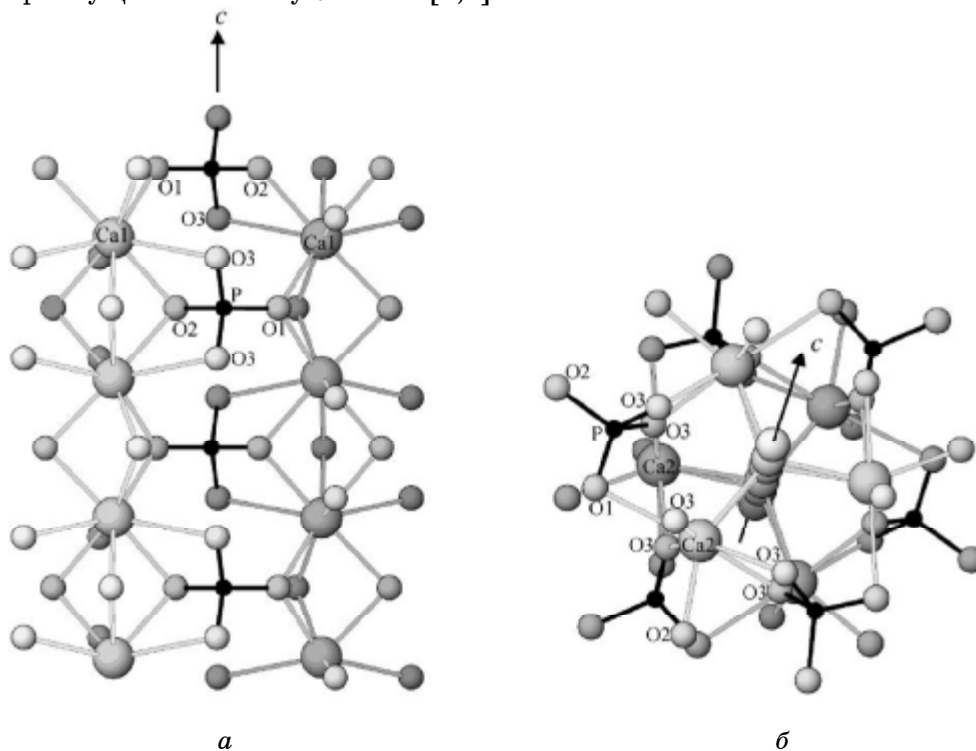


Рисунок 3 – Координационное окружение кристаллографически разных ионов кальция в структуре гидроксиапатита: (а) колонки ионов $\text{Ca}1$ с окружением из девяти ионов кислорода (шесть близких и три более удаленных) и (б) треугольники ионов $\text{Ca}2$ вокруг OH -канала с окружением из семи ионов кислорода [14]

Замечательной особенностью структуры $\text{Ca}(1)_4\text{Ca}(2)_6(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH},\text{Cl})_2$ является ее способность сохранять гексагональную симметрию и принадлежность к пространственной группе $\text{P}6_3/m$: химически чистые гидроксиапатит и хлорапатит имеют моноклинную симметрию из-за больших ионных радиусов OH^- и Cl^- по сравнению с F^- (OH^- и Cl^- не помещаются внутри треугольника из катионов $\text{Ca}2$), но большинство природных гидроксиапатитов и хлорапатитов, содержащих примеси и вакансии, вполне удовлетворяют псевдогексагональной симметрии и группе $\text{P}6_3/m$. Снижение химической чистоты вещества в этом случае приводит не к понижению, как следовало ожидать, а к повышению класса симметрии. Этот факт подчеркивает чрезвычайно высокую структурную стабильность гексагональных апатитов, статистически самоупорядочивающихся благодаря высокой подвижности ионов, как в катионной, так и в анионной подрешетках.

Способность к разнообразным вариантам замещений в анионных позициях на винтовых осях 6_3 приводит к образованию двойных и тройных апатитов, встречающихся в природе и синтезированных

искусственно. Структурные особенности двойных и тройных твердых растворов, сохраняющих апатитную кристаллическую решетку, еще мало изучены и являются объектом будущих исследований [2,3,10].

Параметры и строение элементарных ячеек всех апатитов кальция псевдогексагональной симметрии достаточно близки (рис.1,2). Однако между данными разных исследователей, полученными в разное время, с использованием разной аппаратуры, методических приемов и на разных объектах имеются некоторые расхождения, даже в отношении стехиометрического гидроксиапатита. Так, например, согласно М. Кэй, Р. Юнг и А. Познер (1964 г.) элементарная ячейка гидроксиапатита имеет размеры $a=9,432 \text{ \AA}$, $c=6,881 \text{ \AA}$ [15], а в соответствии с Д. Эллиотт (1994 г.): $a=9,4176 \text{ \AA}$, $c=6,8814 \text{ \AA}$ [4]. В обзоре С. Дорожкина [3] со ссылками на публикации разных авторов для гексагонального гидроксиапатита даны $a=9,4302(5) \text{ \AA}$ и $c=6,8911(2) \text{ \AA}$. Эти параметры несколько отличаются от соответствующих величин, приведенных в справочных таблицах JCPDS (International Centre for Diffraction Data). Так, в таблицах JCPDS под номером 09-0432 значится гидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ гексагональной сингонии ($P6_3/m$) с параметрами решетки $a=b=9,418 \text{ \AA}$ и $c=6,884 \text{ \AA}$, а под номером 76-0694 – $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ моноклинной сингонии ($P2_1/b$) и с параметрами решетки $a=9,4214(8) \text{ \AA}$, $b=18,8428(1)$ и $c=6,8814(7) \text{ \AA}$. Поэтому при строгом описании новых синтетических материалов или природных объектов часто ссылаются на тот или иной, уже охарактеризованный стандарт.

Гидроксиапатит с частичным замещением ионов Ca^{2+} ионами K^+ , Na^+ и Mg^{2+} интенсивно исследуется, так как именно эти катионные замещения характерны для биологического апатита костей и зубов [11,16-18]. Компенсация заряда при замещении двухзарядного Ca^{2+} однозарядными K^+ и Na^+ происходит, как правило, за счет замещения фосфатного аниона PO_4^{3-} ионом карбоната CO_3^{2-} . Встречающийся в природе карбонат-замещенный фторапатит называют франколитом, а карбонат-замещенный гидроксиапатит – дахлитом. Последний считается наиболее близким аналогом биологического апатита кальцинируемых тканей.

3 БИОГЕННЫЙ АПАТИТ

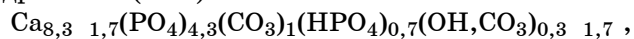
Состав и структура. Апатиты биологических тканей, как и продукты лабораторного синтеза, подвержены изменчивости структурных и кристаллохимических параметров. Так, по Д. Эллиотт [4], диапазоном изменчивости параметров структуры биоапатита можно считать $a=9,48 - 9,35 \text{ \AA}$ и $c=6,88 - 6,84 \text{ \AA}$. Разнообразие и доля ионных замещений в биоапатитах меньше, чем в геологических, только по причине ограниченности доступных элементов в живых организмах. Реальная структура и состав биоапатита не считаются окончательно идентифицированными из-за трудности прецизионного рентгенографического анализа. Значительная ширина дифракционных линий, обусловленная малыми размерами кристаллов биоапатита, снижает точность сравнительного анализа дифрактограмм. Усложняет однозначную идентификацию и тот факт, что разные минералы, известные как «апатиты», дают одинаковые дифрактограммы (если не учитывать незначительных вариаций) [1,4]. Кроме этого, биоапатит кости может иметь отклонение стехиометрического отношения кальция к фосфору от соответствующей теоретической величины, равной 1,67. По данным разных исследователей [4,11], эта величина может изменяться в пределах: от 1,37 до 1,77 и более. Причины изменчивости стехиометрического отношения Ca/P минеральной фазы кости можно объединить в две основные группы. Во-первых, теоретическое значение отношения кальция к фосфору соответствует составу одной элементарной

ячейки или монокристалла бесконечно больших размеров. В действительности же кристаллы настолько малы, что в поперечном направлении состоят не более чем из 2-3 элементарных ячеек и от половины до двух третей всех элементарных ячеек расположено на поверхности кристаллов [11,19,20]. Следовательно, состав исследуемого образца апатита в значительной степени определяется составом ограняющих кристаллы плоскостей. Изменение состава на поверхности кристалла может существенно повлиять на общий состав, определяемый химическим путем. Вполне оправдано предположение, что каждая свободная поверхность элементарной ячейки может нести 1, 2 или 3 избыточных иона Ca^{2+} и/или одну-две избыточные фосфатные группы [21]. Таким образом, все изменения стехиометрического отношения биоапатита можно объяснить изменением поверхностного слоя кристаллов.

Вторая группа причин может быть связана с модификациями апатита (например, с избытком PO_4^{3-} или нехваткой Ca^{2+} в кристаллах) или внутренними дефектами кристаллической решетки. Кристаллы биоапатита также характеризуются изоморфными замещениями в катионной и анионной подрешетках (общее количество заместителей может превышать 5%) [4,11]. Внутренний объем и приповерхностная часть кристаллов имеют существенные структурные и концентрационные отличия [1,4,22]. На поверхности и в объеме в разных концентрациях могут содержаться ионы K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Cl^- , F^- , CO_3^{2-} , цитрат-ион [4,21]. Особое место при исследовании стехиометрических отношений минерала кости занимает вопрос о локализации CO_3^{2-} . Это один из ионов, содержащихся в кости в наибольшем количестве, хотя его структурная роль в биоапатите до настоящего времени не ясна. Известно, что CO_3^{2-} может замещать как PO_4^{3-} , так и OH^- в объеме и присутствовать в поверхностных слоях кристаллов апатита [1,4,22]. На присутствие в костном минерале иона HPO_4^{2-} указывают данные инфракрасной спектроскопии [4,23], хотя и концентрация, и локализация его не определены достаточно ясно.

Многими исследовательскими группами на протяжении нескольких десятилетий решалась задача определения точного элементного состава биоапатита. Таблица 2 содержит обобщенные данные, иллюстрирующие концентрационные особенности биоапатита разных тканей в сравнении со стехиометрическим гидроксиапатитом. Приведенные усредненные концентрации не отражают анатомические вариации в тканях и изменения, связанные с возрастом и диетой. Так, например, в апатите костной ткани с возрастом уменьшается содержание ионов Mg^{2+} и HPO_4^{2-} [4,19].

Модели разной степени сложности не однократно предлагались для описания состава кальций-дефицитного, карбонат-замещенного апатита биологических тканей. Принимая во внимание только основные элементы, состав костного минерала в работах Р. Легрос и др. (например, [23], 1986 г.) был условно представлен как дефектный апатит, в котором карбонат (CO_3^{2-}) частично замещает фосфатные группы (PO_4^{3-}) и ионы гидроксила (OH^-):



где – вакансии.

Количественные данные о замещениях получены путем сравнительного анализа образцов кости и синтетических модельных материалов методом инфракрасной спектроскопии в ходе их термического разложения [23].

Большая удельная поверхность кристаллов апатита костной ткани приводит к неоднозначности оценки элементного состава кристаллов из данных о составе всей минеральной составляющей кости. Для эмали зубов, имеющей гораздо большие размеры кристаллов, влияние

поверхностных эффектов существенно слабее и поэтому можно ожидать, что предлагаемые идеализированные формулы для минерала эмали в большей степени отражают состав этого вида биоапатита.

Учитывая только основные элементы, для минерала эмали зубов Ф. Дриссенс (1978 г.) предложил следующую модель химического состава [24]: $\text{Ca}_{9,23}\text{Na}_{0,26}\text{K}_{0,3}(\text{PO}_4)_{5,53}(\text{CO}_3)_{0,47}(\text{OH})_{1,15}\text{Cl}_{0,16}\text{F}_{0,1}$.

В 1997 г. Д. Эллиотт предложил более детальную формулу для описания состава минерала эмали зубов [11]:



Здесь количественно учтены как основные замещения, так и вакансии в катионной и анионной подрешетках апатита.

На сегодня очевидно, что количественные и качественные вариации состава биоапатита разных тканей скелета у разных животных и при разных условиях развития не позволяют считать подобные обобщения точными, однозначными и не требующими дальнейшей детализации. Более того, подвергается пересмотру даже строгая принадлежность биоапатитов к классу гидроксиапатитов. Например, ряд исследователей, ссылаясь на данные инфракрасной и рамановской спектроскопии о чрезвычайно малом содержании в костном минерале ионов гидроксила (OH^-), классифицируют его как карбонатный апатит, а не гидроксиапатит [26-28].

Таблица 2 – Состав минеральной компоненты зубной эмали, дентина и костной ткани в сравнении с гидроксиапатитом, вес.% [4,7,11]*

| | Эмаль | Дентин | Костная ткань | Гидроксиапатит |
|--------------------|-------|--------|---------------|----------------|
| Ca^{2+} | 37,6 | 40,3 | 36,6 | 39,6 |
| P^{5+} | 18,3 | 18,6 | 17,1 | 18,5 |
| Ca/P, ат% | 1,59 | 1,67 | 1,65 | 1,67 |
| CO_3^{2-} | 3,5 | 5,6 | 7,4 | - |
| Na^+ | 0,7 | 0,1 | 1,0 | - |
| Mg^{2+} | 0,2 | 1,1 | 0,6 | - |
| Cl^- | 0,4 | 0,27 | 0,1 | - |
| K^+ | 0,05 | 0,07 | 0,07 | - |
| F^- | 0,01 | 0,07 | 0,1 | - |
| Минерал/в ткани | 97 | 72 | 65-72 | 100 |
| Органика/в ткани | 1,5 | 20 | 20-25 | - |
| Sr^{2+**} | 0,03 | 0,04 | 0,05 | |
| Ba^{2+} | 0,02 | 0,005 | 0,1 | |
| Pb^{2+} | 0,1 | 0,004 | 0,08 | |
| Fe^{3+} | 0,08 | 0,01 | 0,1 | |
| Zn^{2+} | 0,12 | 0,07 | 0,04 | |
| Cu^{2+} | 0,008 | 0,005 | 0,1 | |
| Al^{3+} | 0,04 | 0,015 | | |
| Si^{4+} | 0,14 | 0,01 | 0,05 | |
| Mn^{2+} | 0,006 | следы | следы | |
| Se^{2+} | 0,002 | следы | | |
| Sn^{2+} | 0,009 | следы | | |
| Li^+ | 0,001 | следы | | |
| Ni^{2+} | 0,001 | следы | | |
| Ag^+ | 0,004 | 0,07 | | |
| S | 0,005 | | | |
| Cd^{2+} | 0,007 | | | |

* Не все данные разных авторов удовлетворительно согласуются.
 ** Для следовых элементов (начиная со Sr) приведены максимальные известные значения концентраций

Наблюдаемые колебания стехиометрического отношения Ca/P, а также размытость дифракционных картин минерала кости побуждали многих исследователей искать в них присутствие других фаз фосфатов кальция. Особенно большое распространение получила теория существования в минерале кости аморфного фосфата кальция ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), как предшественника кристаллического апатита и основной минеральной компоненты молодой кости [19,21]. Однако существуют авторитетные работы, ставящие под сомнение и даже опровергающие эту теорию [4,29].

О наличии в биоминералах (кость и эмаль зубов) малых количеств примесных кристаллических фаз, таких, как CaCO_3 , $(\text{Mg,Ca})\text{CO}_3$, MgCO_3 , CaO и MgO , свидетельствуют данные методов радиоспектроскопии – электронного парамагнитного резонанса и протонного магнитного резонанса [30-32]. Проведенные исследования указывают на преимущественную локализацию примесных карбонатных фаз между кристаллами и органическими прослойками. Кроме того, методы радиоспектроскопии не дают количественной информации о данных примесных фазах, а рентгеноструктурным анализом эти фазы не обнаруживаются, следовательно, из-за ничтожности их количества и неопределенности локализации на представления о прототипе основы костного минерала они повлиять не могут.

Таким образом, в настоящее время преобладает точка зрения, согласно которой основой кристаллической фазы костей и зубов является дефектный карбонатный и Ca-дефицитный гидроксипатит, подвергающийся морфологическим, структурным, ультраструктурным и концентрационным изменениям в зависимости от возраста и внешних условий [33-36].

Очевидно, что дефектность кристаллической структуры биоапатита функционально обусловлена, хотя многие вопросы все еще изучены недостаточно, или имеют противоречивые толкования. В зависимости от химического состава среды на поверхности биоминерала путем обмена ионов осуществляются чрезвычайно быстрые структурные и концентрационные изменения, при этом изменения структурных характеристик самих кристаллов остаются минимальными. Это обеспечивает возможность отложения в тканях скелета вполне удовлетворительного, функционально полноценного минерального вещества в условиях резких колебаний экологии и диеты.

Функциональные особенности биоапатита разных тканей. Как видно из таблицы 2, химический состав биоапатита сильно зависит и от вида твердой ткани, он различен для зубов и костей. И концентрационные, и структурные отличия, обнаруживаемые в биоапатитах разных тканей, подчинены их функциональному назначению. Так, растворимость биогенных и синтетических карбонат-содержащих апатитов пропорциональна концентрации углерода в них [25], и примером функциональной подчиненности есть относительно высокое содержание карбонатов в биоапатите костной ткани, требующей постоянной перестройки и обновления, и существенно меньшее в апатите эмали зубов, являющейся наиболее стабильной и химически устойчивой тканью организмов [4].

Кости – самые крупные твердые части тела человека и млекопитающих. Костная ткань в организме выполняет две основные физиологические функции: механическую, являясь основой построения опорно-двигательного аппарата, и биохимическую, представляя собой депо минералов. Прочностные и упругие свойства костной ткани идеально подходят для жизнедеятельности организма, максимально приспособлены к действующим нагрузкам. Минеральная часть костей

скелета содержит 99% кальция, 85% фосфора, большую часть магния, около четверти натрия и небольшую часть калия всего организма [7,21].

Костная ткань млекопитающих – это композитный материал, содержащий органическую (в основном белок коллаген) и неорганическую (фосфаты кальция) фазы. Считается, что рост кости начинается с формирования некоего каркаса из закрученных в спирали молекул коллагена, внутри которого зарождаются и растут нанокристаллы биологического апатита [37,38]. Эти кристаллы определенным образом располагаются между собранными в пучки нитевидными молекулами коллагена.

Кости живого существа не есть что-то застывшее или омертвевшее – они находятся в непрерывном динамическом равновесии с окружающими тканями живого организма. Существующие в организме клетки, называемые остеокластами, непрерывно растворяют биологический апатит (эти клетки выделяют кислоту, которая и растворяет фосфаты кальция); в то же время другие клетки – остеобласты – кристаллизуют биологический апатит заново. Процессы постоянного растворения-кристаллизации способствуют поддержанию необходимой концентрации ионов кальция и фосфата в тканях организма, а также поддержанию здоровья костной ткани, поскольку возникшие почему-либо дефектные участки кости растворяются остеокластами в первую очередь, а взамен остеобласты кристаллизуют правильную и здоровую костную ткань.

До сих пор нет полной ясности о том, как протекает процесс образования костной ткани из растворенных в крови ионов кальция и фосфата. Многочисленными исследованиями [3,4] доказано, что синтетический апатит образуется не сразу: кристаллизация происходит через образование одного или нескольких промежуточных фосфатов кальция, называемых фазами-предшественниками. На основании этих данных был сделан вывод, что и биологический апатит кости тоже формируется аналогичным образом. Правда, никому из исследователей не удалось четко зафиксировать какие-либо промежуточные фазы (или их отсутствие) в процессе роста кости. Все упирается в экспериментальные трудности: если в пробирке можно провести кристаллизацию и ждать сколь угодно долго, периодически отбирая пробы на анализ (например, [39]), то с живой костью такой эксперимент не возможен.

Второе по значимости место (после костей) в твердых тканях живых организмов занимают зубы. Макроструктура зубов человека и всех млекопитающих сложнее, чем структура кости: зубы состоят из наружной очень твердой части, называемой эмалью, и внутренней более мягкой части, называемой дентином. Химический состав и свойства дентина и кости довольно близки (поэтому почти все вышесказанное о кости относится и к дентину), в то время как химический состав зубной эмали сильно отличается, приближаясь к составу чистого апатита.

Главное отличие эмали от дентина и кости состоит в том, что первая почти не содержит органической фазы. Именно поэтому зубная эмаль – самый твердый материал в организме человека и млекопитающих. Дополнительную твердость ей придают ионы фтора, благодаря чему образуется наименее растворимая и наиболее твердая форма апатита – фторапатит [3,24]. Фтор (например, из питьевой воды) при контакте с зубной эмалью частично вступает в химическое взаимодействие с образованием фторапатита, что повышает сопротивляемость эмали растворению в кислотах, выделяемых живущими в полости рта бактериями (зубной кариес с химической точки зрения – это процесс растворения биологического апатита в слабых органических кислотах).

Считается, что механизм образования зубной эмали мало чем отличается от образования костной ткани (та же минерализация органической матрицы, то же вероятное наличие фаз-предшественников).

Однако органической фазы в зубной эмали гораздо меньше, она не содержит белка коллагена, а кристаллы эмали имеют длину до 100 микрон. Тем не менее, в литературе имеются сведения [3,4,11], что на начальных этапах формирования зубная эмаль содержит только около 50% биологического апатита, доля которого со временем увеличивается до 98-99%. Кроме того, поврежденная зубная эмаль не восстанавливается клетками, подобными остеокластам и остеобластам. Следовательно, эмаль можно считать в некоторой степени "мертвой" тканью живых организмов (в отличие от "живой" кости).

Нужно коротко упомянуть о наличии еще одной фазы, по-английски называемой "enameloid" (соответствующего русского термина еще нет), которая существует на границе раздела фаз между эмалью и дентином [3]. Установлено, что эта фаза состоит из кристаллов биологического апатита, таких же, как в зубной эмали, но находящихся в органической матрице белка коллагена, как в дентине и кости. Пока что свойства этой промежуточной фазы недостаточно хорошо изучены.

Размеры, форма и дефектность структуры кристаллов биоапатита костной ткани. Морфологические и микроструктурные характеристики биоминерала кости требуют более детального и углубленного изучения по сравнению с минеральной составляющей тканей зубов. Одной из причин этого есть то, что в медицинском материаловедении для стоматологических целей все чаще используются материалы неапатитного происхождения, а в ортопедии, напротив, основное внимание уделяется остеоиндуктивным материалам на основе апатита. Кроме того, заболевания или отклонения в развитии костной системы труднее поддаются лечению и имеют более серьезные последствия для здоровья человека, нежели заболевания зубов.

Основные функции костной ткани определяются уникальным сочетанием чрезвычайно высоких механических характеристик и биохимической подвижностью, способностью к быстрой перестройке. Это обеспечивается тесным пространственно-механическим и биохимическим взаимодействием минеральной и органической составляющей костной ткани. Скорость обмена между костью и средой определяется размерами кристаллов минерального вещества кости, представляющего собой систему с огромной поверхностью. Подсчитано, что активная поверхность 1 грамма костной ткани составляет 130-260 м² [21].

Размеры и форма кристаллов минерала кости в многочисленных исследованиях определялись как прямыми измерениями с использованием электронной и атомносиловой микроскопии [20,37,40,41], так и косвенными методами, посредством анализа профиля линий рентгеновской дифракции [25,40,42-45].

В соответствии с теорией дифракции рентгеновских лучей на кристаллах очень малых размеров (<150-200 нм) ширина дифракционного максимума обратно пропорциональна размеру кристаллита в направлении нормали к отражающим плоскостям [46,47]. Соотношение, связывающее уширение линии и обуславливающее его малый размер кристаллита L , принято называть формулой Селякова-Шеррера

$$L = \frac{K\lambda}{\beta_m \cdot \cos \vartheta}, \quad (1)$$

где λ – длина волны, ϑ – угол дифракции, β_m – физическое уширение линии образца (ширина пика на половине высоты, или интегральная ширина), обусловленное малыми размерами кристаллитов, K – константа, близкая к единице и слабо изменяющаяся с формой кристаллитов.

Ряд исследователей биоапатита [48-50], предполагая, что уширение линий рентгеновской дифракции вызвано только мелкодисперсностью кристаллитов, для определения их размера использовали формулу (1). Однако многими авторами отмечалось, что не только малые размеры кристаллитов, но также микродеформации и структурные несовершенства решетки могут давать вклад в уширение линий рентгеновской дифракции [43,44,50,51]. Конечно, учитывая дефектность структуры биогенного апатита, такое предположение вполне оправдано. В связи с этим в некоторых работах [49,52,53] для обобщенной количественной оценки дефектности структуры и мелкодисперсности кристаллитов биоапатита использовалась обратная интегральная ширина или полуширина дифракционных максимумов. Эту величину принято называть “кристалличность”.

Микродеформации, микроискажения или напряжения второго рода характеризуются среднеквадратичным относительным изменением длины в колонке ячеек, параллельной направлению нормали к отражающим плоскостям в кристаллите, или средним значением модуля относительной микродеформации $\varepsilon = \langle |\Delta d/d| \rangle$, где d – среднее значение межплоскостного расстояния для данного отражения [46,54]. Неоднородные изменения межплоскостных расстояний могут возникать за счет хаотического распределения дефектов в решетке, субграниц, двойниковых прослоек [46,47]. Если эффект физического размытия линий дифракции (β_n) обусловлен только микроискажениями решетки, для их количественной оценки используют формулу [54]

$$\varepsilon = \frac{\beta_n}{4 \cdot tg\vartheta} . \quad (2)$$

В реальных объектах и малые размеры кристаллитов, и неоднородные микроискажения решетки расширяют профиль кривых распределения интенсивности в дифракционном максимуме. Геометрические условия рентгеновской съемки (размеры фокуса рентгеновской трубки и диафрагм, расходимость первичного пучка, слияние К α -дублета, спектральная ширина линии) создают инструментальный эффект, накладывающийся на физический. В связи с этим при определении L и ε по анализу профиля необходимо решить две задачи: выделение из экспериментально наблюдаемого расширения части, обусловленной физическим эффектом, и отдельное определение вклада в физическое уширение факторов L и ε .

При этом предполагается, что другие физические факторы, приводящие к уширению линий (например, дефекты упаковки), отсутствуют.

Каждый участок кривой истинного дифракционного расширения, обусловленного физическим состоянием объекта, под влиянием геометрических условий размывается по одинаковому закону; при этом создается результирующая кривая распределения интенсивности. Это положение выражается интегральным соотношением (сверткой) [46,47]

$$h(x) = f(x) \times g(x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(y)g(x-y)dy ,$$

где $h(x)$ – функция распределения интенсивности рассеянных лучей в пределах дифракционного максимума для исследуемого образца (экспериментальное распределение);

$g(x)$ – функция распределения интенсивности для эталонного (стандартного) образца (инструментальное уширение);

$f(x)$ – функция истинного дифракционного расширения, обусловленного физическим состоянием образца;

$x=2\theta$ – двойной угол дифракции.

Физическое уширение $f(x)$ описывается в свою очередь, сверткой функций уширения от мелкодисперсности кристаллитов $f_m(x)$ и микроискажений решетки $f_n(x)$.

Методы анализа уширения дифракционных линий с одновременным определением L и ε хорошо развиты и широко применяются в исследованиях поликристаллических материалов [46,47,54].

Несомненно, что размеры кристаллитов и микродеформации кристаллической решетки являются важными субструктурными характеристиками биоапатита, определяющими его физические и кристаллохимические свойства [11,19,25,34,36,55]. Раздельное определение этих параметров и установление их количественной связи с возрастными и патологическими изменениями значительно расширяют современные представления о минерале кости, поскольку размеры кристаллитов ассоциируются с их поверхностными особенностями, а микродеформации решетки – с ее дефектами и несовершенствами структуры.

Конечно, исследование тонкой структуры минерала костной ткани связано с целым рядом допущений. Во-первых, как и для других объектов, определяемые значения L и ε нельзя считать абсолютными, это некие эффективные значения, позволяющие оценивать состояние субструктуры материала. Кроме этого, при самых малых размерах сечения падающего рентгеновского пучка исследуемая область костной ткани содержит множество структурных элементов и, как полидисперсная система, может характеризоваться некоторым распределением субструктурных параметров или их средними значениями.

Таким образом, существует две возможности количественной оценки размеров кристаллитов биоапатита по уширению дифракционных линий: а) с использованием формулы (1), игнорируя микроискажения решетки и б) с раздельным определением L и ε методами анализа профиля дифракционных линий, такими как гармонический Фурье-анализ, классическая аппроксимация, аппроксимация тройной сверткой [54,56]. В первом случае возможна оценка размеров в двух взаимно перпендикулярных направлениях по линиям (001) и (h00)/(hk0) соответственно. Методы раздельного определения L и ε требуют не менее двух дифракционных линий, соответствующих различным порядкам отражения от одной и той же плоскости [54], две такие линии – (002) и (004) – есть на дифрактограммах апатита. При этом параметры L и ε определяются только в одном направлении, а именно – вдоль гексагональной оси c .

В таблице 3 приведены некоторые литературные данные о размерах и форме кристаллов биоапатита, полученные разными методами.

Как видно из таблицы 3, опубликованные данные имеют широкий диапазон значений; размеры и форма минеральных частиц изменяются со спецификой, возрастом, патологией кости; каждый образец может быть охарактеризован диапазоном значений. Кроме этого, разные инструментальные методы и расчетные методики дают разные средние значения для полидисперсных образцов. Функции распределения значений вокруг среднего также зависят от использованных методов, хотя могут быть очень информативными. Тем не менее, в соответствии с обобщенными представлениями, кристаллы костного минерала имеют стержневидную или пластинчатую форму и размеры – 20-30 Å в одном направлении и 200-400 Å – в другом [11,38].

Таблица 3 – Размеры кристаллов (кристаллитов) биоапатита по данным разных работ

| Размеры | Объект | Методика/ссылка |
|---|--|---|
| 300 Å – длина 40 Å – толщина | Игольчатые кристаллы формирующейся кости | Просвечивающая электронная микроскопия /[54] |
| 320-360 Å – длина 50-60 Å – толщина | Различные кости | Рентгеновская дифракция и электронная микроскопия/[19] |
| 107-199 Å – длина | Куриная кость (возрастные изменения) | Рентгеновская дифракция: линии 002 и 310 /[48] |
| 372-590 Å – длина | Кость быка (несовершенство остеогенеза) | Рентгеновская дифракция: линии 002 и 310, электронная микроскопия/[49] |
| 120-170 Å – длина 50 Å – ширина/толщина | Кости и хрящ крыс | Рентгеновская дифракция: линии 002 и 310, электронная микроскопия/[50] |
| 300 Å – длина 30 Е – толщина | Кости крысы и мышцы (образование и рост) | Малоугловое рентгеновское рассеяние /[51] |
| $\langle L \rangle = 200-400 \text{ Å}$ (длина) $\langle \varepsilon \rangle = 0,07$ | Кость человека: подвздошный гребень (возрастные изменения) | Рентгеновская дифракция: Фурье-анализ профиля линий /[42] |
| 250-400 Å – длина 100 Å – ширина $\langle \varepsilon \rangle = 0,015$ | Кортикальная кость человека | Микродифракция, синхротронное излучение, анализ линий методом аппроксимации /[43] |
| $\langle L \rangle = 700 \text{ v}$ $\langle \varepsilon \rangle = 0,00097$ | Зубная эмаль человека | Рентгеновская дифракция: уточнение структуры – "Rietveld method" /[25] |
| 150±50 Å – длина 100±30 Å – ширина 6±2 Å – толщина | Кортикальная кость быка | Атомносиловая микроскопия изолированных кристаллов /[41] |
| $\langle L \rangle = 160-200 \text{ Å}$ (длина) $\langle \varepsilon \rangle = 0,002$ | Кортикальная кость быка | Рентгеновская дифракция: Фурье-анализ профиля линий /[44] |
| 130-270 Å – длина 30-70 Å – ширина $\langle \varepsilon \rangle = 0,0005$ | Эмбриональные и растущие кости человека | Микродифракция, синхротронное излучение, "Rietveld method" /[45] |
| ≤200 Е – длина 30-150 Å – ширина 8-16 Å – толщина | Кортикальная кость человека | Электронная микроскопия высокого разрешения /[20] |

Необходимо отметить, что дискуссионный вопрос о форме кристаллов (стержневидная или пластинчатая) имеет многолетнюю историю и к настоящему времени преобладает точка зрения о преимущественно пластинчатой форме кристаллов биоапатита [11]; в некоторых работах костный минерал представляется как многослойная пластинчатая структура [37,57]. Есть данные микроскопических методов о том, что

некоторые кристаллы биоапатита могут достигать размеров 640 Å и больше в одном направлении и 1100 Å в другом [19,41].

Сравнивая данные дифракционных методов и данные прямых микроскопических измерений, необходимо учесть то, что дифракционные методы дают объективную и усредненную информацию о субструктуре большого количества кристаллов, находящихся в зоне облучения, включая и те мелкие частички, которые, как правило, субъективно игнорируются оператором при прямом методе измерений. Это обстоятельство может приводить к завышению средних размеров кристаллов, измеренных микроскопически. Следует также отметить, что величины наименьших размеров кристаллов, определенные методами рентгеновской дифракции и электронной микроскопии, согласуются лучше, нежели величины больших. Длина кристаллов по данным микроскопии существенно больше, чем по результатам рентгенографических работ. Кристаллографическая ось *c*, перпендикулярная базисной плоскости гексагональной элементарной ячейки, совпадает с большим размером кристаллов. Поэтому их форма может быть представлена как пластина, составленная из вытянутых гексагональных призм.

Пространственная организация кристаллов биоапатита в костной ткани. Морфология кристаллов биоапатита, их взаимное расположение и связь с органической компонентой позволяют рассматривать костную ткань как уникальный природный композиционный материал, в котором жесткий армирующий минерал находится в эластичной матрице [37,38,58].

Костная ткань в организме представлена в двух видах: компактная, или кортикальная, и губчатая, или трабекулярная. Отличительной особенностью структуры костной ткани является большое количество межклеточного вещества при сравнительно малом числе костных клеток. В межклеточном веществе преобладают неорганические соединения. В компактной кости т.н. органический матрикс составляет около 20%, неорганические вещества – 70% и вода – 10%. В губчатой кости преобладают органические компоненты (>50%), на долю неорганических приходится 35-40% [38,58].

Главной составной частью органического матрикса костной ткани (>95%) является фибриллярный белок – коллаген. Коллаген непосредственно участвует в процессах минерализации, являясь отличным стимулятором ядрообразования кристаллов биоапатита. В результате взаимодействия коллагена с минеральным веществом образуется совершенная биологическая структура, отличающаяся огромной механической прочностью и высокой физиологической активностью. Тропоколлаген содержит три полипептидные цепи, которые имеют спиралевидную форму и свиваются в триплет вокруг общей оси, образуя спираль второго порядка. Построение молекулярных структур высшего порядка – вторичной и третичной – у коллагенов, так же как и у других белков, определяется первичной структурой – последовательностью аминокислотных остатков в полипептидных цепях. Характерная особенность коллагена – его высокоспецифический аминокислотный состав, резко отличающийся от других белков. Около трети общего содержания аминокислот коллагена кости приходится на глицин, который равномерно распределен вдоль молекулы белка.

Видимые в оптическом микроскопе волокна коллагена состоят из различных в электронном микроскопе фибрилл. Последние, в свою очередь, состоят из вытянутых в длину макромолекул тропоколлагена длиной около 3000 Å [38,59,60]. В фибриллах тропоколлаген располагается рядами, последовательно смещенными на $\frac{1}{4}$ (670-680 Å)

один по отношению к другому (рис.4). Между концом одной макромолекулы и началом следующей имеется промежуток длиной около 300 \AA и диаметром около 15 \AA (“hole zone”, “gap region”), который служит центром кальцификации при формировании кости [37,38,59,60]. В ряде работ имеются указания на чередование более и менее минерализованных зон по ходу коллагеновых фибрилл с периодом $600\text{-}700 \text{ \AA}$ [38,58]. Таким образом, неорганическая фаза кости может быть описана как минеральная структура, упорядоченно расположенная относительно коллагеновых фибрилл. При этом длинная ось кристаллов параллельна оси фибрилл. По данным многих исследователей более половины минеральной фазы костной ткани находится в промежутках между макромолекулами тропоколлагена, при том, что значительная часть кристаллов локализована на поверхности фибрилл [37,59].

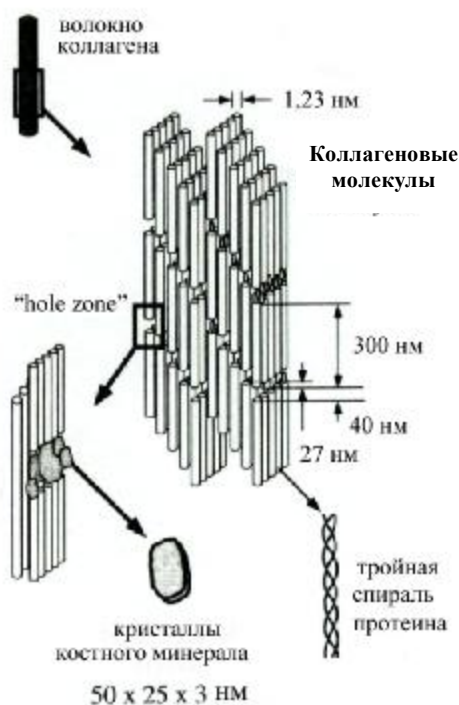


Рисунок 4 – Кристаллы биоапатита и коллагеновые фибриллы костной ткани [60]

Сочетание фибрилл с кристаллами составляет первый структурный уровень костной ткани. Основной элемент конструкции костной ткани образуется благодаря соединению фибрилл в пластинки или цилиндрические оболочки, которые носят общее название – ламеллы (рис.5). В каждой ламелле коллагеновые волокна параллельны друг другу.

В компактной, или кортикальной, кости (стенки средних участков – диафизов – длинных трубчатых костей) ламеллы образуют такие типичные конструкции, как остеоны (гаверсовы системы), вставочные (интерстициальные), внешние и внутренние ламеллярные пластинки.

Остеон считается самой высшей структурной единицей костной ткани и представляет собой конструкцию из 5-20 концентрически расположенных ламелл с разными направлениями и углами навивки.

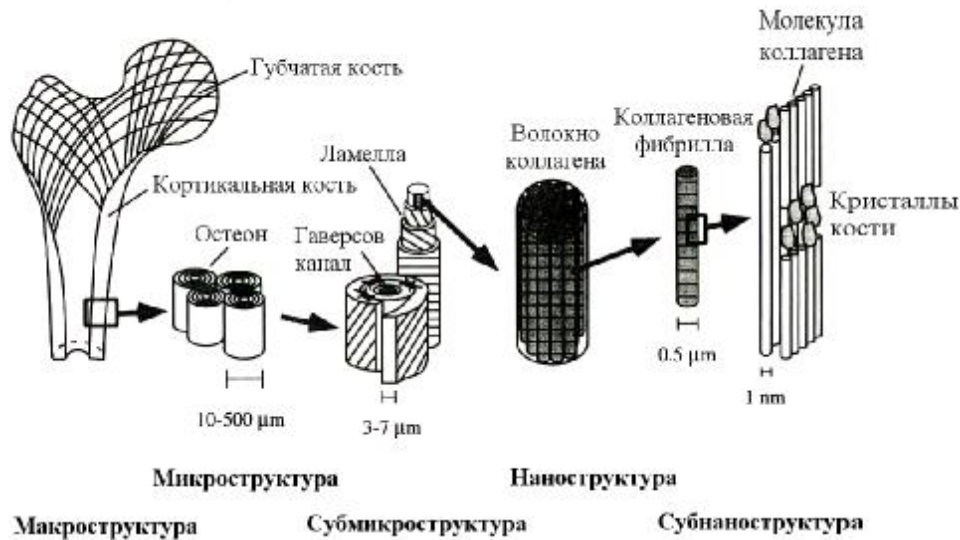


Рисунок 5 – Биоапатит в структуре многоуровневой модели организации костной ткани [58]

Коллагеновые фибриллы могут иметь различную ориентацию в остеонах и ламелярных пластинках, хотя преимущественно вытянуты вдоль длинной оси кости. Таким же образом преимущественно ориентированы с осью *c* и кристаллы биоапатита. В то же время есть данные рентгеноструктурного текстурного анализа [61] и малоуглового рентгеновского рассеяния [62], показывающие, что некоторые минеральные частицы биоапатита ориентированы осью *c* перпендикулярно длинной оси кости. На основании этого сделано предположение о существовании в костной ткани не менее двух морфологических типов биоапатита: с осью *c* преимущественно параллельной оси кости и других, с ориентацией оси *c* преимущественно перпендикулярной длинной оси кости.

Кроме пространственной ориентации кристаллов относительно коллагеновых фибрилл, предметом исследований на протяжении уже многих лет продолжает оставаться природа связей между ними [38]. По данным разных авторов связь между органической и минеральной составляющими кости может быть ковалентной, ионной, водородной. Есть доказательства существования электростатического взаимодействия между катионами минерала (Ca^{2+}) и анионами белка (карбоксильные группы – COOH), не исключаяющего другие типы связей – Ван-дер-Ваальсовские, водородные и т.п. [63].

До настоящего времени не все особенности пространственной организации кристаллов биоапатита и его взаимодействия с органическим матриксом кости вполне определены.

Микроэлементы в минерале костной ткани. Реагируя на изменения внешних условий, костная ткань в организме на протяжении всей жизни находится в состоянии постоянной перестройки. Толерантность структуры апатита к изовалентным и гетеровалентным замещениям в катионной и анионной подрешетках способствует вхождению в состав биоапатита большого разнообразия инородных элементов [2-4]. Доказано, что кроме кальция, фосфора и таких макроэлементов, как K, Na, Mg, еще многие микроэлементы-металлы [4,7,9,16] играют важную роль в поддержании нормальной костной структуры, хотя их роль не вполне

понятна. В настоящее время известно более 30 остеотропных микроэлементов: медь, стронций, цинк, барий, алюминий, бериллий, кремний, железо, марганец, хром, хлор, фтор и др.

Таблица 1 дает представление о содержании микроэлементов в биоapatите разного происхождения в сравнении с идеализированным гидроксипатитом. Разброс и несогласованность таких данных в работах разных авторов, использовавших разные образцы и разные инструментальные методики, достаточно велики.

Естественно, что наилучшим образом изучены элементы, содержащиеся в биоapatите в больших количествах (прежде всего Na и Mg, 0,2-0,9% и 0,2-0,6% соответственно) [4,16]. Известно, что Mg может локализоваться на поверхности кристаллов апатита, встраиваться в решетку, замещая Ca, участвовать в образовании других фаз [16,64-66]. Подобным же образом и, как правило, неоднозначно ведут себя и другие примесные ионы в биоapatите кости [4,9,21,30]. По данным электронного парамагнитного резонанса [30], основная часть микроэлементов костей и зубов, в виде таких ионов, как Mn^{2+} , Cr^{3+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , локализована в карбонатных примесных фазах [4,30,67-69], находящихся на поверхности кристаллов. Близкий по химическим свойствам с Ca Sr конкурирует с ним за места в решетке апатита [4,70].

Исследования примесных элементов в биоapatите затруднены из-за того, что апатит является основной, но не единственной составляющей биоминералов живых тканей. При выяснении структурной и функциональной роли, например, Na, Mg и K, в минерале костной ткани большее значение имеет определение их ионного окружения и преимущественной локализации. В понятии «определение локализации» следует различать как локализацию на микронном уровне, так и локализацию на нанометровом уровне. В первом случае понимается возможность определения распределения макроэлементов в элементах ламеллярно-остеонных структур межклеточного матрикса костной ткани, во втором – определение локализации этих элементов относительно наноразмерных кристаллических частиц биоapatита (в объеме – в узлах кристаллической решетки, либо на поверхности – в сорбированном или химически слабосвязанном состоянии).

Актуальность изучения микроэлементов в костной ткани в последнее время обусловлена еще и все более расширяющимся применением в ортопедии и стоматологии эндопротезов и имплантатов на основе металлов и сплавов. Есть данные, свидетельствующие об избытке или недостатке некоторых элементов в костной ткани в местах переломов, костных дефектов, трансплантации, имплантации или эндопротезирования [71-73]. При этом отчетливо наблюдается как проникновение в костную ткань продуктов деградации металлического имплантата, так и микроэлементная реакция организма на травму.

Карбонатные замещения в биоapatите. Содержание углерода в минеральной составляющей кальцинируемых тканей живых организмов (костей, зубов) чрезвычайно весомо и превышает только элементами, принадлежащими собственно апатиту. Безусловно, за этим стоит важное функциональное назначение этого элемента в апатитах биологических тканей. Присутствие углерода в биоминералах не ограничено только функциями регулирования растворимости и ингибирования роста кристаллов, а по всей очевидности многофункционально и тесно связано с важнейшими биохимическими и физиологическими процессами [4,33]. Подтверждением этого является разнообразие вариантов позиционирования углеродсодержащих ионов и молекул в биогенных и синтетических апатитах [11,74], а также способность их к взаимным миграциям и трансформациям [4,69].

Многочисленные работы [14,23,68,69,74] связаны с температурным поведением карбонатных апатитов биогенного и синтетического происхождения, поскольку, как ожидается, более точная модель минерала костей и зубов могла бы быть получена экстраполяцией из нагретых (отожженных) образцов, в которых стимулируются кристаллический рост и превращения карбонатов [23,68,69,75]. Для этих целей использовались несколько инструментальных методов, из которых наиболее часто: рентгеновская дифракция, инфракрасная спектроскопия, электронный парамагнитный резонанс и температурно-программированная десорбционная массовая спектрометрия.

Замещения в решетке апатита карбонатными ионами (CO_3^{2-}) фосфатных (PO_4^{3-}) или гидроксильных (OH^-) ионов приводит к соответствующим изменениям параметров кристаллической решетки [1,4,69], которые могут служить критериями оценки концентрации и локализации CO_3^{2-} , если имеет место лишь один тип замещения и нет других причин изменения структурных параметров. Эти обстоятельства препятствуют однозначному толкованию результатов структурного анализа при комбинированных замещениях в карбонатных апатитах. Количественные определения карбонатных ионов в фосфатной позиции (В-тип замещения) или в гидроксильной позиции (А-тип замещения) анионной подрешетки апатита возможны и наиболее широко реализуемы с использованием инфракрасной спектроскопии [4,11,23]. Более того, этот метод позволяет определять содержание карбонатных ионов и на поверхности кристаллов апатита [11,36,76,77] в так называемом неапатитном окружении [22,77]. Некоторая ограниченность метода инфракрасной спектроскопии в исследованиях карбонатсодержащих апатитов состоит в затрудненной регистрации молекулы CO_2 , являющейся очень важной формой нахождения углерода в кристаллах апатита и их окружении. При этом молекулы CO_2 есть предцентрами наиболее интенсивных сигналов электронного парамагнитного резонанса от углеродсодержащих радикалов карбонатных апатитов [69]. Поскольку молекулы CO_2 , локализованные на поверхности наночастиц, играют особо важную роль в функционировании высокоминерализованных биологических тканей, то необходимость их исследования очевидна. Кроме того, метод электронного парамагнитного резонанса позволяет регистрировать следовые количества неапатитных карбонатсодержащих фаз в минеральной компоненте тканей костей и зубов, а именно: кальцита CaCO_3 , доломита $(\text{Mg,Ca})\text{CO}_3$ и магнезита MgCO_3 [30,67]. Рентгеноструктурный анализ и инфракрасная спектроскопия этих микропримесей не обнаруживают. Вместе с тем серьезными недостатками метода электронного парамагнитного резонанса есть, во-первых, необходимость процедуры перевода предцентров в парамагнитное состояние и, во-вторых, отсутствие строгой количественной зависимости между отношением интенсивностей сигналов от разных парамагнитных радикалов и отношением концентраций соответствующих предцентров. Сигналы от разных парамагнитных центров частично перекрываются. Все это создает значительные трудности при прямом сопоставлении данных.

Необходимо отметить, что карбонатные замещения в структуре биогенных апатитов являются основными источниками дефектности решетки, определяемой рентгенографически [11,68,78]; в то время как для синтетических апатитов с одним типом замещения (А или В) присутствие карбонатов приводит лишь к изменениям параметров решетки, но не к возникновению микродеформаций [4,11,69].

Детальное изучение углеродсодержащих ионов и молекул в биогенных и синтетических апатитах с использованием комплексных взаимодополняющих подходов требует особой тщательности при сопоставлении результатов, полученных разными методами.

4 ОСТЕОТРОПНЫЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ

Применение, физико-механические и химические свойства. Ежегодно десятки тысяч имплантов и эндопротезов из различных органических и неорганических материалов, таких как металлы, керамика и полимеры, помещаются в человеческое тело [71,72]. Все они могут быть разделены на две большие группы по принципу биосовместимости (способности живых организмов принимать чужеродные вещества без отторжения): 1) биоинертные и 2) биоактивные, или остеокондуктивные (в идеале – остеоиндуктивные). К последним можно отнести два вида кальций-фосфатных материалов: гидроксиапатит и β -трикальций фосфат, признанных как остеотропные и получивших широкое распространение в ортопедии и стоматологии [4,7]. Биоматериалы на основе гидроксиапатита привлекательны благодаря отсутствию местной и общей токсичной реакции, способности связываться непосредственно с костью, постепенно биодеградируя [7,11]. Однако до настоящего времени остаются спорными вопросы о том, должны ли имплантироваться в костные дефекты чистый гидроксиапатит, чистый трикальцийфосфат или композиты на их основе; необходимо ли создавать дефектность в структуре гидроксиапатита, и какую; необходимо ли вводить примеси, и какие именно; нужно ли вводить карбонатные ионы в структуру апатита, какова их роль в процессе репарации костной ткани; какие необходимы дисперсность порошка и структура пор в гранулах и керамике в каждом конкретном клиническом случае; какая должна быть степень кристалличности, какие должны быть сроки резорбции имплантируемого материала и др. [7,71,74]. Кроме того, до сих пор неясен механизм резорбции и замещения керамики костной тканью.

На сегодня имплантаты, изготовленные из чистых фосфатов кальция, ограничено применяют в медицине: во-первых, они слишком хрупкие, а во-вторых, из них трудно изготовить изделия заданной формы. Поскольку кости и дентин имеют пористую структуру и содержат органическую фазу, улучшающую их механические свойства, идеальный костный имплантат тоже должен содержать органическую фазу и быть пористым, чтобы в него могли прорасти мягкие ткани живого организма.

Если пойти по пути, проложенному природой, то можно изготовить органоминеральный композит, состоящий из фосфатов кальция и какого-либо биологически совместимого или хотя бы инертного полимера. Простейший способ приготовления – добавление порошкообразного фосфата кальция в раствор или расплав полимера и формирование изделий при застывании. Такие композиты уже существуют, и их пытаются использовать для изготовления небольших костей.

Поскольку неорганический компонент тканей скелета человека и млекопитающих состоит из специфического биогенного апатита, очевидно, что с точки зрения биосовместимости искусственные заменители костей и зубов, изготовленные на основе биоапатита, должны быть оптимальными. Перспективным биоматериалом для заполнения костных дефектов является термообработанный биоапатит [63-65]. В клинической практике уже применяются материалы, получаемые из отожженной кости, например, Endobon[®], Cerabone[®], PerGen P-15[®] фирмы Merck, Darmstadt, Германия [79,80].

Для исправления мелких дефектов крупных костей (заполнения трещин либо удаленных небольших фрагментов) используют вязкие суспензии фосфатов кальция в водном растворе какого-либо биологически совместимого полимера (например, крахмала). Такие суспензии можно неинвазивно вводить в места костных дефектов, и тогда костные клетки используют их как строительный материал, чтобы построить новую кость [3,5,71]. Особую категорию представляют самозатвердевающие цементы,

сделанные из порошков двух различных фосфатов кальция. Подбирают пару: кислый фосфат кальция (например, CaHPO_4) и щелочной фосфат кальция (например, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ или просто гидроксид или карбонат кальция), тщательно смешивают в необходимых пропорциях и добавляют либо воду, либо разбавленный водный раствор фосфорной кислоты. В результате протекающих химических реакций цемент затвердевает и образуется апатит. Этот способ хорош тем, что таким цементом легко заполнить костные дефекты, имеющие самую замысловатую геометрическую форму [3].

Из фосфатов кальция можно также приготовить пористые имплантаты. Например, окунуть обычную губку в водную суспензию фосфатов кальция, содержащую добавки, которые способствуют прилипанию, а затем прокалить ее при температуре около 1200°C : губка и все органические добавки сгорят и останется "голый скелет" из фосфатов кальция, который покрывают слоем биополимера. Преимущества таких материалов очевидны: хирург может просто отрезать (отпилить) кусок необходимого размера и формы от большого куска пористой керамики, не опасаясь его разрушения.

Состав, структура и субструктура. С точки зрения химического состава используемые на практике кальций-фосфатные биоматериалы, как правило, представляют собой смесь гидроксиапатита и трикальцийфосфата и характеризуются отношением Ca/P , лежащим в пределах от 1,67 до 1,5 [4,22,74]. Возможно присутствие следовых количеств некоторых металлических элементов, хотя существующие международные стандарты ограничивают допустимое содержание ряда токсичных элементов (Pb , Hg , Cd и As).

Основной способ получения – синтез или химическое осаждение с последующим старением осадка на воздухе. Химическое модифицирование осуществляется путем введения добавок в процессе синтеза или изменения исходных реагентов. Наиболее распространены следующие добавки – Mg , Na , Ag , Al , Ti , CO_3 .

По структурным характеристикам наиболее применяемые в настоящее время кальций-фосфатные биоматериалы содержат две фазы – гидроксиапатит и β -трикальцийфосфат (иногда и/или α -трикальцийфосфат, еще реже – октакальций фосфат). По данным морфологических исследований это полидисперсные порошки или спеченные в плотные блоки агломераты различной степени пористости [5-7,74]. Микро-, макропористость и другие физико-механические характеристики определяются условиями синтеза и последующей обработки. Как правило, кристаллы синтетического гидроксиапатита имеют стержневидную или пластинчатую форму и вытянуты вдоль c -оси, которая является направлением преимущественного роста. Размеры кристаллов гидроксиапатита в зависимости от состава, условий синтеза и последующей обработки могут колебаться от нескольких нанометров до нескольких микрометров, что зачастую значительно больше в сравнении с минералом кости.

Множество работ посвящено изменениям структуры, субструктуры и морфологии кристаллов синтетического апатита под воздействием температурной обработки, поскольку именно эти характеристики являются определяющими для формирования необходимых свойств у ортопедических материалов [6,17,74,81-83]. К настоящему времени уже детально изучено влияние температуры на структурно-фазовый состав, размеры зерен, плотность и другие физико-механические характеристики апатитных биоматериалов [5,81,83,84]. Имеющиеся литературные данные не всегда согласуются, поскольку и особенности фазового распада, и физико-химические параметры апатита сильно зависят от его примесного состава, условий синтеза и последующей обработки.

Очевидно, что для дальнейшего развития технологий остеотропных кальций-фосфатных материалов необходимо наиболее полно сформулировать научно обоснованные требования к их морфологии, субструктурным параметрам, дефектности кристаллического строения. Этому должно способствовать детальное исследование ультраструктурной организации биоапатита.

ВЫВОДЫ

Основой кристаллической фазы костной ткани, зубов и многих патологических образований (например, почечных камней) является минерал группы апатита, т.н. биогенный апатит. Структура биоапатита способна к широким вариациям ионных замещений, что обеспечивает изменчивость биохимических и физических свойств. Кристаллы биоапатита характеризуются уникальной формой, чрезвычайно малыми размерами, неапатитным поверхностным окружением, преимущественной ориентировкой, структурированностью и упорядоченностью пространственного размещения в органическом матриксе, находятся в тесном механическом и физико-химическом взаимодействии с ним. В силу этого кристаллы биоапатита необходимо рассматривать в совокупности с органическим матриксом соответствующих биологических тканей. Межклеточный костный матрикс имеет сложную многоуровневую организацию с неравномерным распределением микро- и макроэлементов в морфологических фрагментах микронного масштаба. Поэтому для углубления представлений о функциональных особенностях биоминерала кальцинируемых тканей чрезвычайно актуально локальное определение как примесных элементов, так и соотношения Са/Р с указанием ультраструктурных и морфологических деталей анализируемых точек, методами электронного или ионного зондирования.

Биоматериалы на основе синтетического гидроксиапатита, применяемые для заполнения костных дефектов и в качестве покрытий металлических ортопедических имплантатов, являются химическими и кристаллохимическими аналогами костного минерала. Особенности кристаллической структуры (например, дефектность) и морфологии, физико-химические и физико-механические свойства таких материалов определяются технологией получения. В настоящее время в клинических и предклинических исследованиях выясняется оптимальность использования тех или иных разновидностей биоматериала при широком спектре потребностей. Фундаментальным, не решенным до настоящего времени вопросом остается механизм биосовместимости живой ткани и имплантируемого материала. Несомненно, одним из ключевых моментов в решении этого вопроса может быть сравнительное исследование структурных и субструктурных особенностей минерала кости и имплантата как в исходном состоянии, так и в процессе интеграции.

Автор благодарен профессору Д. Эллиотт (London) и профессору Дж. Ракован (Oxford) за присланные материалы, а также кандидату физико-математических наук С.А. Аксенову (Tempe, USA) за постоянную поддержку и помощь в поиске литературы.

SUMMARY

The overview describes calcium apatites mainly as compositions which model the mineral part of skeleton tissues (bone and teeth) and as compositions which can be used as a basis for creating substituting biomaterials. Not only characteristics of structure and composition but also microstructural and morphological features of apatite crystals of biogenic and synthetic origin are considered. The analysis and comparison of the numerous literary data and results of own researches are directed on the further development of technologies of creation of modern biomaterials.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каназава Т. Неорганические фосфатные материалы / Пер. с англ. под ред. акад. А.П.Шпака и В.Л. Карбовского.-К.: Наукова думка, 1998.- 297с.
2. Шпак А.П., Карбовский В.Л., Трачевский В.В. и др. Диагностика апатитоподобных структур на основе щелочноземельных металлов // *Металлофиз. новейшие технол.*- 2003.- Т.25.- №10.- С. 1279-1301.
3. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates // *J. Mater. Sci.*- 2007.- V.42.- P. 1061-1095.
4. Elliott J.C. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates / *Studies in Inorganic Chemistry 18.*-Amsterdam: Elsevier, 1994.- 389p.
5. Suchanek W. and Yoshimura M. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants // *J. Mater. Res.*- 1998.- V. 13.- № 1.- P. 94-117.
6. Zyman Z., Ivanov I., Glushko V. et al. Preparation and properties of inhomogeneous hydroxyapatite ceramics // *J. Biomed. Mater. Res.*- 1999.- V. 46.- P. 135-140.
7. Gross K.A., Berndt C.C. Biomedical Application of Apatites. In Kohn M.J., Rakovan J., Hughes J.M. (eds) *Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Series: Reviews in mineralogy and geochemistry, volume 48.* - Mineralogical Society of America, Washington, DC, 2002.- P. 631-672.
8. White T.J. and ZhiLi D. Structural derivation and crystal chemistry of apatites // *Acta Crystallographica.*- 2003.- B.59.- P. 1-16.
9. Pan Y. and Fleet M.E. Compositions of the Apatite-Group Minerals: Substituting Mechanisms and Controlling Factors. In Kohn M.J., Rakovan J., Hughes J.M. (eds) *Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Series: Reviews in mineralogy and geochemistry, volume 48.* - Mineralogical Society of America, Washington, DC, 2002.- P. 13-50.
10. Hughes J.M. and Rakovan J. The Crystal Structure of Apatite, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F},\text{OH},\text{Cl})$. In Kohn M.J., Rakovan J., Hughes J.M. (eds) *Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Series: Reviews in mineralogy and geochemistry, volume 48.* - Mineralogical Society of America, Washington, DC, 2002.- P. 1-12.
11. Elliott J.C. Calcium Phosphate Biominerals. In Kohn M.J., Rakovan J., Hughes J.M. (eds) *Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Series: Reviews in mineralogy and geochemistry, volume 48.* - Mineralogical Society of America, Washington, DC, 2002.- P. 427-454.
12. Lagier R., Baud C.-A. Magnesium Whitlockite, a Calcium Phosphate Crystal of Special Interest in Pathology // *Pathology Research and Practice.*- 2003.- V. 199.- P. 329-335.
13. Morgan H., Wilson R.M., Elliott J.C. et al. Preparation and characterization of monoclinic hydroxyapatite and its precipitated carbonate apatite intermediate // *Biomaterials.*- 2000.- V. 21.- P. 617-627.
14. Ivanova T.I., Frank-Kamenetskaya O.V., Kol'tsov A.B. et al. Crystal Structure of Calcium-Deficient Carbonated Hydroxyapatite. Thermal Decomposition // *J. Solid State Chem.*- 2001.- V. 160.- P. 340-349.
15. Kay M.I., Young R.A., and Posner A.S. Crystal structure of hydroxyapatite // *Nature.*- 1964.- V. 204.- P. 1050-1052.
16. Featherstone J.D.B., Mayer I., Driessens F.C.M. et al. Synthetic apatites containing Na, Mg, and CO_3 and their comparison with tooth enamel mineral // *Calcif Tissue Int.*- 1983.- V. 35.- P. 169-171.
17. Bigi A., Falini G., Foresti E. et al. Magnesium influence on hydroxyapatite crystallization // *J. Inorganic Biochemistry.*- 1993.- V. 49.- P. 69-78.
18. Feki H.E., Savariault J.M., Salah A.B. et al. Sodium and carbonate distribution in substituted calcium hydroxyapatite // *Solid State Sciences.*- 2000.- V. 2.- P. 577-586.
19. Betts F., Blumenthal N.C., Posner A.S. Bone mineralization // *J. Crystal Growth.*- 1981.- V. 53.- P. 63-73.
20. Suvorova E.I., Petrenko P.P., Buffat P.A. Scanning and Transmission Electron Microscopy for Evaluation of Order/Disorder in Bone Structure // *Scanning.*- 2007.- V. 29.- P. 162-170.
21. Ньюмен У., Ньюмен М. Минеральный обмен кости / Пер. с англ. под ред. проф. Н.И.Демина.-М.: Иностранная литература, 1961.- 270с.
22. Rey C. Calcium phosphate biomaterials and bone mineral. Differences in composition, structures and properties // *Biomaterials.*- 1990.- V. 11.- P. 13-15.
23. Legros R., Balmain N., Bonel G. Structure and Composition of the Mineral Phase of Periosteal Bone // *J. Chem Res (S).*- 1986.- P. 8-9.
24. Wilson R.M., Elliott J.C. and Dowker S.E.P. Rietveld refinement of the crystallographic structure of human dental enamel apatites // *American Mineralogist.*-1999.-V.84.-P. 1406-1414.
25. Baig A.A., Fox J.L., Young R.A. et al. Relationships Among Carbonated Apatite Solubility, Crystallite Size, and Microstrain Parameters // *Calcif Tissue Int.*- 1999.- V. 64.-P. 437-449.
26. Rey C., Miquel J.L., Facchini L. et al. Hydroxyl groups in bone mineral // *Bone.*- 1995.- V. 16.- P. 583-586.
27. Loong C.-K., Rey C., Kuhn L.T. et al. Evidence of Hydroxyl-Ion Deficiency in Bone Apatites: An Inelastic Neutron-Scattering Study // *Bone.*- 2000.- V. 26.- P. 599-602.
28. Pasteris J.D., Wopenka B., Freeman J.J. et al. Lack of OH in nanocrystalline apatite as a function of degree of atomic order: implication for bone and biomaterials // *Biomaterials.*- 2004.- V. 25.- P. 229-238.

29. Grynblas M.D., Bonar L.C. and Glimcher M.J. Failure to detect an amorphous calcium-phosphate solid phase in bone mineral: a radial distribution function study // *Calcif Tissue Int.*- 1984.- V.36.- P. 291-301.
30. Brik A.B., Ulyanchich N.V., Kenner G.H. et al. EPR of the impurity crystal phases in biominerals and their synthetic analogues // *Минералогический журнал.*- 2001.- Т. 23.- №1.- С. 23-37.
31. Брик А.Б., Атаманенко О.Н., Калиниченко А.М. Разработка новых подходов к изучению механизмов минерализации костной ткани на основе методов радиоспектроскопии // *Ортопед. травматол.*- 2000.- №2.- С. 28-31.
32. Брик А.Б., Шпак А.П., Карбовский В.Л. и др. ЭПР наноразмерных частиц в биогенных и синтетических карбонатсодержащих апатитах // *Минералогический журнал.*- 2005.- Т. 27.- № 1.- С. 5-26.
33. Wopenka B., Pasteris J.D. A mineralogical perspective on the apatite in bone // *Material science and engineering.*- 2005.- V. C 25.- P. 131-143.
34. Boskey A.L. Bone mineral crystal size // *Osteoporos Int.*- 2003.- V.14 (Suppl 5).- S.16- 21.
35. Dorzhkin S.V. A hierarchical structure for apatite crystals // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*- 2007.- V. 18.- P. 363-366.
36. Boskey A.L. Variations in bone mineral properties with age and disease // *J.Musculoskel Neuron Interact.*- 2002.- V. 2(6).- P. 532-534.
37. Landis W.J. The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix // *Bone.*- 1995.- V.16.- P. 533-544.
38. Glimcher M.J. Bone: Nature of the Calcium Phosphate Crystals and Cellular, Structural, and Physical Chemical Mechanisms in Their Formation // *Reviews in Mineralogy and Geochemistry.* - Mineralogical Society of America, 2006. -V.64. - P. 223-282.
39. Kazanci M., Fratzl P., Klaushofer K. et al. Complementary Information on In Vitro Conversion of Amorphous (Precursor) Calcium Phosphate to Hydroxyapatite from Raman Microspectroscopy and Wide-Angle X-Ray Scattering // *Calcif Tissue Int.*- 2006.- V.79.- P. 354-359.
40. Kim H.M., Rey C., Glimcher M.J. Isolation of Calcium-Phosphate Crystals of Bone by Non-Aqueous Methods at Low Temperature // *J.Bone Miner. Res.*- 1995.- V.10.- P. 1589-1601.
41. Eppell S.J., Tong W., Katz J.L. et al. Shape and size of isolated bone mineralites measured using atomic force microscopy // *J.Orthop.Res.*-2001.-V.19.-P.1027-1034.
42. Handschin R.G. and Stern W.B. X-Ray Diffraction Studies on the Lattice Perfection of Human Bone Apatite (Crista Iliaca) // *Bone.*- 1995.- V. 16.- P.355S-363S.
43. Rindby A., Voglis P., and Engstrom P. Microdiffraction studies of bone tissues using synchrotron radiation // *Biomaterials.*- 1998.- V. 19.- P. 2083-2090.
44. Danilchenko S.N., Kukhareenko O.G., Moseke C. et al. Determination of the Bone Mineral Crystallite Size and Lattice Strain from Diffraction Line Broadening // *Cryst. Res. Technol.*- 2002.- V. 37, № 11.- P. 1234-1240.
45. Meneghini C., Dalconi M.C., Nuzzo S. et al. Rietveld Refinement on X-Ray Diffraction Patterns of Bioapatite in Human Fetal Bones // *Biophysical Journal.*- 2003.- V. 84.- P. 2021-2029.
46. Гинье А. Рентгенография кристаллов.- М.: Физматгиз, 1961.- 604 с.
47. Иверонова В.И., Ревкевич Г.П. Теория рассеяния рентгеновских лучей.- М.: Издательство МГУ, 1978.- 278 с.
48. Bonar L.C., Roufosse A.H., Sabine W.K. et al. X-ray Diffraction Studies of the Crystallinity of Bone Mineral in Newly Synthesized and Density Fractionated Bone// *Calcif Tissue Int.*- 1983.- V. 35.- P. 202-209.
49. Fisher L.W., Eanes E.D., Denholm L.J. et al. Two bovine models of osteogenesis imperfecta exhibit decreased apatite crystal size// *Calcif Tissue Int.*- 1987.-V.40.-P.282-285.
50. Arsenault A.L. and Grynblas M.D. Crystals in Calcified Epiphyseal Cartilage and Cortical Bone of the Rat // *Calcif Tissue Int.*- 1988.- V. 43.- P. 219-225.
51. Fratzl P., Fratzl-Zelman N., Klaushofer K. et al. Nucleation and Growth of Mineral Crystals in Bone Studied by Small-angle X-ray Scattering // *Calcif Tissue Int.*-1991.-V.48.- P. 407-413.
52. Burnell J.M., Teubner E.J., and Miller A.G. Normal Maturational Changes in Bone Matrix, Mineral, and Crystal Size in the Rat // *Calcif Tissue Int.*- 1980.- V. 31.- P. 13-19.
53. Barry A.B., Baig A.A., Miller S.C. et al. Effect of Age on Rat Bone Solubility and Crystallinity // *Calcif Tissue Int.*- 2002.- V. 71.- P. 167-171.
54. Русаков А.А. Рентгенография металлов.- М.: Атомиздат, 1977.- 480 с.
55. Glimcher M.J., Bonar L.C., Grynblas M.D. et al. Recent studies of bone mineral: is the amorphous calcium phosphate theory valid? // *J.Crystal Growth.*- 1981.- V.53.- P.100-119.
56. Каган А.С., Шишлянникова Л.М., Уникель А.П. Применение тройной свертки в методе аппроксимации формы профилей рентгеновских дифракционных линий // *Заводская лаборатория.*- 1980.- Т. 46, №10.- С. 903-906.
57. Weiner S., Price P.A. Disaggregation of Bone Into Crystals // *Calcif Tissue Int.*- 1986.- V. 39.- P. 365-375.
58. Weiner S. and Wagner H.D. The material bone: Structure-Mechanical Function Relations // *Annu.Rev.Mater.Sci.*- 1998.- V. 28.- P. 271-298.
59. Страйер Л. Биохимия / Пер. с англ. под ред. акад. С.Е.Северина. Том I. - М.: Мир, 1984.- 232с.
60. http://www.rpi.edu/dept/materials/COURSES/NANO/dulgar/nano_index.html

61. Sasaki N., Sudoh Y. X-ray Pole Figure Analysis of Apatite Crystals and Collagen Molecules in Bone // *Calcif Tissue Int.*- 1997.- V. 60.- P. 361–367.
62. Matsushima N., Akiyama M., and Terayama Y. Quantitative Analysis of the Orientation of Mineral in Bone from Small-Angle X-Ray Scattering Patterns // *Jap. J. Applied Physics.*- 1982.- V. 21.- P. 186–189.
63. Walsh W.R., Christiansen D.L. Demineralized bone matrix as a template for mineral-organic composites // *Biomaterials.*- 1995.- V. 16.- P. 1363–1371.
64. Bigi A., Foresti E., Gregorini R. et al. The role of magnesium on the structure of biological apatites // *Calcif Tissue Int.*- 1992.- V.50.- P. 439–444.
65. Данильченко С.Н., Кулик А.Н., Бугай А.Н. и др. Определение содержания и локализации магния в биоапатите кости // *Журнал прикладной спектроскопии.*- 2005.- Т. 72, №6.- С. 821–826.
66. Данильченко С.Н., Кулик А.Н., Павленко П.А. и др. Термоактивируемая диффузия магния из кристаллов биоапатита // *Журнал прикладной спектроскопии.*- 2006.- Т. 73, №3.- С.385–391.
67. Brik A.B., Rosenfeld L.G., Haskell E.H. et al. Formation Mechanisms and Localization Places of CO₂ Radicals in Tooth Enamel // *Минералогический журнал.*- 2000.- Т. 22, №5.- С. 57-67.
68. Danilchenko S.N., Pokrovskiy V.A., Bogatyrov V.M. et al. Carbonate location in bone tissue mineral by X-ray diffraction and temperature-programmed desorption mass spectrometry // *Cryst. Res. Technol.*- 2005.- V. 40.- P. 692–697.
69. Брик А.Б., Данильченко С.Н., Радчук В.В. и др. Термоактивируемые изменения свойств биогенных и синтетических карбонатсодержащих апатитов по данным рентгеновской дифракции и ЭПР // *Минералогический журнал.*- 2007.- Т.29, № 2.- С.32–47.
70. Christoffersen J., Christoffersen M.R., Kolthoff N. et al. Effect of Strontium Ions on Growth and Dissolution of Hydroxyapatite and on Bone Mineral Detection // *Bone.*-1997.- V.20.- P. 47–54.
71. Yaszemski M.J., Payne R.G., Hayes W.C. et al. Evolution of bone transplantation: molecular, cellular and tissue strategies to engineer human bone // *Biomaterials.*- 1996.- V.17.- P. 175–185.
72. Palsgard E., Johansson C., Li G. et al. Bone growth and bone development in the presence of implants or after induced leg-lengthening studied using the Oxford Scanning Proton Microprobe // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B.*- 1997.-V. 130.- P.431-438.
73. Ektessabi A., Shikine S., Kitamura N. et al. Distribution and chemical states of iron and chromium released from orthopedic implants into human tissues // *X-Ray Spectrometry.*- 2000.- V. 30.- P. 44-48.
74. LeGeros R. Z. Properties of Osteoconductive Biomaterials: Calcium Phosphates // *Clinical Orthopaedics and Related Research.*- 2002.- V.395.- P.81-98.
75. Danilchenko S.N., Koropov A.V., Protosenko I.Yu. et al. Thermal behavior of biogenic apatite crystals in bone: an X-ray diffraction study // *Cryst. Res. Technol.*- 2006.- V.41.- P.263–275.
76. Paschalis E.P., DiCarlo E., Betts F. et al. FTIR Microspectroscopic Analysis of Human Osteonal Bone // *Calcif Tissue Int.*- 1996.- V. 59.- P. 480-487.
77. Rey C., Collins B., Goehl T. et al. The Carbonate Environment in Bone Mineral: A Resolution-Enhanced Fourier Transform Infrared Spectroscopy Study // *Calcif Tissue Int.*- 1989.- V.45.- P.157-164.
78. Danilchenko S.N., Moseke C. Sukhodub L.F. et al. X-Ray Diffraction Studies of Bone Apatite under Acid Demineralization // *Cryst. Res. Technol.*- 2004.- V.39, №1.- P. 71-77.
79. Tadic D. and Epple M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone // *Biomaterials.*- 2004.- V. 25.- P. 987–994.
80. Joschek S., Nies B., Krotz R., Göpferich A. Chemical and physicochemical characterization of porous hydroxyapatite ceramics made of natural bone // *Biomaterials.*- 2000.- V.21.- P. 1645–1658.
81. Liao C.J., Lin F.H., Chen K.S. et al. Termal decomposition of hydroxyapatite in air atmosphere // *Biomaterials.*- 1999.- V. 20.- P. 1807–1813.
82. Muralithran G., Ramesh S. The effects of sintering temperature on the properties of hydroxyapatite // *Ceramics Int.*- 2000.- V.26.- P.221–230.
83. Slosarczyk A., Piekarczyk J. Ceramic materials on the basis of hydroxyapatite and tricalcium phosphate // *Ceramics International.*- 1999.- V.25.- P.561-565.
84. Пинчук Н.Д., Иванченко Л.А. Технологические процессы получения кальцийфосфатных биоматериалов // *Порошковая металлургия.*-2003.- №7-8.- С. 36-52.

Данильченко С.Н., кандидат физ.-мат. наук,
старший научный сотрудник ИПФ НАНУ,
старший преподаватель СумГУ, г. Сумы

Поступила в редакцию 12 ноября 2007г.