

Цинк-замещенные структуры гидроксиапатита: моделирование и эксперимент

Быстров В.С.^{1*}, Парамонова Е.В.¹, Филиппов С.В.¹, Авакян Л.А.²,
Чайкина М.В.³, Еремина Н.В.³, Макарова С.В.³, Булина Н.В.³

¹*Институт математических проблем биологии - филиал Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, Пуцино, Россия*

²*Физический факультет, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия*

³*Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия*

Аннотация. Представлены результаты расчетов замещений атомов кальция на цинк в структуре гидроксиапатита методами теории функционала плотности с применением гибридных функционалов в модели суперячейки. Изменение параметров и объема элементарной ячейки, энергетических зон и энергии образования замещений с ростом числа замещений в разных позициях кальция (Ca1 и Ca2) проанализировано в сравнении с экспериментальными данными. Установлено пропорциональное уменьшение параметров и объема ячейки с ростом количества замещений, а также выявлено и более сложное поведение различных параметров ячейки, и нарушения исходной симметрии. Обнаружено, что уровни электронных энергий зависят от концентрации цинка и позиций замещаемых ионов кальция. При этом ширина запрещенной зоны E_g гидроксиапатита испытывает скачок на величину 0.6–0.8 эВ при введении уже одного иона цинка на суперячейку, а затем уменьшается и достигает значений ниже исходной величины E_g на 0.5–0.6 эВ для замещений в позициях Ca1, и даже на 0.8–0.9 эВ для замещений в позициях Ca2. Показано, что энергия замещений имеет сложную зависимость от концентрации заместителя и замена ионов кальция на цинк происходит преимущественно в позиции Ca2 во всем диапазоне концентраций. Проведен анализ изменений межатомных расстояний в процессе релаксации к равновесному состоянию при разных концентрациях цинка. Выявлено образование связи между атомами цинка и близлежащими анионами кислорода, что нарушает исходную симметрию структур гидроксиапатита.

Ключевые слова: гидроксиапатит, замещения, катионы, цинк, моделирование, теория функционала плотности, параметры ячейки, энергии электронных уровней, энергия формирования замещений, ширина запрещенной зоны.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие современной медицины и нанотехнологий требует разработки и применения все новых материалов, с разнообразными функциональными свойствами, крайне важными для самых различных практических применений. Важным и необходимым свойством материалов, применяемых в медицине, является их биосовместимость, когда их введение в организм не вызывает в нем реакции отторжения, а проходит с максимально высокой приживаемостью и хорошо адаптируется организмом. Это важно, например, при создании искусственных сосудов, костных имплантатов и даже целых органов.

* bystrov@impb.ru; vsbys@mail.ru

Одним из таких материалов, применяемых в медицине, является гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, ГАП, англ. HAP) – минеральный компонент костной (до 50 % костной массы) и зубной ткани (до 96 % в эмали) [1]. Основная область применения ГАП – это восстановление костной ткани путем заполнения имеющихся дефектов, создание керамических имплантатов и покрытие металлических имплантатов, что широко используется в ортопедии, травматологии, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии [1–16]. Для ГАП эти области применения уже можно назвать традиционными, но потенциальные сферы применения материалов на его основе гораздо шире. ГАП может быть основой для разных многофункциональных материалов. Так, его можно использовать в процессах катализа [12], фото-катализа [17], фотолюминесценции и хроматографии [4, 6, 18], при очистке сред от вредных примесей, тяжелых металлов и при антимикробной обработке [19], как средство адресной доставки лекарств ГАП-наночастицами [20–22], а также магнитные ГАП-наночастицы с включениями железа [23] могут применяться для магнитно-резонансной томографии [24] и для локальной магнитной гипертермии при лечении раковых опухолей [25].

Костная ткань представляет собой сложную многокомпонентную систему, включающую как коллагеновые волокна, окруженные нанокристаллами гидроксиапатита, так и клетки костной ткани, которые в здоровом организме обеспечивают постоянные процессы регенерации и ремоделирования кости с образованием новой прочной костной матрицы [26]. При разрушении кости восстановление происходит за счет одновременного образования органической основы (коллаген, остеокласты, остеобласты и остециты) и кристаллизации ГАП в виде пластинок или игольчатых нанокристаллов [27–29] (толщиной 2–3 нм и размером ~ 25–45 нм) в промежутках между тропо-коллагеновыми фибриллами, формируя и укрепляя структуру кости [1–5, 8–10, 26–30]. То есть ГАП тут служит важнейшей основой для восстановления всей костной ткани.

Существующее в мире огромное количество травм, переломов и разрушения костей, зубных операций, требуют привлечения большого количества материалов на основе ГАП, создаваемых для этих целей искусственно, которые являясь аналогом, тем не менее отличающихся от биологического ГАП. Биологический костный ГАП имеет в своем составе значительное количество различных примесных ионов (F^- , Cl^- , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} и др.) и ионных групп (CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} и SiO_4^{4-}) [5–8, 11, 31, 32]. Концентрация этих примесей часто не превышает 3–5 %, но все они играют свою роль и определяют важные биологические, механические и оптические свойства биогенного ГАП [8, 11, 26, 28, 32].

Кроме того, применение синтетических материалов ГАП для восстановления костных тканей ограничено из-за различия механических свойств синтетического ГАП и биогенного. Так стойкость к разрушению (K_{Ic}) является решающим свойством материала при разработке надежных имплантатов для нагружаемых костей [32]. Синтетический ГАП оказывается тут достаточно хрупким материалом, значение его K_{Ic} находится в диапазоне 0.5–1 МПа·м^{1/2} [33]. Это заметно ниже, чем у кортикальной кости человека, имеющей K_{Ic} в диапазоне 2–12 МПа·м^{1/2} [33, 34]. В связи с этим костные имплантаты для данного случая изготавливаются из более прочного материала (титан), но на его поверхности создается ГАП покрытие [15], обеспечивающее удовлетворимую адгезию и биосовместимость с формирующейся костной тканью, размножение функционирующих костных клеток на его поверхности [5–7, 13–16, 26].

Кристаллическая структура апатита является довольно гибкой и позволяет формировать множество различных модифицированных составов путем замещения в анионной и катионной подрешетках [8]. Замещения оказывают влияние на механические и физико-химические свойства ГАП, т.к. они влекут за собой изменения

как атомно-молекулярной, так и электронной структуры ГАП [11, 31–34]. Поэтому для достижения желаемых эффектов и лучшей биосовместимости тут важен правильный подбор заместителей.

Анионные замещения разного типа в структуре ГАП исследовались и детально описаны разными авторами [5–8, 35]. В данной работе мы сосредотачиваемся на исследовании катионных замещений, которые в основном происходят при замене ионов кальция на ионы других элементов.

В настоящее время известны разные особенности структуры и свойств, создаваемые при введении в ГАП тех или иных катионов [11]. Но далеко не все еще известно о физических причинах этих особенностей и о возможностях контроля и управления свойствами катионных замещений. Известно, что магний влияет на прочность ГАП [32]. При рассмотрении катионных заместителей магний оказывается одним из важнейших двухвалентных ионов, имеющих в биогенном ГАП [11, 36, 37]. Добавление магния в структуру ГАП-покрытий повышает их биологическую активность; магний поддерживает прочность, сохранность и влияет на процесс ремоделирования костей [38–40].

Марганец является также одним из важнейших микроэлементов для здоровья человека, который присутствует в небольших количествах в минеральной фазе костей [32, 40]. Марганец способствует нормальному росту костей, их метаболизму и ремоделированию. Наличие марганца в структуре ГАП изменяет адгезию костных клеток к материалу имплантата, способствует активизации и пролиферации клеток остеобластов [41–44]. Марганец также влияет на магнитные свойства ГАП-вещества.

Железо придает ГАП важные магнитные свойства: допированный железом ГАП привлек интерес из-за своего внутреннего магнитного поля и магнитных свойств [23–25]. Это перспективный материал для агентов магниторезонансной визуализации, тепловых центров для магнитной гипертермии, противомикробных покрытий и для включения в системы доставки лекарств.

Цинк придает ГАП антибактериальные свойства, улучшает прочность [34, 44, 45]. Цинк является биологически важным элементом, участвующим в метаболических процессах роста костной ткани, и бактерицидным элементом, способствующим предотвращению воспалительных процессов. Также известно об улучшении стойкости к разрушению замещенного ГАП по сравнению с чистым ГАП при легировании его совместно ионами Mg, Zn и Mn [32, 34, 44].

Для медицины также интересно введение в структуру ГАП катионов стронция, меди, кобальта [34] и других катионов.

Введение катионов цинка в ГАП в положение катионов кальция можно реализовать разными методами синтеза [44–52]. Однако, в связи с низкой термической устойчивостью материала [46, 47] детальные исследования его структуры осложнены.

Одним из эффективных способов изучения структурных изменений, внедрений и замещений в ГАП является компьютерное моделирование и вычислительные исследования, особенно с помощью квантово-химических методов и методов теории функционала плотности (ТФП) [13, 17, 23, 53–60]. Проведенные нами моделирование и расчеты структуры и свойств ГАП показали, что многие свойства реальных образцов ГАП определяются наличием различных структурных дефектов в нем [13, 57–60]. Некоторые подобные работы в этом направлении были предприняты и для катионных замещений цинка [53], но этого пока явно недостаточно, поэтому необходимы дальнейшие компьютерные и вычислительные исследования для выяснения влияния такого замещения на структуру и свойства ГАП.

В наших работах была разработана методика двухэтапных ТФП расчетов, позволившая нам получить новые высокоточные результаты. Так, недавно были выполнены расчеты и получены результаты для замещений катионов Ca на катионы Mg [61] и Mn [62]. Эти работы были проведены в сочетании с экспериментальными данными по синтезу

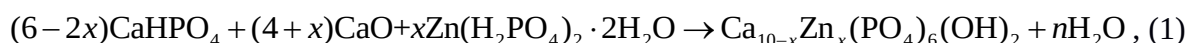
образов с разным количеством катионов заместителей. Полученные результаты, в частности, показали существование немонотонной зависимости энергии формирования замещений от концентрации заместителя [61, 62], причем с различным преимуществом локализации замещений в позициях Ca1 и Ca2 и разным характером поведения для разных катионов. Такие зависимости ранее в работах других авторов не были обнаружены.

В данной работе мы предприняли более подробное изучение влияния замещений ионов кальция ионами цинка на структурные особенности и свойства ГАП высокоточными ТФП методами с гибридными функционалами [62–66], используя программу Quantum ESPRESSO [66] в сочетании с механохимическим синтезом [49–52], аналогично работам по влиянию магния и марганца [61, 62]. Полученные экспериментальные и теоретические данные сравниваются при различных концентрациях катионов цинка.

ОСНОВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, МОДЕЛИ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть: синтез Zn-замещенного ГАП

Синтез образцов Zn-замещенного гидроксиапатита проводился механохимическим способом [46] в планетарной шаровой мельнице АГО-2. Исходными компонентами для синтеза были: CaHPO_4 (степень чистоты «ч», производитель «Вектон»), свежепрокаленный CaO («чда», Вектон) и $\text{Zn}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ («чда», Вектон). Реагенты смешивались в соотношении, удовлетворяющем реакции:



где $x = 0; 0.1; 0.25; 0.5; 0.8; 1.0; 1.5$.

Подробности условий механохимического синтеза приведены в работе [46]. Как показали наши предыдущие исследования [52], вода, выделяющаяся в процессе механохимического синтеза по реакции (1), не только сорбируется частицами формирующейся фазы замещенного апатита, но и внедряется в кристаллическую решетку. Для избежания влияния воды на параметры решетки замещенного апатита синтезированные порошки дополнительно прогревались при температуре 400 °С в течение пяти часов в электрической печи марки ПВК 1.4-8 со скоростью нагрева и охлаждения 10 град./мин. Уточнение параметров элементарной ячейки синтезированных образцов проводили по методу Ритвельда в программе Topas 4.2 из дифрактограмм, полученных на порошковом дифрактометре Bruker D8 Advance в геометрии Брегга-Брентано с $\text{CuK}\alpha$ -излучением.

Вычислительная часть: детали и параметры расчетов

В данной работе был применен разработанный вычислительный подход, который позволяет получать результаты высокой точности, выполняя расчеты ТФП в два этапа. Этот подход был успешно применен в работах [58–62] для ТФП расчетов на ГАП-модели одной элементарной ячейки и суперячейки (рис. 1). Он основан на функционале Perdew, Burke, Ernzerhof (PBE) в приближении обобщенного градиента (GGA) [63] в сочетании с гибридным обменно-корреляционным функционалом Heyd, Scuseria, Ernzerhof (HSE06) [64, 65]. Электронная структура основного состояния была рассчитана с использованием пакета QUANTUM ESPRESSO [66] в рамках подхода ТФП с указанными выше функционалами. Основные состояния описываются с помощью оптимизированных псевдопотенциалов ТФП с сохранением нормы [67, 68]. Пороги кинетической энергии были установлены на уровне 60 и 240 Ry для волновых функций Кона – Шэма и полулокального потенциала. Значение обменного оператора рассчитывалось с отсечкой энергии на уровне 120 Ry. Силы, действующие на атомы,

оценивались на основе рассчитанной электронной структуры основного состояния. Поиск устойчивой атомной конфигурации осуществлялся алгоритмом Бройдена – Флетчера – Гольдфарба – Шанно [69, 70] численной оптимизации полной энергии, которая продолжалась до тех пор, пока любая компонента силы на любом атоме была чем $0.01 \text{ эВ/\text{Å}}$, а разность энергий 10^{-4} эВ .

Основные модели рассчитываемых ГАП-Zn структур

В данной работе мы рассматриваем замещения ионов кальция ионами цинка (Zn/Ca). Для численных исследований была использована суперячейка ГАП $2 \times 2 \times 2$, содержащая 8 элементарных ячеек, что соответствует 352 атомам. В суперячейке содержится 80 атомов Ca, в том числе 32 катиона Ca в позиции Ca1 и 48 катионов Ca в позиции Ca2. Для наглядности модель суперячейки представлена таким образом, чтобы два ОН-канала были в ее центре (рис. 1). Для модели чистого ГАП были использованы следующие параметры ячейки ГАП (для суперячейки в пересчете на одну элементарную ячейку) [58–60]: $a = b = 18.962 \text{ Å} / 2 = 9.481 \text{ Å}$ и $c = 13.717 \text{ Å} / 2 = 6.8585 \text{ Å}$.

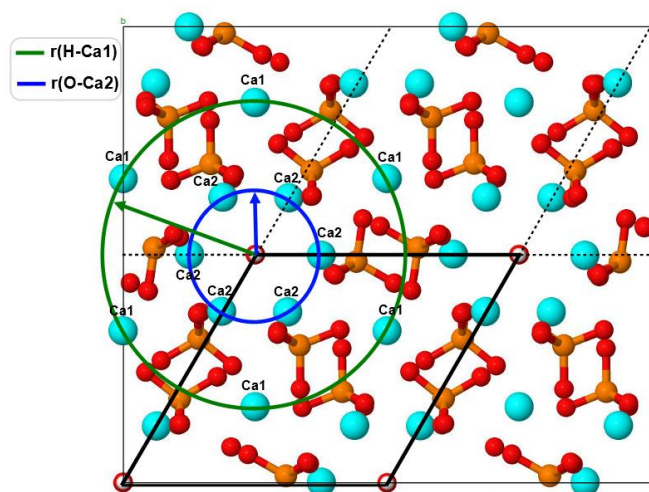


Рис. 1. Модель суперячейки ГАП (352 атома) и ее геометрическая связь с моделью гексагональной элементарной ячейки, содержащей 44 атома (отмечена черными толстыми линиями, черная пунктирная линия показывает ее периодическое повторение), в проекции по оси z . Два типа позиций кальция, Ca1 (зеленая окружность) и Ca2 (синяя окружность), расположены вокруг оси канала ОН-групп. Соответствующие радиусы окружностей – $r(\text{H-Ca1})$ и $r(\text{O-Ca2})$. Обозначения атомов: голубой – Ca, красный – O, коричневый – P, белый – H (заимствовано из [61]).

Степень замещения определялась нами исходя из химической реакции (1) в элементарной ячейке ГАП в следующем виде $\text{Ca}_{10-x}\text{Zn}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Эта общая формула описывает состав ГАП с вводимыми замещениями кальция Ca на Zn и это означает, что при $x = 1$ в элементарной ячейке один атом Ca из 10 имеющихся атомов, замещается атомом Zn. Для суперячейки $2 \times 2 \times 2$, состоящей из восьми элементарных ячеек, эти значения следует умножить на 8, при $x = 1$ произойдет замещение 8 атомов кальция.

Замещенная структура ГАП-Zn моделировалась путем замены ионов атома Ca на ионы Zn в позициях Ca1 и Ca2 в разном их количестве n в суперячейке: $n\text{Zn} / \text{Ca1}$, $n\text{Zn} / \text{Ca2}$, где $n = 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12$. Связь n с концентрацией x для нашей суперячейки: $x = n / 8$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Результаты эксперимента

Рисунок 2 показывает, что в процессе механохимической обработки исходной смеси реагентов при всех концентрациях вводимого цинка сформировалась фаза гидроксиапатита. Все наблюдаемые рефлексы принадлежат фазе гидроксиапатита (карточка 72-1243 порошковой базы данных ICDD PDF-2). Кроме того, видно, что с увеличением концентрации вводимого цинка наблюдается уширение рефлексов, что указывает на уменьшение размера кристаллитов (табл.1).

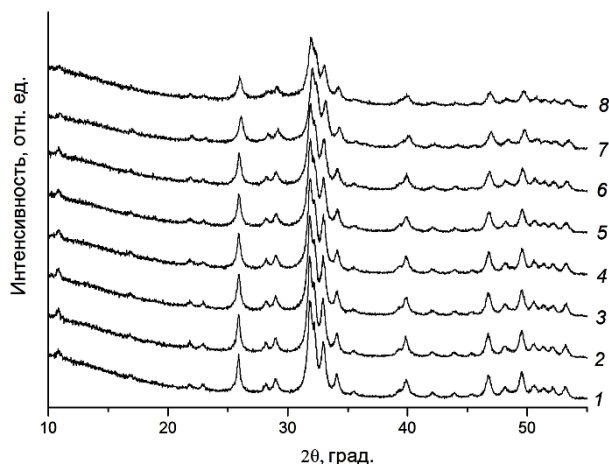


Рис. 2. Дифрактограммы образцов ГАП-Zn, синтезированных с введением разной концентрации цинка: 1 – $x = 0$; 2 – $x = 0.1$; 3 – $x = 0.25$; 4 – $x = 0.5$; 5 – $x = 0.8$; 6 – $x = 1.0$; 7 – $x = 1.5$; 8 – $x = 2.0$.

Таблица 1. Изменение параметров элементарной ячейки и ОКР от концентрации вводимого Zn в образцах после синтеза и прогрева при 400 °C

Образец	Концентрация Zn, x	a, Å	c, Å	V, Å ³	ОКР, нм
После синтеза					
0Zn	0	9.429(2)	6.898(1)	531.2(3)	21(1)
0.1Zn	0.1	9.429(2)	6.894(1)	530.8(2)	21.0(5)
0.25Zn	0.25	9.428(3)	6.892(2)	530.6(3)	20.0(5)
0.5Zn	0.5	9.428(3)	6.890(2)	530.4(4)	19.0(5)
0.8Zn	0.8	9.424(4)	6.884(3)	529.5(4)	18.0(5)
1.0Zn	1.0	9.420(4)	6.877(3)	528.5(5)	17.0(5)
1.5Zn	1.5	9.420(7)	6.870(5)	527.9(9)	13.0(5)
2.0Zn	2.0	9.42(1)	6.857(8)	527.6(9)	13.0(5)
После прогрева при 400 °C					
0Zn	0	9.425(2)	6.887(1)	529.8(2)	25.0(2)
0.1Zn	0.1	9.421(1)	6.886(1)	529.4(2)	22.4(2)
0.25Zn	0.25	9.421(2)	6.885(1)	529.2(2)	21.1(2)
0.5Zn	0.5	9.417(2)	6.883(1)	528.5(2)	20.6(2)
0.8Zn	0.8	9.415(2)	6.881(1)	528.2(2)	19.2(2)
1.0Zn	1.0	9.410(2)	6.876(2)	527.3(3)	19.1(3)
1.5Zn	1.5	9.405(3)	6.872(2)	526.4(3)	17.7(4)
2.0Zn	2.0	9.405(4)	6.866(3)	525.9(4)	16.4(4)

Параметры решетки сформировавшейся фазы ГАП уменьшаются с увеличением концентрации цинка (табл. 1), что согласуется с изменением ионных радиусов при

замещении катионов кальция катионами цинка: радиус иона $r(\text{Ca}^{2+}) \sim 0.99 \text{ \AA} > r(\text{Zn}^{2+}) \sim 0.74 \text{ \AA}$ радиуса иона цинка.

Экспериментальные данные, приведенные в таблице 1, показывают, что после прогрева образцов ГАП-Zn при температуре 400°C параметры элементарной ячейки имеют иные значения по сравнению с исходными образцами сразу после механохимического синтеза. Термообработка сделана для избежания влияния воды на параметры решетки замещенного апатита. После прогрева параметр a , так же как и c , уменьшается, тогда как в исходных образцах (без прогрева) параметр a почти не менялся. Динамика изменений этих параметров также представлена на рисунке 3 в сравнении с результатами значений, полученных при ТФП расчетах, где можно отметить, что происходящие при прогреве изменения параметров дают практически идентичное уменьшение объема элементарной ячейки на $\sim 2 \text{ \AA}$. По данным таблицы 1 также можно сказать, что с увеличением концентрации введенного цинка наблюдается уменьшение размера кристаллитов (ОКР) фазы ГАП-Zn, которое зафиксировано как до, так и после прогрева. Это указывает на то, что вводимые катионы цинка осложняют процесс формирования структуры апатита.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ ТФП РАСЧЕТОВ

2.1. Изменение параметров ячейки

На рисунке 3 представлены результаты расчетов параметров и объема элементарной ячейки ГАП, в которой ионы кальция в позициях Ca1 и Ca2 замещены разным количеством ионов цинка x после релаксации структуры к ее равновесному устойчивому состоянию в процессе проведения ТФП оптимизации. Введение цинка в кристаллическую решетку ГАП приводит к уменьшению параметров элементарной ячейки (рис. 3,а) и сжатию её объема (рис. 3,б), а также возникновению неравенства параметров ячейки a и b . Причем эти различия проявляются по-разному при росте концентрации цинка x в позициях Ca1 и Ca2. Это указывает на потерю симметрии ГАП (группа $R\bar{6}_3$), где $a = b$. Аналогичная ситуация наблюдалась при замене Mg/Ca и Mn/Ca.

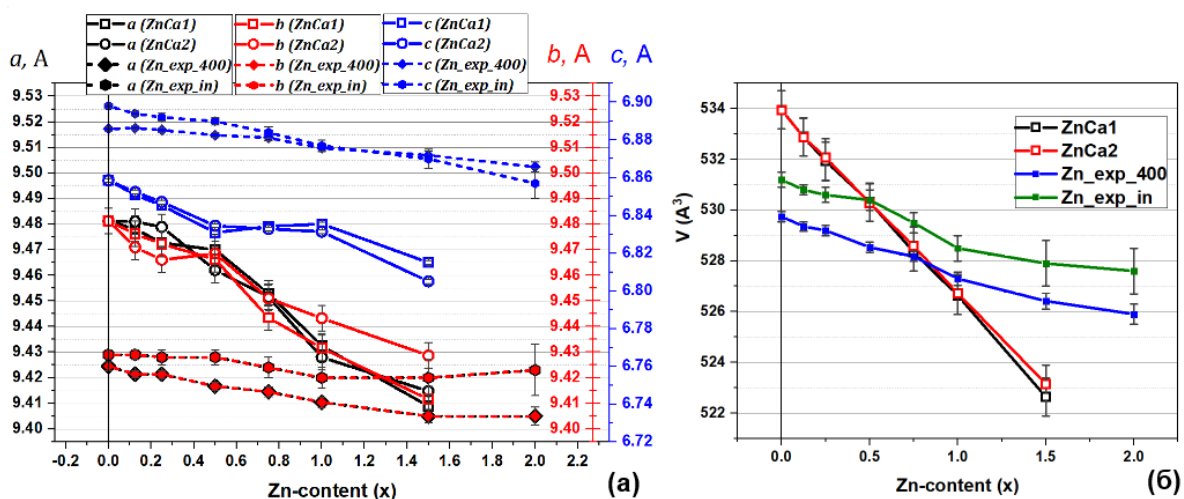


Рис. 3. Изменения параметров (а) и объема (б) элементарной ячейки ГАП при росте концентрации цинка x при замещении Zn/Ca в позициях Ca1 и Ca2 в сравнении с экспериментальными данными (Zn_exp_in – данные для синтезированных образцов; Zn_exp_400 – данные для образцов после прогрева при температуре 400°C).

Экспериментально этот эффект различия параметров a и b обнаружен не был. Такую незначительную разницу в параметрах элементарной ячейки для плохо окристаллизованных образцов экспериментально зарегистрировать невозможно, также, как и уточнить координаты атомов.

Более заметные различия между параметрами a и b наблюдаются при низких концентрациях при значениях $x = 0.1$ и $x = 0.25$ для обеих замен $\text{Zn}/\text{Ca1}$ и $\text{Zn}/\text{Ca2}$ (рис. 3,а). Для обоих значений x $a > b$ (рис. 3,а). В интервале концентраций $1.5 > x > 0.75$ происходит инверсия в изменении поведения параметров – здесь $b > a$. В тоже время изменение параметра c , также уменьшавшегося в начале, в области $1.0 > x > 0.5$ становится почти неизменным, но далее снова уменьшается. Стоит отметить интересный факт, что при таких значительных колебаниях параметров объем ячейки во всем диапазоне x уменьшается линейно, без каких-либо колебаний для обоих типов замен (рис. 3,б). Из этого следует, что равномерное увеличение числа замещенных катионов приводит к разного рода изменениям в положении ионов и ионных групп в решетке апатита при разных концентрациях заместителей. Отметим также, что динамика изменения экспериментальные значения параметров ячейки более схожа с результатами моделирования в случае прогретых образцов, где в кристаллической решетке отсутствуют молекулы воды (рис. 3).

В целом с увеличением числа замещений заметны все большие различия в расстояниях между атомами, сдвиги и нарушения симметрии, особенно более выраженные для случая замещений $\text{Zn}/\text{Ca2}$ (в позиции Ca2) вблизи оси ОН-канала. Наблюдаемые здесь искажения аналогичны замещениям кальция на магний $\text{Mg}/\text{Ca2}$ в ГАП [61]. При этом для случая замещений $\text{Zn}/\text{Ca1}$ характерно развитие более сильных связей с ионами кислорода окружающих групп PO_4 и соответствующее сжатие в этих областях, что также было и в случаях замещений кальция магнием $\text{Mg}/\text{Ca1}$ [61]. Эти процессы изменения геометрии и расстояний между атомами при общем сжатии ячейки ГАП-Zn с увеличением количеств замещений Zn/Ca подробнее анализируются ниже.

2.2. Изменение уровней энергии электронных состояний и ширины запрещенной зоны

Пространственные изменения в структуре элементарных ячеек ГАП-Zn, которые возникают при замещениях Zn/Ca , также приводят к изменению всей электронной зонной структуры: уровней энергии E_{LUMO} и E_{HOMO} (соответствующих дну зоны проводимости E_c и вершине валентной зоны E_v), к изменению ширины запрещенной зоны $E_g = E_c - E_v = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$. Информация о величине E_g имеет решающее значение для понимания полупроводниковых и оптоэлектронных свойств рассматриваемого материала.

На рисунке 4 представлены расчетные зависимости уровней энергии E_{LUMO} и E_{HOMO} , уровней Ферми, а также ширины запрещенной зоны E_g от числа замен Zn/Ca в структуре ГАП в позициях Ca1 и Ca2 . Красная и синяя кривые на рисунках 4,а и 4,б были получены с использованием обменно-корреляционного функционала PBE, который, как и другие локальные и полулокальные функционалы, занижает значения E_g [59]. Гибридные функционалы HSE и HSE0 дают более широкий диапазон уровней энергий (зеленая и фиолетовая линии на рис. 4,а и 4,б) и большую величину E_g (рис. 4,в). При этом происходят довольно заметные изменения E_g с ростом концентрации Zn в позициях Ca1 и Ca2 .

Прежде всего отметим, что введение уже одного иона Zn, замещающего ион Ca в супер-ячейке ГАП, приводит к скачку всех уровней энергии для обоих функционалов и замещений в среднем на 0.9–1.0 эВ. В дальнейшем с ростом концентрации x происходит постепенный рост уровней энергии E_{HOMO} и уменьшение E_{LUMO} , так что в итоге значения E_g (после небольшого скачка вверх на 0.6–0.8 эВ) постепенно уменьшаются и становятся меньше исходных значений для чистого ГАП. Относительные изменения E_g примерно одинаковы при расчетах с применением обоих типов функционалов (рис. 4,в), но в конечном итоге при $x = 1.5$ для замещений $\text{Zn}/\text{Ca1}$ относительные изменения E_g становятся порядка $\Delta E_g = 0.5\text{--}0.6$ эВ, что меньше

изменений E_g при замещениях Zn/Ca2, достигающих величины $\Delta E_g = 0.8\text{--}0.9$ эВ. Таким образом, относительные изменения E_g с увеличением числа n замен $n\text{Zn}/\text{Ca}$ релаксированных ячеек ГАП-Zn с использованием функционалов PBE и HSE, дают примерно одинаковые значения уменьшения E_g с ростом $x = n/8$, но показывают различия в зависимости от позиций ионов Ca, в котором они находятся: замены в позициях Ca1 понижают E_g меньше, чем замены в позициях Ca2, которые более значительно уменьшают E_g .

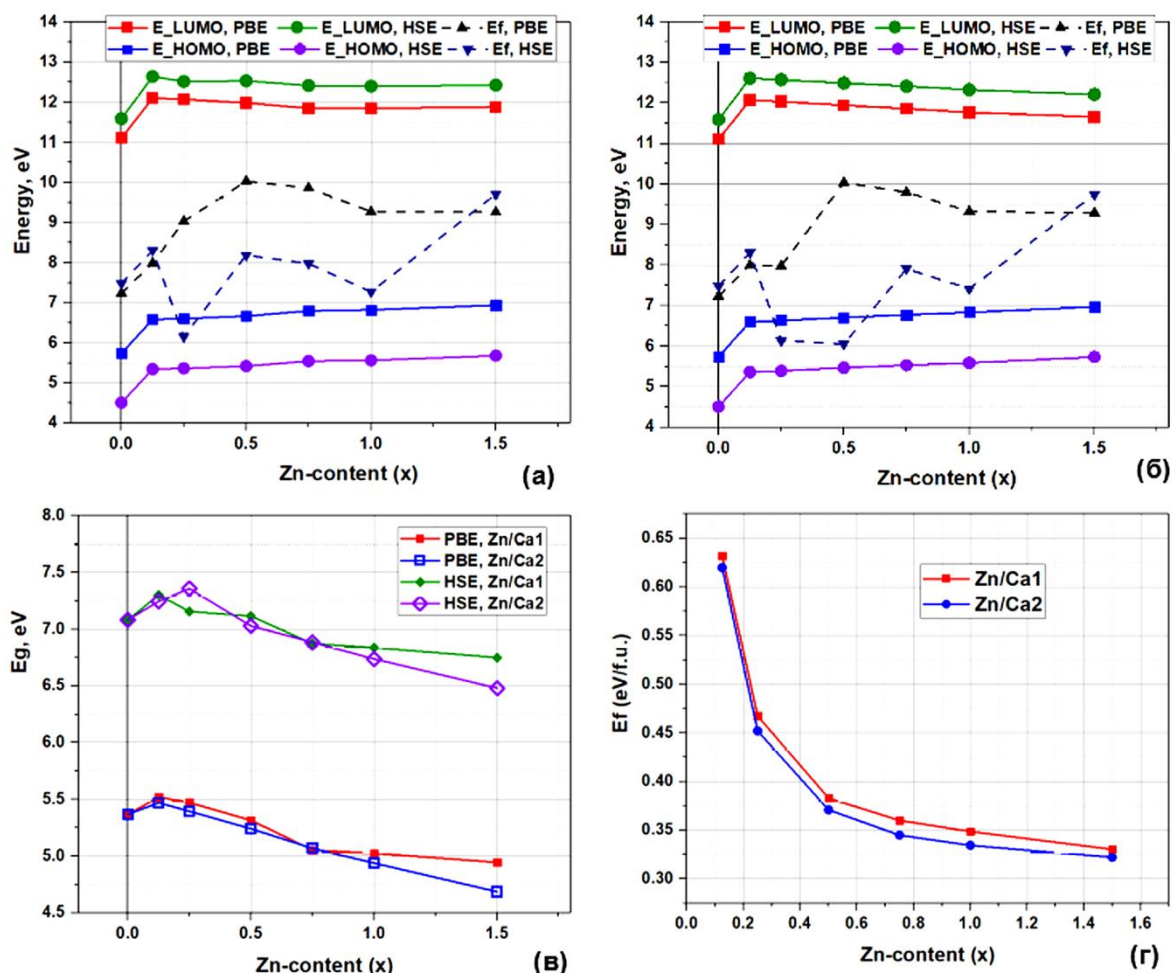


Рис. 4. Влияние степени замещения (x) кальция цинком: на электронные уровни энергии при замещениях в позиции Ca1 (а) и Ca2 (б); на изменение ширины запрещенной зоны E_g (в); на изменение энергии образования E_f (г). Здесь $E_g = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ – ширина запрещенной зоны, E_{LUMO} – энергия нижней незанятой электронами молекулярной орбитали (соответствует E_c – дну зоны проводимости), E_{HOMO} энергия высшей занятой молекулярной орбитали (соответствует E_v – вершине валентной зоны).

2.3. Энергия формирования замещений Zn/Ca

Важным результатом является зависимость энергии формирования замещений в позициях Ca1 и Ca2 от концентрации $x = n/8$, представленная на рисунке 4,г. Расчет энергии образования E_f замещения $n\text{Zn}/\text{Ca}$ для различных значений n количества Zn в позициях Ca1 и Ca2 имеет следующую зависимость, аналогичную [61]:

$$E_f = E_{\text{tot}} - E_{\text{HAP}} - n \cdot [\mu(\text{Zn}) - \mu(\text{Ca})] \quad (2)$$

где E_{HAP} – полная энергия незамещенного ГАП, взятая для суперячейки $2 \times 2 \times 2 = 8$, E_{tot} – полная энергия ГАП-Zn, рассчитанная после релаксации суперячейки с

заданным числом замен n атомов Ca на атомы Zn (для различных выбранных позиций атомов Ca, $n\text{Zn}/\text{Ca}1$ и $n\text{Zn}/\text{Ca}2$); $\mu(\text{Zn})$ и $\mu(\text{Ca})$ – химические потенциалы ионов Zn и Ca рассчитанные для стандартных фаз цинка и кальция соответственно. Их значения: $\mu(\text{Zn}) = -5446.9534$ эВ и $\mu(\text{Ca}) = -1003.756$ эВ, а разница: $[\mu(\text{Zn}) - \mu(\text{Ca})] = -4443.19716$ эВ. Используя разницу рассчитанных значений $E_{\text{tot}} - E_{\text{HAP}}$ в формуле (1) для каждого n , получаем зависимость $E_f(n)$.

Для анализа и сравнения с литературными данными энергия образования E_f приведена к одной формульной единице (ф.е.) ГАП-Zn. Используемая модель суперячейки $2 \times 2 \times 2$ содержит восемь элементарных ячеек ГАП, каждая из которых включает две ф.е. Для получения значения энергии E_f для первой ф.е. необходимо разделить полученную в ТФП расчетах энергию $E_f(n)$ для суперячейки на количество всех ф.е., равного 16. На рисунке 4,г и в таблице 2 показано такое расчетное поведение E_f (приведенное на 1 ф.е.) в зависимости от концентрации x в разных позициях замещения. Эта зависимость демонстрирует неоднозначное изменение E_f при различных позициях замен. Однако, практически здесь везде значения энергий $E_f(\text{Ca}1) > E_f(\text{Ca}2)$. Величина разницы энергий тут незначительна и не превышает ~ 0.015 эВ. Но тем не менее, замещение Ca на Zn должно происходить в ГАП-Zn преимущественно выгоднее в позиции Ca2.

Полученные значения энергий образования E_f замещений Zn/Ca количественно примерно соответствуют данным для замещений Mn/Ca и Mg/Ca [61, 62]. Однако, непосредственно для замещений Zn/Ca нам пока не известны литературные данные по этим значениям, так же как и характер изменения этих энергий с ростом количества x при замещениях цинка в позициях Ca1 и Ca2, поэтому эти данные представляют значительный интерес.

Таблица 2. Значения энергии формирования замещений Zn/Ca в позициях Ca1 и Ca2 в зависимости от содержания ионов цинка в элементарной ячейке ГАП (в расчете на 1 ф.е.)

Содержание Zn		Энергия формирования замещений E_f , эВ/ф.е.	
n	x	$n\text{Zn}/\text{Ca}1$	$n\text{Zn}/\text{Ca}2$
0	0	0	0
1	0.125	0.6318	0.6198
2	0.25	0.4675	0.4520
4	0.5	0.3829	0.3710
6	0.75	0.3601	0.3450
8	1.0	0.3487	0.3344
12	1.5	0.3304	0.3222

Структурные изменения в ГАП-Zn и изменение расстояний между атомами

В целом с ростом концентрации вводимого цинка $x(\text{Zn})$ проявляются все более заметные различия в расстояниях между атомами кристаллической структуры ГАП-Zn для замещений цинка в разных позициях кальция. Появляются сдвиги разных групп атомов и нарушения симметрии всей структуры ГАП, особенно более выраженные для случая замещения в позициях Ca2 вблизи оси ОН-канала (рис. 5 и рис. 6). Наблюдаемые искажения аналогичны тем, которые происходят при замене кальция на магний Mg/Ca2 и на марганец Mn/Ca2 [61, 62]. При этом случай замещения Zn/Ca1 характеризуется развитием более прочных связей с ионами кислорода окружающих групп PO_4 и соответствующим более существенным сжатием в этих областях. Все эти характерные эффекты были отмечены ранее и при замене кальция на магний и марганец в ГАП. На рисунках 5 и 6 показаны наиболее характерные изменения

структур и расстояний для случаев замещений восьми и двенадцать катионов кальция в суперячейке ГАП. Наблюдаются как изменения расстояний от замещенных ионов Zn в позициях Ca1 до окружающих ионов кислорода групп PO_4 и увеличения количества ионных связей, так и сдвиги групп OH, благодаря захвату ионами цинка ионов кислорода от OH-групп, что и приводит к нарушению аксиальной симметрии OH-канала и всей структуры ГАП.

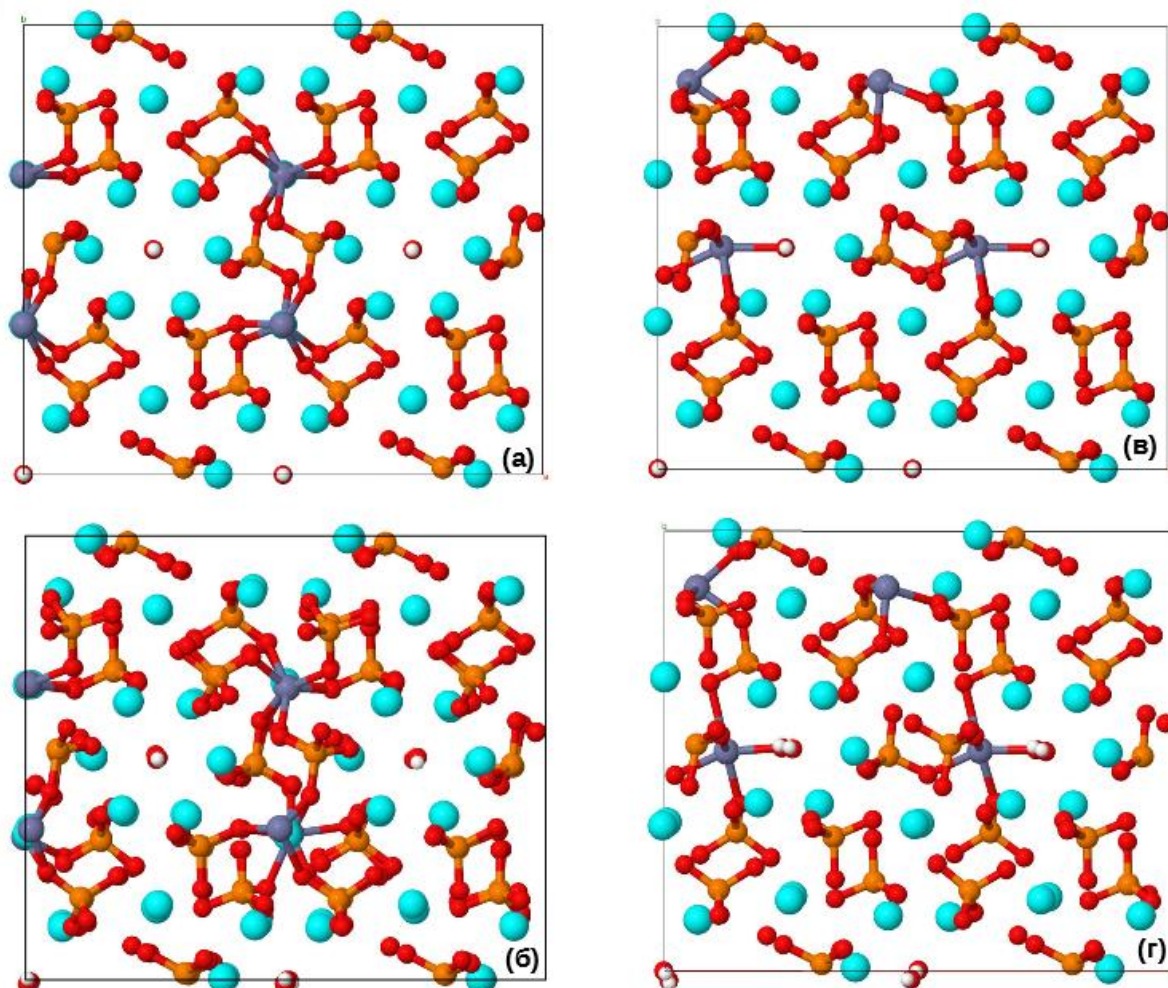


Рис. 5. Изменения в решетке ГАП при постепенной релаксации атомов в вычислительном процессе ТФП-оптимизации при замене 8 катионов цинка в позиции Ca1 (а, б) и Ca2 (в, г) ($\chi = 1$).

При большем количестве замещений ($12\text{Zn}/\text{Ca1}$ и $12\text{Zn}/\text{Ca2}$) происходит еще большее насыщение связей и сужение расстояний вокруг замещений в позициях Ca1, а также и значительное асимметричное смещение OH групп от оси канала при замещениях в позициях Ca2. Отметим, что аналогичные результаты были нами получены и при выполнении ТФП расчетов для катионных замещений в ГАП на магний и марганец. Таким образом эти структурные изменения характерны для всего ряда катионов Mg, Mn, Zn, они имеют идентичный характер.

Выполненные ТФП расчеты предоставляют большие файлы количественных данных, содержащих детальную информацию об изменениях координат всех атомов исследуемой структуры в процессе релаксации при выполнении алгоритма итерационного метода численной оптимизации полной энергии. Детальный анализ этой информации представляет собой трудоемкую задачу. Однако, эту информации можно извлечь, используя методы визуально-дифференциального анализа (ВДА) наноструктур – в особенности, имеющих цилиндрическую симметрию. Построение таких структур

(карт) выполняется путём проецирования 3D-моделей атомно-молекулярных структур, которое показывает взаимное расположение атомов [71]. С помощью такого ВДА подхода можно провести анализ динамики изменений минимального и максимального расстояний из массива расстояний от каждого атома (кроме атомов ОН-групп выбранного канала) элементарной ячейки ГАП до оси ОН-канала.

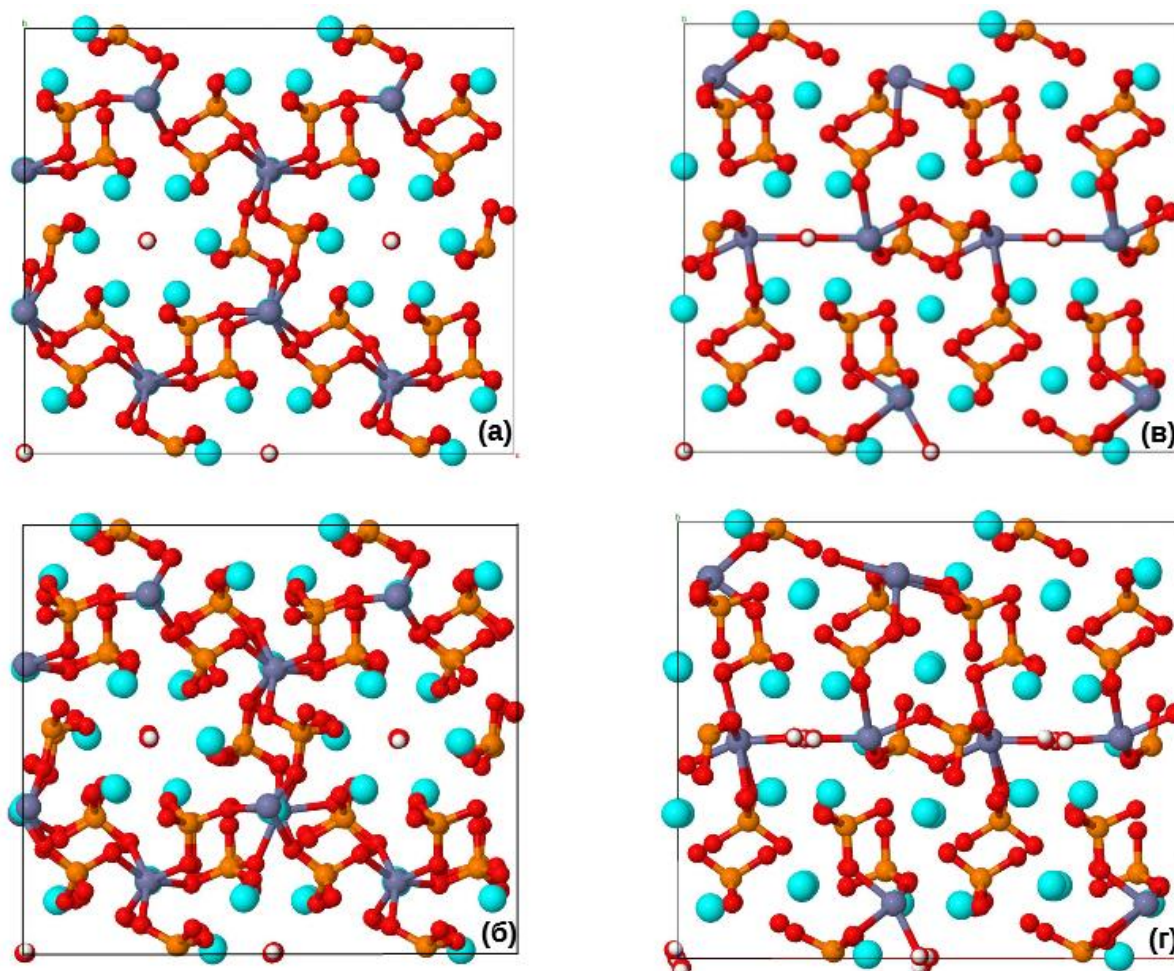


Рис. 6. Изменения в решетке ГАП при постепенной релаксации атомов в вычислительном процессе ТФП-оптимизации кристаллической решетки ГАП на примере расчетного случая для замены 12 катионов кальция в позиции Ca1 (а, б) и Ca2 (в, г) ($x = 1.5$).

Анализ расстояний между атомами в структуре ГАП при замещении Zn/Ca (в том числе, и других катионов Mg, Mn)

Динамика изменений расстояний (рис. 7) отражает все геометрические сжатия/растяжения элементарной ячейки в горизонтальной плоскости (перпендикулярной оси ОН-канала) в ходе её релаксации при ТФП расчете. Минимальное расстояние отражает радиус ОН-канала ячейки ГАП, максимальное – изменение параметров ячейки. Также важно, что все эти изменения можно проследить и для разных исследованных катионов Mg, Mn, Zn, результаты для которых приведены в работах [61, 62].

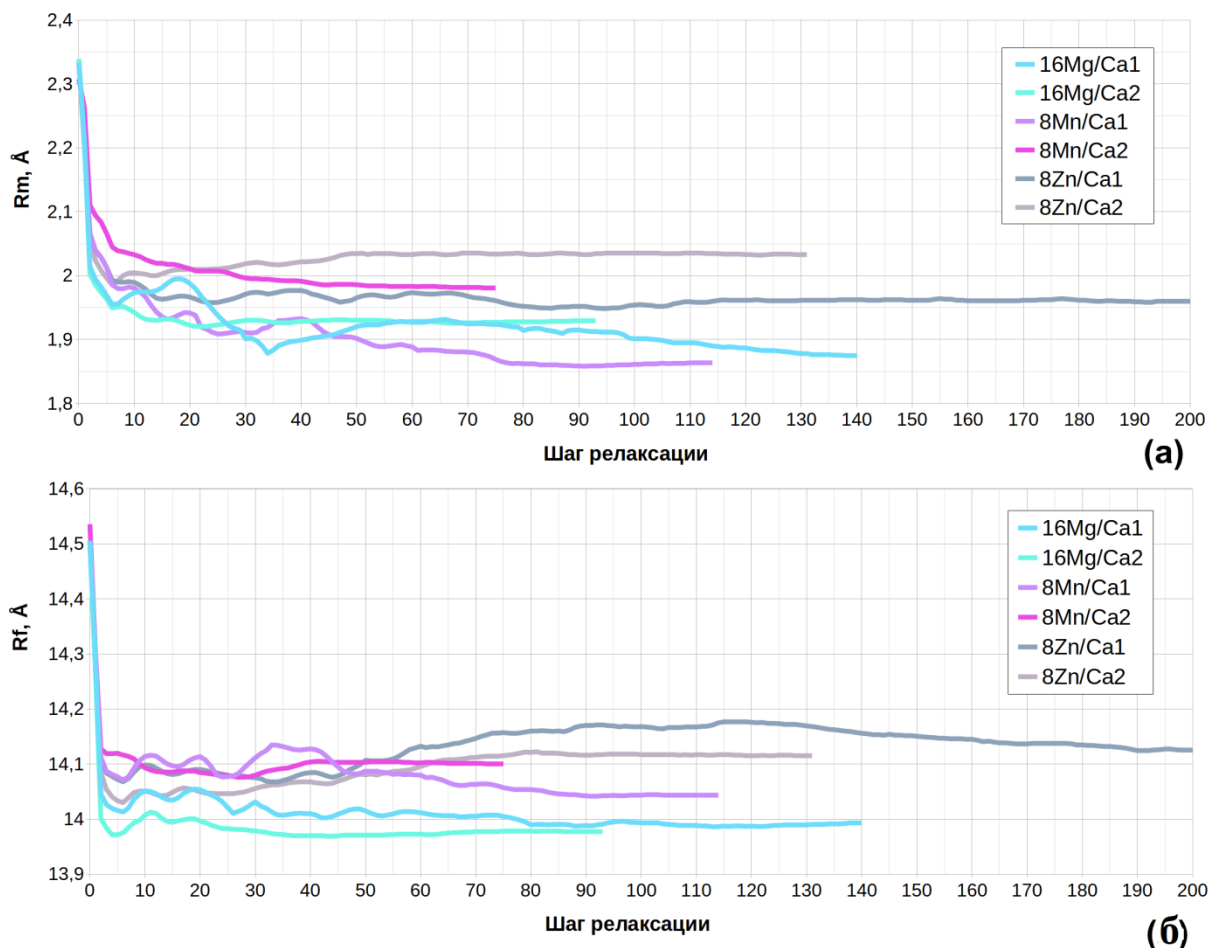


Рис. 7. Динамика изменения минимального (а) и максимального (б) расстояний, указанных выше, в ходе релаксации при ТФП расчете.

Графики на рис.7 демонстрируют ряд закономерностей:

- Релаксация ячейки ГАП с замещёнными ионами в позициях Ca1 всегда занимает больше времени (шагов), нежели у ячейки ГАП с заменой в позициях Ca2, независимо от замещающего катиона – Mg, Mn или Zn. Это выглядит логичным, ибо степеней свободы у атомов в положении Ca1 намного больше.
- Относительно исходной (незамещённой) конфигурации ГАП при любом введении замещений в любое из колец (Ca1 или Ca2), происходит заметное сокращение минимального расстояния, то есть сжатие ОН-канала. Об этом свидетельствует резкий скачок вниз всех кривых буквально на самых первых шагах релаксации.
- Ввод замещений в позицию Ca1 приводит к большему сужению ОН-канала, нежели ввод того же количества замещений в положение Ca2. Это справедливо для всех замещающих ионов – Mg, Mn, Zn. Об этом говорит более низкое расположение финальных точек всех кривых Ca1 относительно парных к ним кривых Ca2.
- Числовые значения (табл. 3) показывают, что в ходе релаксации наименьший диаметр ОН-канала установился у элементарных ячеек, у которых атомы Ca заменены атомами Mn или Mg в позиции Ca1 (строки выделены розовым цветом). В этом случае сокращение диаметра ОН-канала составило 0.94 Å и 0.92 Å соответственно. А вот замещение Ca в большом кольце ионами Zn диаметр ОН-канала уменьшает заметно меньше – на 0.75 Å.

Таблица 3. Числовые значения минимального расстояния (R_m) и округлённые значения минимального диаметра ОН-канала (D_m), а также разница (D_{diff}) в диаметре ОН-канала в сравнении с ячейкой ГАП без замещений

	R_m , Å	D_m , Å	D_{diff} , Å
16Mg/Ca1	1.874297	3.75	0.92
16Mg/Ca2	1.928903	3.86	0.82
8Mn/Ca1	1.863292	3.73	0.94
8Mn/Ca2	1.980726	3.96	0.65
8Zn/Ca1	1.95995	3.92	0.75
8Zn/Ca2	2.03257	4.07	0.60

При замещении атомов Са в позиции Са2, то есть, в ближайшем окружении ОН-канала, можно сделать следующие выводы:

- 16 атомов Mg в «малом кольце» приводят к меньшему, нежели у «большого кольца» (до Са1), но тем не менее, тоже заметному сужению ОН-канала – на 0.82 Å.
- Замена в «малом кольце Са2» восьми атомов Са атомами Mn и Zn сужает ОН-канал гораздо слабее – всего лишь на 0.65 Å и на 0.60 Å соответственно. Иными словами, Zn меньше всего влияет на диаметр ОН-канала.
- Для всех замещающих катионов соблюдается закономерность – замещение Са в позиции Са1 приводит к большему сокращению (сжатию) диаметра ОН-канала, нежели замещение ионов Са в его ближайшем в позиции Са2.

Расстояние до наиболее удалённого от оси ОН-канала атома, отражает геометрические размеры элементарной гексагональной ячейки в горизонтальной (перпендикулярной оси канала) плоскости, в ходе её релаксации посредством ТФП расчетов. Из графика рисунка 7,б видно, что абсолютно у всех вариантов замены ионов, в ходе релаксации посредством ТФП расчетов, расстояние от оси канала до самого удалённого от неё атома сократилось – также, как и расстояние между осью ОН-канала и наиболее близким к оси канала атомом. То есть, уменьшился и размер ячейки, и «диаметр» ОН-канала. По крайней мере в перпендикулярной оси канала плоскости. И это справедливо в отношении абсолютно всех типов замещений – в «большом» и «малом» кольцах Са1 и Са2 соответственно, и для всех рассмотренных ионов (Mg, Mn и Zn).

В отличие от графика изменений минимального расстояния в ходе релаксации (рис. 7,а), на графике сокращения максимального расстояния (рис. 7,б), профиль у всех кривых кроме одной (8Mn/Ca2) очень похож. Кривая релаксации замещения 8Mn/Ca2 заметно выделяется своей монотонностью. И этот же вариант замены восемью ионами Mn в «малом кольце ОН-канала» выделяется наименьшим сжатием элементарной гексагональной ячейки и наименьшим сокращением диаметра канала.

Из графика на рисунке 7,б можно отметить, что величины конечного сокращения «внешнего радиуса» R_f элементарной ячейки ГАП выстроились по типу замещающих ионов, вне зависимости от местоположения их замещения (Са1 или Са2). Таким образом, наименьшее сокращение R_f вызывает цинк, следом идет марганец. Наибольшее сокращение элементарной гексагональной ячейки ГАП дают ионы магния.

Вышеперечисленные закономерности хорошо прослеживаются на гистограмме рисунка 8,а, отображающей изменение минимального и максимального расстояний в сравнении с незамещённой конформацией элементарной гексагональной ячейки ГАП. Стоит отметить, что полученная динамика изменения расстояний не согласуется с изменением ионных радиусов заместителей: $R(\text{Ca}^{2+}) > R(\text{Mn}^{2+}) > R(\text{Zn}^{2+}) > R(\text{Mg}^{2+})$.

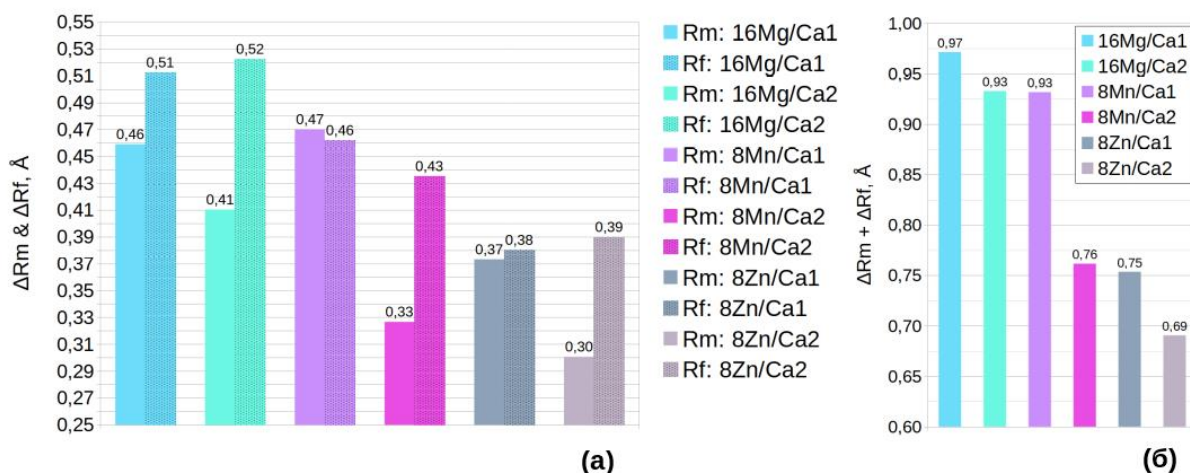


Рис. 8. Сравнительное изменение минимального (ΔR_m) и максимального (ΔR_f) радиусов ОН-канала и ячейки ГАП с замещёнными ионами относительно незамещённого ГАП (а) и суммарное сокращение размеров ячейки (б). Данные этой гистограммы отражают «подвижности» структуры ГАП при замещении в ней ионов кальция в позициях Ca1 и Ca2.

При замещении 16 ионов Са ионами Mg наблюдается следующая картина:

- Замещение в позиции Ca1 приводит к заметному уменьшению размера ячейки (на ~ 0.51 Å) и сравнительно большому уменьшению радиуса ОН-канала (на ~ 0.46 Å).
- Замещение в позиции Ca2 приводит к наибольшему уменьшению размера ячейки (на ~ 0.52 Å) и немного меньшему, но всё ещё заметному уменьшению радиуса ОН-канала (на ~ 0.41 Å).

При замещении восьми ионов Са ионами Mn наблюдаются заметно менее однородные изменения в размерах ячейки / канала:

- При замещении в позиции Ca1 уменьшение радиуса ОН-канала и размера ячейки почти одинаково и составляет приблизительно 0.46 и 0.47 Å соответственно.
- Замена в позиции Ca2 ионами Mn демонстрирует одно из самых низких сокращений диаметра ОН-канала (~ 0.33 Å) и при этом, сокращение внешних размеров ячейки составило 0.43 Å.

Замещение восьми ионов Са ионами Zn практически повторяет поведение ГАП-структуры с замещением Mn, только с меньшими значениями радиусов:

- Замена кальция цинком в позиции Ca1 приводит к почти одинаковому сокращению радиусов – «внешнего» (на 0.38 Å) и ОН-канала (на 0.37 Å), что характерно только для цинка.
- Замена в позиции Ca2 ионами Zn демонстрирует минимальное сокращение диаметра ОН-канала (~ 0.3 Å) при сокращении внешних размеров ячейки 0.39 Å.

На рисунке 8, b показаны величины общего сокращения размеров ячейки ГАП, суммирующие для каждого варианта замены катионов как сокращение диаметра канала, так и сокращение размеров ячейки. Из этих данных можно сделать общие выводы по результатам визуально-дифференциального анализа динамики изменений минимального и максимального расстояний из массива расстояний от каждого атома (кроме атомов ОН-групп выбранного канала, как исходной оси отсчета) элементарной ячейки ГАП до оси ОН-канала:

1) К наибольшим изменениям размеров элементарной гексагональной ячейки приводит замещение 16 ионов Са шестнадцатью ионами Mg.

2) Замещающие ионы Mg вызывают заметное изменение геометрии элементарной гексагональной ячейки ГАП, независимо от позиции замещения – Ca1 или Ca2. В случае замены в позиции Ca2 «подвижность структуры» чуть меньше.

3) Замещающие ионы Mn, несмотря на меньшее их количество (восемь), находясь в позиции Ca1, оказывают практически такое же изменение геометрии ячейки, как и вдвое большее (16) число ионов Mg.

4) При замещении ионов Ca ионами Mn, их положение (в позициях Ca1 или Ca2) для геометрии гексагональной ячейки имеет гораздо большее значение, чем у ионов Mg. Ионы Mn в позиции Ca1 изменяют геометрию ячейки заметно больше, чем они это делают в позиции Ca2.

5) Zn и Mn в ГАП ведут себя похоже: в позиции Ca1 синхронно изменяют как размер ячейки, так и радиус ОН-канала; в позиции Ca2 изменяют размер ячейки гораздо сильнее, чем внутренний радиус ОН-канала.

6) Ионы Zn меньше всего изменяют геометрию ячейки ГАП.

7) Все катионы, замещающие ионы Ca в позиции Ca2, вызывают нарушение аксиальной симметрии ОН-канала ГАП, образуя ионную связь с ионами кислорода групп ОН и оттягивая на себя всю группу ОН, искажая линейную структуру ОН-канала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокоточные расчеты методами ТФП с использованием модели суперячейки, выполненные в сочетании с экспериментальными исследованиями замещений Zn/Ca показали, что параметры и объемы элементарной ячейки ГАП постепенно уменьшаются с увеличением числа замен, что согласуется также с литературными данными [50–54]. Однако, полученные данные впервые имеют такой широкий детальный и последовательный охват достаточно большого диапазона изменения концентраций вводимого катиона цинка для замещений Zn/Ca, в том числе и исследования этих замещений Zn/Ca в позициях Ca1 и Ca2. Установлено, что энергии образования замещений имеют сложное поведение, зависящее от положения замещаемого атома Ca: Ca1 или Ca2. Преимущества замены Zn/Ca в положениях Ca1 и Ca2 оказываются разными и зависят от концентрации цинка. Однако, замена катионов кальция на цинк в ГАП имеет в целом преимущество в позиции Ca2.

Важным результатом является установленная сложная зависимость электронных уровней энергии от концентрации цинка. Показано, что ширина запрещенной зоны E_g гидроксиапатита испытывает скачок вверх на величину 0.6–0.8 эВ при введении уже одного иона цинка на суперячейку, а затем уменьшается и достигает значений ниже первоначальной исходной величины E_g на 0.5–0.6 эВ для замещений в позициях Ca1, и становится еще меньше на 0.8–0.9 эВ для замещений в позициях Ca2. Это может существенно изменять фотоэлектронные свойства ГАП-Zn и работу выхода электронов, что влияет также и на поверхностный электрический потенциал такого модифицированного ГАП материала.

Проведен также детальный анализ изменения расстояний между атомами всей ГАП структуры при введении катионных замещений Zn/Ca, а также для Mg/Ca и Mn/Ca. Такой сравнительный анализ, выполненный методами визуально-дифференциального анализа динамики изменений минимального и максимального расстояний для каждого атома ячейки катион-замещенной ГАП структуры относительно оси ОН-канала дал много полезной и новой информации об изменении расстояний в структуре гидроксиапатита при введении катионных замещений в различной концентрации и в разные позиции ионов кальция: Ca1 и Ca2. Это позволит лучше понять физико-химические процессы и динамику катионных замещений в ГАП и затем применить эти новые знания в практическом синтезе. Конечно, это требует еще своего отдельного дополнительного анализа. Полученная информация важна и для последующего анализа механизмов взаимодействия материала ГАП-Zn, и материалов ГАП с замещениями других катионов (Mg, Mn), с живой костной тканью при их использовании в качестве

покрытий костных имплантатов и при других методах костной инженерии в хирургии, стоматологии, и в медицине в целом.

Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 21-12-00251).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Epple M., Ganesan K., Heumann R., Klesing J., Kovtun A., Neumann S., Sokolova V. Application of calcium phosphate nanoparticles in biomedicine. *Journal of Materials Chemistry*. 2010. V. 20. No. 1. P. 18–23. doi: [10.1039/B910885H](https://doi.org/10.1039/B910885H)
2. *Comprehensive Biomaterials II*. 2nd ed. Eds. Ducheyne P., Healy K., Huttmacher D.E., Grainger D.W., Kirkpatrick C.J. Amsterdam: Elsevier, 2017.
3. Duminis T., Shahid S., Hill R.G. Apatite Glass-Ceramics: A Review. *Front. Mater.* 2017. V. 3. Article No. 59. doi: [10.3389/fmats.2016.00059](https://doi.org/10.3389/fmats.2016.00059)
4. Ratner B.D., Hoffman A.S., Schoen F.J., Lemons J.E. *Biomaterials Science*. Oxford: Academic Press, 2013.
5. Баринов С.М., Комлев В.С. *Биокерамика на основе фосфатов кальция*. М.: Наука, 2005. 204 с.
6. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate deposits: Preparation, properties and biomedical applications. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2015. V. 55. P. 272–326. doi: [10.1016/j.msec.2015.05.033](https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.05.033)
7. Ratnayake J.T.B., Mucalo M., Dias G.J. Substituted hydroxyapatites for bone regeneration: A review of current trends. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2017. V. 105. P. 1285–1299. doi: [10.1002/jbm.b.33651](https://doi.org/10.1002/jbm.b.33651)
8. Elliot J.C. *Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates*. Amsterdam: Elsevier, 1994.
9. Kay M.I., Young R.A., Posner A.S. Crystal Structure of Hydroxyapatite. *Nature (London)*. 1964. V. 204. P. 1050–1052. doi: [10.1038/2041050a0](https://doi.org/10.1038/2041050a0)
10. Mucalo M. *Hydroxyapatite (HAp) for Biomedical Applications*. Amsterdam: Elsevier, 2015.
11. Šupova M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review. *Ceram. Int.* 2015. V. 41. P. 9203–9231. doi: [10.1016/j.ceramint.2015.03.316](https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.316)
12. Fihri A., Len C., Varma R.S., Solhy A. Hydroxyapatite: A review of syntheses, structure and applications in heterogeneous catalysis. *Coord. Chem. Rev.* 2017. V. 347. P. 48–76. doi: [10.1016/j.ccr.2017.06.009](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.06.009)
13. Bystrov V.S. Computational Studies of the Hydroxyapatite Nanostructures, Peculiarities and Properties. *Math. Biol. Bioinform.* 2017. V. 12. P. 14–54. doi: [10.17537/2017.12.14](https://doi.org/10.17537/2017.12.14)
14. Bystrov V., Bystrova A., Dekhtyar Y., Khlusov I.A., Pichugin V., Prosolov K., Sharkeev Y. Electrical functionalization and fabrication of nanostructured hydroxyapatite coatings. In: *Bioceramics and Biocomposites: From Research to Clinical Practice*. Ed. A. Julian. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2019. P. 149–190.
15. Leon B., Janson J.A. *Thin Calcium Phosphate Coatings for Medical Implants*. Berlin: Springer, 2009.
16. Baltacis K., Bystrov V., Bystrova A., Dekhtyar Y., Freivalds T., Raines J., Rozenberga K., Sorokins H., Zeidaks M. Physical fundamentals of biomaterials surface electrical functionalization. *Materials*. 2020. V. 13. P. 4575. doi: [10.3390/ma13204575](https://doi.org/10.3390/ma13204575)
17. Bystrov V.S., Piccirillo C., Tobaldi D.M., Castro P.M.L., Coutinho J., Kopyl S., Pullar R.C. Oxygen vacancies, the optical band gap (E_g) and photocatalysis of hydroxyapatite: Comparing modelling with measured data. *Appl. Catal. B Environ.* 2016. V. 196. P. 100–107. doi: [10.1016/j.apcatb.2016.05.014](https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2016.05.014)
18. Figueroa-Rosales E.X., Martínez-Juárez J., García-Díaz E., Hernández-Cruz D., Sabinas-Hernández S.A., Robles-Águila M.J. Photoluminescent Properties of

- Hydroxyapatite and Hydroxyapatite/Multi-Walled Carbon Nanotube Composites. *Crystals*. 2021. V. 11. Article No. 832. doi: [10.3390/cryst11070832](https://doi.org/10.3390/cryst11070832)
19. Oulguidoum A., Bouiahya K., Bouyarmane H., Talbaoui A., Nunzi J.-M., Laghzizil A. Mesoporous nanocrystalline sulfonated hydroxyapatites enhance heavy metal removal and antimicrobial activity. *Sep. Purif. Technol.* 2020. V. 255. Article No. 117777. doi: [10.1016/j.seppur.2020.117777](https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.117777)
 20. Yang P., Yang P., Teng X., Lin J., Huang L. A novel luminescent mesoporous silica/apatite composite for controlled drug release. *J. Mater. Chem.* 2011. V. 21. P. 5505–5510. doi: [10.1039/c0jm03878d](https://doi.org/10.1039/c0jm03878d)
 21. Wen Y., Li J., Lin H., Huang H., Song K., Duan K., Guo T., Weng J. Improvement of Drug-Loading Properties of Hydroxyapatite Particles Using Triethylamine as a Capping Agent: A Novel Approach. *Crystals*. 2021. V. 11. Article No. 703. doi: [10.3390/cryst11060703](https://doi.org/10.3390/cryst11060703)
 22. Degli Esposti L., Carella F., Adamiano A., Tampieri A., Iafisco M. Calcium phosphate-based nanosystems for advanced targeted nanomedicine. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2018. V. 44. P. 1223–1238. doi: [10.1080/03639045.2018.1451879](https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1451879)
 23. Avakyan L., Paramonova E., Bystrov V., Coutinho J., Gomes S., Renaudin G. Iron in Hydroxyapatite: Interstitial or Substitution Sites? *Nanomaterials*. 2021. V. 11. Article No. 2978. doi: [10.3390/nano11112978](https://doi.org/10.3390/nano11112978)
 24. Mondal S., Manivasagan P., Bharathiraja S., Santha Moorthy M., Kim H.H., Seo H., Lee K.D., Oh J. Magnetic hydroxyapatite: A promising multifunctional platform for nanomedicine application. *Int. J. Nanomed.* 2017. V. 12. P. 8389–8410. doi: [10.2147/ijn.s147355](https://doi.org/10.2147/ijn.s147355)
 25. Tampieri A., D'Alessandro T., Sandri M., Sprio S., Landi E., Bertinetti L., Panseri S., Pepponi G., Goettlicher J., Bañobre-López M. et al. Intrinsic magnetism and hyperthermia in bioactive Fe-doped hydroxyapatite. *Acta Biomater.* 2012. V. 8. P. 843–851. doi: [10.1016/j.actbio.2011.09.032](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.09.032)
 26. Currey J.D. *Bones - Structures and Mechanics*. 2nd ed. Princeton: Princeton University Press, 2002.
 27. Crockett J.C., Rogers M.J., Coxon F.P., Hocking L.J., Helfrich M.H. Bone remodelling at a glance. *Journal of Cell Science*. 2011. V. 124. № 7. P. 991–998. doi: [10.1242/jcs.063032](https://doi.org/10.1242/jcs.063032)
 28. Koester K.J., Ager J.W. III, Ritchie R.O. The true toughness of human cortical bone measured with realistically short cracks. *Nat. Mater.* 2008. V. 7. P. 672–677. doi: [10.1038/nmat2221](https://doi.org/10.1038/nmat2221)
 29. Weiner S., Price P.A. Disaggregation of bone into crystals. *Calcif. Tissue Int.* 1986. V. 39. P. 365–375. doi: [10.1007/bf02555173](https://doi.org/10.1007/bf02555173)
 30. Kanzaki N., Onuma K., Ito A., Teraoka K., Tateishi T., Tsutsumi S. Direct growth rate measurement of hydroxyapatite single crystal by moire phase shift interferometry. *J. Phys. Chem. B*. 1998. V. 102. P. 6471–6476. doi: [10.1021/jp981512r](https://doi.org/10.1021/jp981512r)
 31. Hughes J.M., Cameron M., Crowley K.D. Structural variations in natural F, OH, and Cl apatites. *American Mineralogist*. 1989. V. 74. P. 870–876. URL: <http://rruff.geo.arizona.edu/AMS/result.php> (accessed: 07.12.2023).
 32. Tite T., Popa A.-C., Balescu L.M., Bogdan I.M., Pasuk I., Ferreira J.M.F., Stan G.E. Cationic Substitutions in Hydroxyapatite: Current Status of the Derived Biofunctional Effects and Their In Vitro Interrogation Methods. *Materials*. 2018. V. 11. Article No. 2081. doi: [10.3390/ma11112081](https://doi.org/10.3390/ma11112081)
 33. Khanal S.P., Mahfuz H., Rondinone A.J., Leventouri T. Improvement of the fracture toughness of hydroxyapatite (HAp) by incorporation of carboxyl functionalized single walled carbon nanotubes (CfSWCNTs) and nylon. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2016. V. 60. P. 204–210. doi: [10.1016/j.msec.2015.11.030](https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.030)

34. Uysal I., Severcan F., Tezcaner A., Evis Z. Co-doping of hydroxyapatite with zinc and fluoride improves mechanical and biological properties of hydroxyapatite. *Prog. Nat. Sci.* 2014. V. 24. P. 340–349. doi: [10.1016/j.pnsc.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2014.06.004)
35. Чайкина М.В., Булина Н.В., Просанов И.Ю., Ищенко А.В. Анионные замещения в процессе механохимического синтеза гидроксиапатита. *Химия в интересах устойчивого развития*. 2019. V. 27. P. 345–352. doi: [10.15372/KhUR2019144](https://doi.org/10.15372/KhUR2019144)
36. Bigi A., Foresti E., Gregorini R., Ripamonti A., Roveri N., Shah J. The role of magnesium on the structure of biological apatites. *Calcif. Tissue Int.* 1992. V. 50. P. 439–444. doi: [10.1007/BF00296775](https://doi.org/10.1007/BF00296775)
37. Ren F., Leng Y., Xin R., Ge X. Synthesis, Characterization and Ab Initio Simulation of Magnesium-Substituted Hydroxyapatite. *Acta Biomater.* 2010. V. 6. P. 2787–2796. doi: [10.1016/j.actbio.2009.12.044](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.12.044)
38. Mróz W., Budner B., Syroka R., Niedzielski K., Golański G., Ślósarczyk A., Schwarze D., Douglas. T.E. *In vivo* implantation of porous titanium, alloy implants coated with magnesium-doped octacalcium phosphate and hydroxyapatite thin films using pulsed laser deposition. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2015. V. 103. № 1. P. 151–158. doi: [10.1002/jbm.b.33170](https://doi.org/10.1002/jbm.b.33170)
39. Mróz W., Bombalska A., Burdyńska S., Jedyński M., Prokopiuk A., Budner B., Ślósarczyk A., Zima A., Menaszek E., Ścisłowska-Czarnecka A. et al. Structural studies of magnesium doped hydroxyapatite coatings after osteoblast culture. *J. Mol. Struct.* 2010. V. 977. P. 145–152. doi: [10.1016/j.molstruc.2010.05.025](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.05.025)
40. Silva L.M., Tavares D.S., Santos E.A. Isolating the Effects of Mg^{2+} , Mn^{2+} and Sr^{2+} Ions on Osteoblast Behavior from those Caused by Hydroxyapatite Transformation. *Materials Research*. 2020. V. 23. No. 2. Article No. e20200083. doi: [10.1590/1980-5373-MR-2020-0083](https://doi.org/10.1590/1980-5373-MR-2020-0083)
41. Fadeeva I., Kalita V., Komlev D., Radiuk A., Fomin A., Davidova G., Fursova N., Murzakhanov F., Gafurov M., Fosca M., et al. In Vitro Properties of Manganese-Substituted Tricalcium Phosphate Coatings for Titanium Biomedical Implants Deposited by Arc Plasma. *Materials*. 2020. V. 13. Article No. 4411. doi: [10.3390/ma13194411](https://doi.org/10.3390/ma13194411)
42. Фадеева И. В., Фомин А. С., Баринов С. М., и др. Синтез и свойства марганецсодержащих кальцийфосфатных материалов. Неорганические материалы. 2020. Т. 56. № 7. С. 738–745. (Fadeeva I.V., Fomin A.S., Barinov S.M., Davydova G.A., Selezneva I.I., Preobrazhenskii I.I., Rusakov M.K., Fomina A.A., Volchenkova V.A. Synthesis and Properties of Manganese-Containing Calcium Phosphate Materials. *Inorganic Materials*. 2020. V. 56. No. 7. P. 700–706. doi: [10.1134/s0020168520070055](https://doi.org/10.1134/s0020168520070055))
43. Liu H., Cui X., Lu X., Liu X., Zhang L., Chan T.-S. Mechanism of Mn incorporation into hydroxyapatite: Insights from SR-XRD, Raman, XAS, and DFT calculation. *Chem. Geol.* 2021. V. 579. Article No. 120354. doi: [10.1016/j.chemgeo.2021.120354](https://doi.org/10.1016/j.chemgeo.2021.120354)
44. Lala S., Maity T., Singha M., Biswas K., Pradhan S. Effect of doping (Mg, Mn, Zn) on the microstructure and mechanical properties of spark plasma sintered hydroxyapatites synthesized by mechanical alloying. *Ceram. Int.* 2017. V. 43. P. 2389–2397. doi: [10.1016/j.ceramint.2016.11.027](https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.11.027)
45. Фадеева И.В., Бакунова Н.В., Комлев В.С. Цинк- и серебросодержащие гидроксиапатиты: синтез и свойства. *Доклады Академии наук*. 2012. Т. 442. № 6. С. 780–783.
46. Чайкина М.В., Булина Н.В., Просанов И.Ю., Винокурова О.Б., Ищенко А.В. Формирование структуры цинк-замещенного гидроксиапатита в процессе механохимического синтеза. *Неорганические материалы*. 2020. Т. 56. № 4. С. 422–428. doi: [10.31857/S0002337X20040041](https://doi.org/10.31857/S0002337X20040041)

47. Bulina N.V., Vinokurova O.V., Eremina N.V., Prosanov I.Y., Khusnutdinov V.R., Chaikina M.V. Features of solid-phase mechanochemical synthesis of hydroxyapatite doped by copper and zinc ions. *Journal of Solid State Chemistry*. 2021. V. 296. P. 121973. doi: [10.1016/j.jssc.2021.121973](https://doi.org/10.1016/j.jssc.2021.121973)
48. Chaikina M.V., Bulina N.V., Prosanov I.Yu., Vinokurova O.V., Ischenko A.V. Structure formation of zinc-substituted hydroxyapatite during mechanochemical synthesis. *Inorg. Mater.* 2020. V. 56. No. 4. P. 402–408. doi: [10.1134/S0020168520040044](https://doi.org/10.1134/S0020168520040044)
49. Bulina N.V., Chaikina M.V., Andreev A.S., Lapina O.B., Ishchenko A.V., Prosanov I.Yu., Gerasimov K.B., Solovyov L.A. Mechanochemical Synthesis of SiO₄–Substituted Hydroxyapatite, Part II – Reaction Mechanism, Structure, and Substitution Limit. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2014. V. 2014. No. 28. P. 4810–4825. doi: [10.1002/ejic.201402246](https://doi.org/10.1002/ejic.201402246)
50. Bulina N.V., Chaikina M.V., Prosanov I.Y. Mechanochemical Synthesis of Sr-Substituted Hydroxyapatite. *Inorg. Mater.* 2018. V. 54. P. 820–825. doi: [10.1134/S0020168518080034](https://doi.org/10.1134/S0020168518080034)
51. Bulina N.V., Makarova S.V., Prosanov I.Y., Vinokurova O.B., Lyakhov N.Z. Structure and thermal stability of fluorhydroxyapatite and fluorapatite obtained by mechanochemical method. *J. Solid State Chem.* 2020. V. 282. Article No. 121076. doi: [10.1016/j.jssc.2019.121076](https://doi.org/10.1016/j.jssc.2019.121076)
52. Bulina N.V., Makarova S.V., Baev S.G., Matvienko A.A., Gerasimov K.B., Logutenko O.A., Bystrov V.S. A Study of Thermal Stability of Hydroxyapatite. *Minerals*. 2021. V. 11. Article No. 1310. doi: [10.3390/min11121310](https://doi.org/10.3390/min11121310)
53. Aryal S., Matsunaga K., Ching W.Y. *Ab initio* simulation of elastic and mechanical properties of Zn- and Mg-doped hydroxyapatite (HAP). *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2015. V. 47. P. 135–146. doi: [10.1016/j.jmbbm.2015.03.018](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.03.018)
54. Matsunaga K., Kuwabara A. First-principles study of vacancy formation in hydroxyapatite. *Phys. Rev. B*. 2007. V. 75. Article No. 014102. doi: [10.1103/PhysRevB.75.014102](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.75.014102)
55. Slepko A., Demkov A.A. First-principles study of the biomineral hydroxyapatite. *Phys. Rev. B Condens. Matter Mater. Phys.* 2011. V. 84. Article No. 134108. doi: [10.1103/PhysRevB.84.134108](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.84.134108)
56. Sadetskaya A.V., Bobrysheva N.P., Osmolowsky M.G., Osmolovskaya O.M., Voznesenskiy M.A. Correlative experimental and theoretical characterization of transition metal doped hydroxyapatite nanoparticles fabricated by hydrothermal method. *Mater. Charact.* 2021. V. 173. Article No. 110911. doi: [10.1016/j.matchar.2021.110911](https://doi.org/10.1016/j.matchar.2021.110911)
57. Bystrov V.S., Coutinho J., Bystrova A.V., Dekhtyar Y.D., Pullar R.C., Poronin A., Palcevskis E., Dindune A., Alkan B., Durucan C. Computational study of the hydroxyapatite structures, properties and defects. *J. Phys. D Appl. Phys.* 2015. V. 48. P. 195302. doi: [10.1088/0022-3727/48/19/195302](https://doi.org/10.1088/0022-3727/48/19/195302)
58. Bystrov V., Paramonova E., Avakyan L., Coutinho J., Bulina N. Simulation and Computer Study of Structures and Physical Properties of Hydroxyapatite with Various Defects. *Nanomaterials*. 2021. V. 11. Article No. 2752. doi: [10.3390/nano11102752](https://doi.org/10.3390/nano11102752)
59. Avakyan L.A., Paramonova E.V., Coutinho J., Öberg S., Bystrov V.S., Bugaev L.A. Optoelectronics and defect levels in hydroxyapatite by first-principles. *J. Chem. Phys.* 2018. V. 148. Article No 154706. doi: [10.1063/1.5025329](https://doi.org/10.1063/1.5025329)
60. Bystrov V.S., Avakyan L.A., Paramonova E.V., Coutinho J. Sub-Band Gap Absorption Mechanisms Involving Oxygen Vacancies in Hydroxyapatite. *J. Chem. Phys. C*. 2019. V. 123. P. 4856–4865. doi: [10.1021/acs.jpcc.8b11350](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b11350)
61. Bystrov V.S., Paramonova E.V., Avakyan L.A., Eremina N.V., Makarova S.V., Bulina N.V. Effect of Magnesium Substitution on Structural Features and Properties of Hydroxyapatite. *Materials*. 2023. V. 16. Article No. 5945. doi: [10.3390/ma16175945](https://doi.org/10.3390/ma16175945)

62. Быстров В.С., Парамонова Е.В., Быстрова А.В., Авакян Л.А., Макарова С.В., Исаев Д.Д., Булина Н.В. Влияние замещений атомов Са на атомы Sr, Mg, Mn, Fe в структуре гидроксиапатита и изменений электрического поля на его физические свойства, важные для биомедицины. В: *Сборник научных трудов VII съезда биофизиков России*. Т. 1. Краснодар: КубГТУ, 2023. С. 278-279. doi: [10.26297/SbR6.2023.001](https://doi.org/10.26297/SbR6.2023.001)
63. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* 1996. V. 77. P. 3865–3868. doi: [10.1103/PhysRevLett.77.3865](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865)
64. Heyd J., Scuseria G.E., Ernzerhof, M. Hybrid functionals based on a screened Coulomb potential. *J. Chem. Phys.* 2003. V. 118. P. 8207–8215. doi: [10.1063/1.1564060](https://doi.org/10.1063/1.1564060)
65. Krukau A.V., Vydrov O.A., Izmaylov A.F., Scuseria G.E. Influence of the exchange screening parameter on the performance of screened hybrid functionals. *J. Chem. Phys.* 2006. V. 125. Article No. 224106. doi: [10.1063/1.2404663](https://doi.org/10.1063/1.2404663)
66. *Quantum ESPRESSO*. URL: <https://www.quantum-espresso.org/> (accessed: 07.12.2023).
67. Schlipf M., Gygi F. Optimization algorithm for the generation of ONCV pseudopotentials. *Computer Phys. Commun.* 2015. V. 196. 36–44. doi: [10.1016/j.cpc.2015.05.011](https://doi.org/10.1016/j.cpc.2015.05.011)
68. Hamann D.R. Optimized norm-conserving Vanderbilt pseudopotentials. *Phys. Rev.* 2013. V. B88. 085117. doi: [10.1103/PhysRevB.88.085117](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.88.085117)
69. Nocedal J., Wright S.J. *Numerical Optimization*. New York: Springer, 2006.
70. Avriel M. *Nonlinear Programming: Analysis and Methods*. Dover Publishing, 2003.
71. Филиппов С.В., Полозов Р.В., Сивожелезов В.С. *Визуализация пространственных структур (био)макромолекул в виде подобных гипсометрическим карт*: препринт ИПМ им. М.В. Келдыша. Москва: ИПМ им. М.В. Келдыша, 2019. № 61. 14 с. doi: [10.20948/prepr-2019-61](https://doi.org/10.20948/prepr-2019-61)

Рукопись поступила в редакцию 04.12.2023.

Дата опубликования 21.12.2023.

===== MATHEMATICAL MODELING =====

Zinc-Substituted Structures of Hydroxyapatite: Modeling and Experiment

**Bystrov V.S.¹, Paramonova E.V.¹, Filippov S.V.¹, Avakyan L.A.²,
Chaikina M.V.³, Eremina N.V.³, Makarova S.V.³, Bulina N.V.³**

¹*Institute of Mathematical Problems of Biology, Keldysh Institute of Applied Mathematics
RAS, Pushchino, Russia*

²*Faculty of Physics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia*

³*Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, Novosibirsk, Russia*

Abstract. The results of calculations of the substitution of calcium atoms for zinc in the structure of hydroxyapatite using density functional theory methods using hybrid functionals in the supercell model are presented. Changes in the parameters and volume of the unit cell, energy bands and energy of formation of substitutions with increasing number of substitutions in different positions of calcium (Ca1 and Ca2) are analyzed in comparison with experimental data. A proportional decrease

in the parameters and volume of the cell with an increase in the number of substitutions has been established, and a more complex behavior of various cell parameters has been revealed, which is a consequence of the violation of the original symmetry. Electronic energy levels were found to depend on the zinc concentration and the positions of the calcium ions being replaced. In this case, the band gap E_g of hydroxyapatite experiences a jump of 0.6–0.8 eV with the introduction of one zinc ion per supercell, and then decreases and reaches values below the initial E_g value by 0.5–0.6 eV for substitutions in Ca1 positions, and by 0.8–0.9 eV for substitutions in Ca2 positions. It has been shown that the energy of substitution has a complex dependence on the concentration of the substituent and the replacement of calcium ions with zinc occurs predominantly in the Ca2 position over the entire concentration range. An analysis of changes in interatomic distances during the process of relaxation to the equilibrium state at different zinc concentrations was carried out. We revealed formation of bonds between zinc atoms and nearby oxygen anions, which violates the original symmetry of hydroxyapatite structures. The data obtained are important for understanding the structural changes that occur during substitution, as well as for understanding and predicting the properties of synthesized biocompatible materials.

Key words: *hydroxyapatite, substitutions, cations, zinc, modeling, density functional theory, cell parameters, electronic level energies, substitution formation energy, band gap.*