

# Влияние замены ионов кальция на $\text{Fe}^{2+}$ и $\text{Fe}^{3+}$ в гидроксиапатите на плотность и температуру фазового перехода

Лихачев И.В.\*, Быстров В.С.

*Институт математических проблем биологии РАН – филиал Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, Пущино, Россия*

**Аннотация.** В статье обсуждается влияние замены ионов кальция  $\text{Ca}^{2+}$  в определенных позициях гидроксиапатита на ионы железа  $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$ . Показано, как методом моделирования молекулярной динамики с применением косоугольной ячейки в периодических граничных условиях найти плотность гидроксиапатита. Полученные значения плотности хорошо согласуются с известными данными и результатами расчетом методами теории функционала плотности. Также описан процесс выпаривания ионов, плавления и сублимации разных образцов гидроксиапатита. Результаты молекулярно-динамического моделирования показывают заметные различия в температурах структурных перестроек для гидроксиапатита с замещениями ионами  $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$ . Так, образец гидроксиапатита с ионами  $\text{Fe}^{2+}$  испытывает значительные структурные перестройки уже в диапазоне температур 727–827 °С, что согласуется с экспериментальными данными по распаду катион-замещенного гидроксиапатита с ионами железа при температурах около 800 °С.

**Ключевые слова:** метод молекулярной динамики, алгоритм поиска среднеквадратичных отклонений атомов, гидроксиапатит

## 1 ВВЕДЕНИЕ

Гидроксиапатит ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , НАР) является основным минеральным компонентом костной ткани и зубов, что делает его ключевым материалом в биомедицине, стоматологии и тканевой инженерии [1, 2]. Его кристаллическая структура допускает широкие возможности изоморфного замещения ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) на другие металлы (например,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), что позволяет модифицировать физико-химические свойства материала, включая механическую прочность, растворимость и биологическую активность. В частности, замещение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  на ионы железа ( $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ ) представляет значительный интерес, поскольку железо играет важную роль в биологических процессах, таких как минеральный обмен и остеогенез, а также может влиять на термическую стабильность НАР [3, 4]. Понимание того, как именно встраивается железо, необходимо для контролируемого синтеза материалов с заданными свойствами.

Однако, несмотря на активное изучение замещенных форм гидроксиапатита, многие аспекты их поведения при высоких температурах остаются малоисследованными. В частности, недостаточно данных о том, как различные типы замещения влияют на плотность материала, что важно для прогнозирования его механических свойств; на термическую стабильность, включая температуру выпаривания гидроксильных групп ( $\text{OH}^-$ ) и на температуру плавления, которая определяет устойчивость материала при высокотемпературной обработке [5].

---

\* ilya\_lihachev@mail.ru

В данной работе методом молекулярной динамики исследуется влияние замещения ионов  $\text{Ca}^{2+}$  на  $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  в различных кристаллографических позициях на структурные и термические свойства НАР. В частности,

- проведено моделирование в изотермически-изобарическом (NPT) ансамбле для определения равновесной плотности систем с различными замещениями;
- изучено выпаривание гидроксильных групп при линейном нагреве в присутствии воды;
- определены температурные области плавления и сублимации с использованием анализа радиуса инерции и среднеквадратичных отклонений атомов.

Результаты работы позволяют установить взаимосвязь между типом замещения, плотностью материала и его термической устойчивостью, что важно для разработки новых биоматериалов на основе гидроксиапатита, в том числе для применения в регенеративной медицине.

## 2 МЕТОДЫ

### 2.1 Моделирование с целью определения плотности НАР с различными заменами ионов

Для определения плотности гидроксиапатита с различными ионами необходима сплошная среда, в которой присутствует только сам образец кристалла. Образец представляет собой косоугольный параллелепипед. Для моделирования такого образца необходима программа моделирования молекулярной динамики, поддерживающая работу с периодическими граничными условиями в косоугольной расчетной ячейке. Таковой является PUMA-CUDA – программа моделирования молекулярной динамики, основанная на алгоритмах PUMA, поддерживающая многопроцессорные системы и работу по технологии CUDA на графических ускорителях компании NVIDIA.

Для реализации периодических граничных условий в молекулярной динамике используется не только расчетная ячейка в форме прямоугольного параллелепипеда, но также применяется наклонный параллелепипед или косоугольная расчетная ячейка. В отличие от прямоугольного параллелепипеда, каждая грань такого косоугольного параллелепипеда представляет собой параллелограмм. Это позволяет более гибко моделировать системы, где присутствует асимметрия или нетривиальная геометрия, и обеспечивает адекватное представление сложных структур в молекулярной динамике.

Косоугольная расчетная ячейка определяется тремя размерами вдоль осей  $AX$ ,  $AY$  и  $AZ$ , а также котангенсами углов. Во всех экспериментах будем использовать модель гидроксиапатита размером  $4 \times 4 \times 2 = 32$  элементарных ячеек (см. рис. 1), 1408 атомов элементарных кристаллов, линейные размеры:  $AX = 37.4 \text{ \AA}$ ;  $AY = 33.9 \text{ \AA}$ ;  $AZ = 13.87 \text{ \AA}$ . Котангенс угла наклона составит  $\text{ctg } A = -0.577$ .

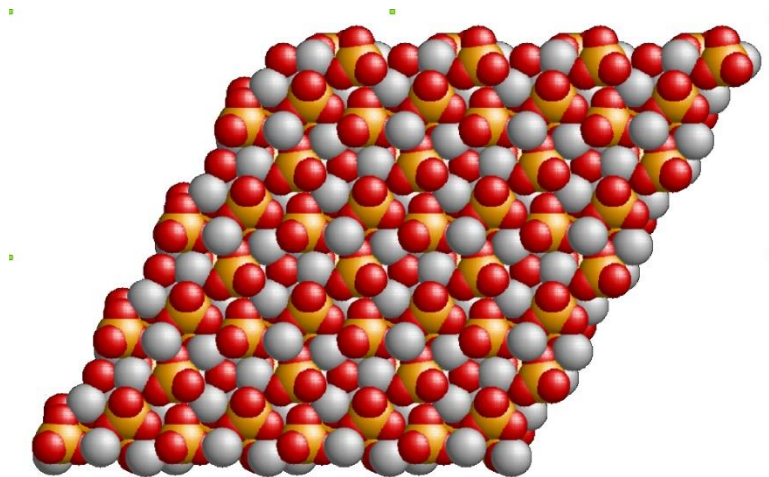


Рис. 1. Модель НАР  $4 \times 4 \times 2$

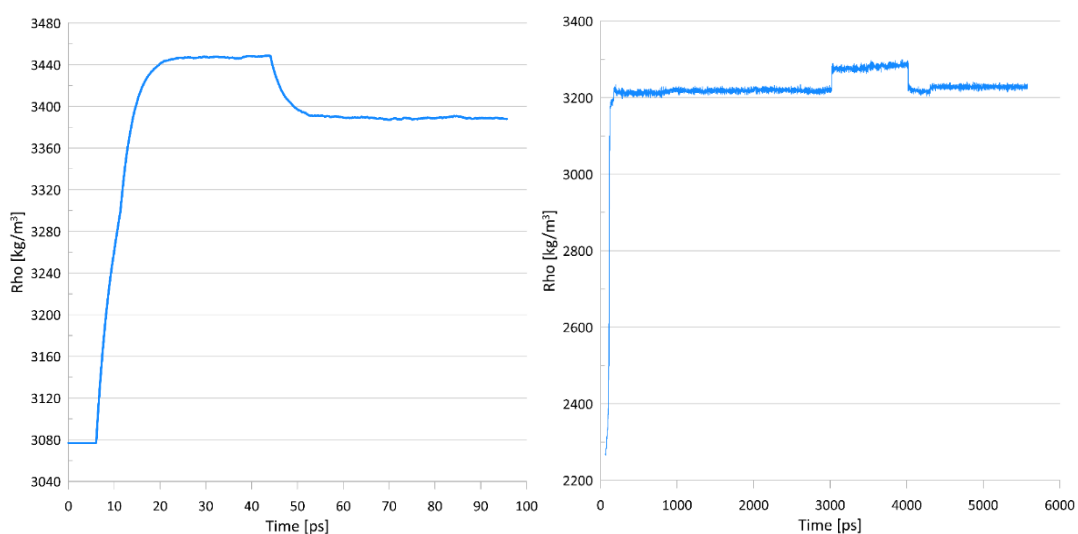
Всего будет 11 систем, отличающихся наличием и типом иона железа, а также его позицией:

- исходная система без замен ионов кальция на ионы железа;
- по 5 систем с ионами  $\text{Fe}^{2+}$  в позициях 1, 2, 3, 4, 22;
- по 5 систем с ионами  $\text{Fe}^{3+}$  в позициях 1, 2, 3, 4, 22.

Согласно [6], атомы железа замещают атомы кальция в кристаллической решётке, а не встраиваются в пустоты или другие позиции. Это замещение уменьшает параметры решётки (она сжимается), так как ионы железа меньше ионов кальция.

Начальный размер расчётной всех образцов составляет размер исходного гидроксиапатита. Для измерения плотности НАР будет проводить моделирование в NPT ансамбле при постоянных значениях температуры  $T = 300$  К и давления  $P = 1$  атм.  $= 10^5$  Па.

Благодаря баростату система будет приходить к указанному давлению, меняя размеры расчетной ячейки. Зная эти размеры, можно вычислить плотность системы. Типичное изменение плотности системы приведено на рисунке 2.



**Рис. 2.** Типичное изменение плотности системы  $\text{Fe}^{2+}$ \_pos2: быстрый метод приведения к квазиравновесному состоянию за 100 пс эксперимента (слева) и более точный метод (справа).

При удачном выборе параметров термостата систему можно привести к квазиравновесному состоянию менее, чем за 100 пс (см. рис. 2, слева).

Для более точного определения плотности вещества проводилось моделирование в NPT-ансамбле в течении 10 нс. Первые 3 нс давление было установлено как 1000 атм., потом кратковременное моделирование при 10000 атм (см. рис. 2, справа). Затем давление было снижено до 1 атм. Плотность системы рассчитывалась как среднее её значение за последние 5 нс. Результаты моделирования гидроксиапатита в NPT-ансамбле с различными ионами вместе с данными расчетов методами теории функционала плотности (DFT-расчетов) приведены в таблице 1.

Согласно данным моделирования, наименьшую плотность имеет образец с ионами кальция, как и образец с  $\text{Fe}^{3+}$  с позиции 22. Наибольшую плотность имеет образец с ионами  $\text{Fe}^{2+}$  в позиции 1 и образец с ионами  $\text{Fe}^{3+}$  в позиции 4.

Согласно [7], плотность гидроксиапатита, основного минерального компонента костей и зубов, составляет примерно  $3\,160$  кг/м<sup>3</sup>. Измеренные значения плотности гидроксиапатита варьируются в диапазоне  $3\,140$ – $3\,210$  кг/м<sup>3</sup>. Для наноразмерного гидроксиапатита плотность может быть около  $3\,050$  кг/м<sup>3</sup>, а для микроразмерного порошка – около  $3\,160$  кг/м<sup>3</sup>. Можно отметить также хорошее согласие результатов расчета плотности НАР методом молекулярного моделирования (МД) с расчетами методами теории функционала плотности [8–10].

**Таблица 1.** Результаты МД-моделирования гидроксипатита с заменами ионов вместе с данными DFT-расчетов

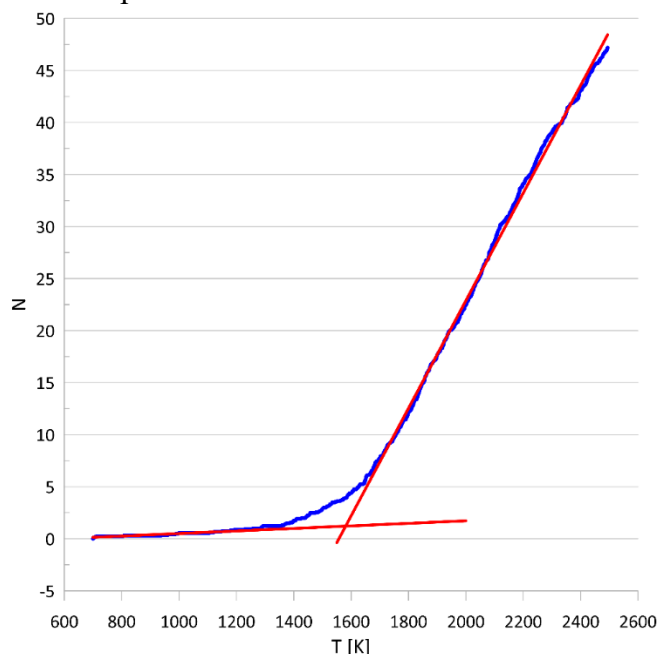
| Выч. эксперимент               | Размеры расчетной ячейки |        |        | Плотность [кг/м <sup>3</sup> ] | Энергия согласно МД-экспериментам [ккал/моль] | Плотность согласно DFT-вычислениям [кг/м <sup>3</sup> ] |
|--------------------------------|--------------------------|--------|--------|--------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                | AX [Å]                   | AY [Å] | AZ [Å] |                                |                                               |                                                         |
| НАР442_Ca <sup>2+</sup>        | 37.49                    | 32.47  | 14.00  | 3 130.21                       | –86 097.22                                    | 3 124.27                                                |
| НАР442_Fe <sup>2+</sup> _pos1  | 40.04                    | 30.90  | 13.76  | 3 182.27                       | –92 930.57                                    | 3 138.65                                                |
| НАР442_Fe <sup>2+</sup> _pos2  | 37.35                    | 32.34  | 13.72  | 3 265.33                       | –93 542.60                                    | 3 136.84                                                |
| НАР442_Fe <sup>2+</sup> _pos22 | 37.38                    | 32.27  | 13.70  | 3 278.48                       | –93 658.28                                    |                                                         |
| НАР442_Fe <sup>2+</sup> _pos3  | 39.76                    | 31.23  | 13.76  | 3 170.38                       | –92 673.06                                    |                                                         |
| НАР442_Fe <sup>2+</sup> _pos4  | 37.28                    | 32.12  | 13.73  | 3 296.94                       | –93 667.88                                    |                                                         |
| НАР442_Fe <sup>3+</sup> _pos1  | 40.22                    | 30.85  | 13.87  | 3 148.11                       | –101 991.33                                   | 3 148.32                                                |
| НАР442_Fe <sup>3+</sup> _pos2  | 35.64                    | 32.19  | 15.47  | 3 052.77                       | –101 471.63                                   | 3 146.63                                                |
| НАР442_Fe <sup>3+</sup> _pos22 | 37.18                    | 32.56  | 13.60  | 3 290.99                       | –103 059.66                                   |                                                         |
| НАР442_Fe <sup>3+</sup> _pos3  | 36.69                    | 30.10  | 16.08  | 3 052.30                       | –101 321.27                                   |                                                         |
| НАР442_Fe <sup>3+</sup> _pos4  | 35.43                    | 34.80  | 13.76  | 3 194.38                       | –101 967.28                                   |                                                         |

Fe<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup> – тип ионов железа; pos1, pos2, ... – позиция заменяемого иона кальция на соответствующий ион железа

## 2.2 Поиск точки выпаривания ионов ОН из НАР с различными заменами ионов

Начальные координаты всех систем были взяты из пункта 2.1. Для наблюдения процесса плавления система должна чувствовать себя довольно свободно. Возьмём систему  $4 \times 4 \times 2$  в прямоугольных периодических граничных условиях с размерами  $AX = 76.487$ ,  $AY = 57.366$ ,  $AZ = 38.244$ , т.е. значительно превышающими размер самого кристалла. В освободившееся пространство добавим 1504 молекулы воды. Как это показано в предыдущей работе [11], явная вода способствует выпариванию ионов ОН.

Полученную систему будем моделировать в NPT-ансамбле с линейным повышением температуры от 700 К со скоростью 0.1 К нс.

**Рис. 3.** Зависимость количества отделяющихся ионов ОН от температуры в образце с Fe<sup>2+</sup>\_pos1

Для каждой системы будем проводить по 16 независимых реализаций, отличающихся только последовательностью датчика случайных чисел, используемого для столкновительного термостата. Таким образом получится всего  $11 \times 16 = 176$  траекторий молекулярной динамики.

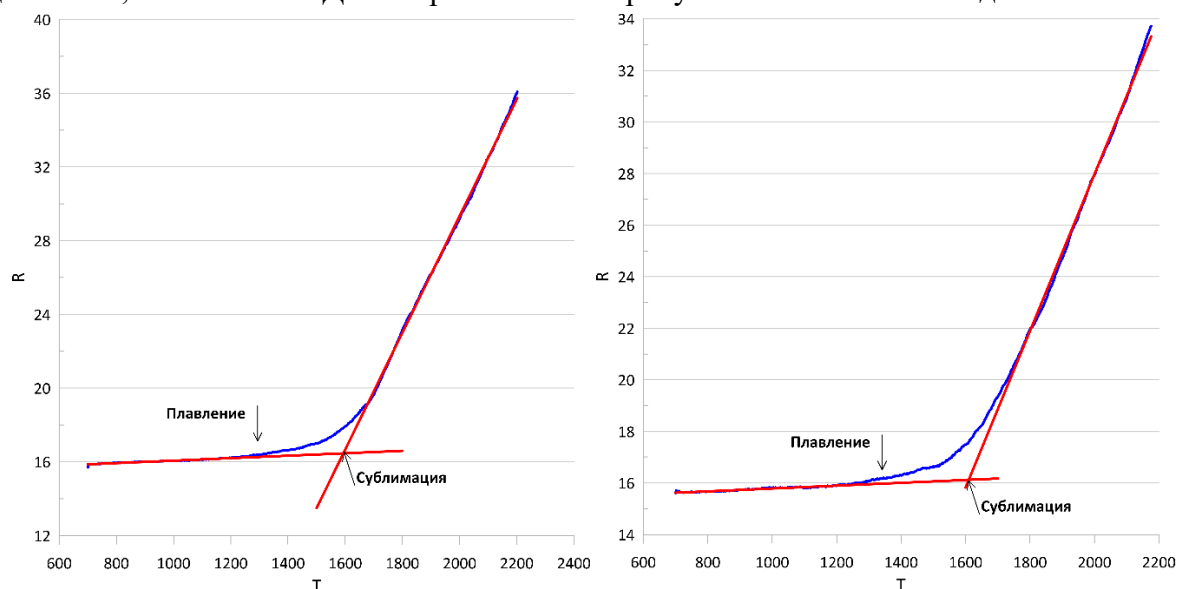
Для каждого вещества определим температуру выпаривания ионов ОН. Для этого будем считать ионы, отлетевшие более чем на 5 Å от основной системы. В том случае, если ион опять сорбируется на поверхность гидроксиапатита, его считать не будем.

Типичная зависимость количества выпаренных ионов от температуры приведена на рисунке 3.

График состоит из двух участков, близких к линейным, и переходной нелинейной области между ними. Для определения температуры выпаривания интерполируем каждую часть графика линейной и найдём точку пересечения. Эти точку и будем называть точкой начала выпаривания ионов ОН. Результаты вычислений приведены в таблице 2.

### 2.3 Поиск области плавления НАР с различными заменами ионов

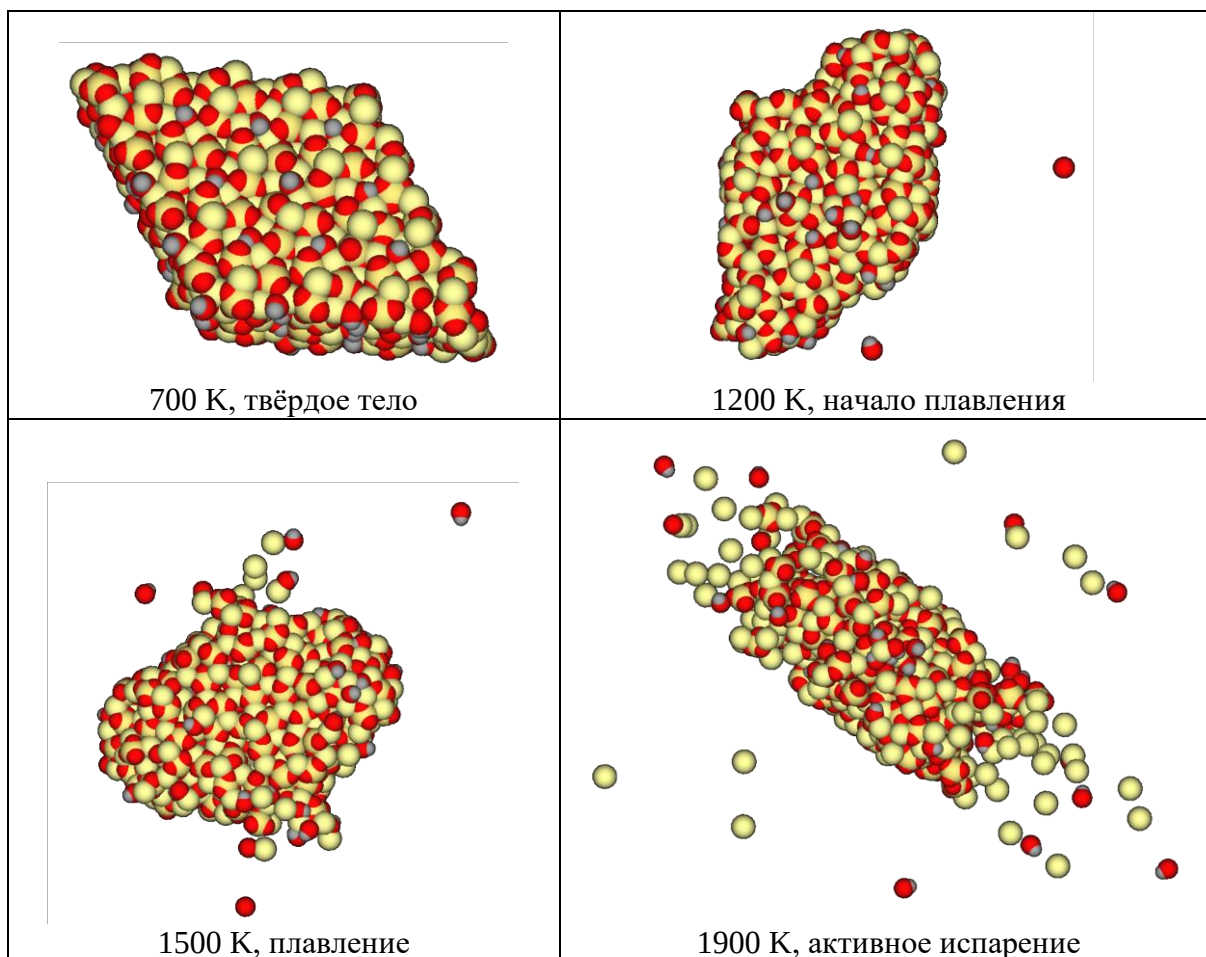
По результатам экспериментов пункта 2.2 найдём область плавления гидроксиапатита с различными замами ионов. Построим радиус инерции образца. Здесь и далее молекулы воды не учитываются при анализе траекторий молекулярной динамики, но в самом МД-эксперименте они присутствовали в явном виде.



**Рис. 4.** Зависимость радиуса инерции гидроксиапатита от температуры в образцах с  $\text{Fe}^{2+}$ \_pos2 (слева) и  $\text{Fe}^{3+}$ \_pos2 (справа).

Качественно графики, представленные на рисунке 4, разделились на два класса: с двухвалентным ионом железа и с трёхвалентным. График зависимости радиуса инерции от температуры при замене ионов кальция на двухвалентные ионы железа выглядит вполне ожидаемо. Чем выше температура, тем радиус инерции больше. Как будет видно ниже по тексту, пересечение красных линий на графике показывает не точку начала плавления, а точку перехода в газообразное состояние (сублимацию). Для анализа данных, представленных на рисунке 4, использовалась аппроксимация, сочетающая два линейных участка и параболическую функцию. Данный подход обеспечивает более высокую точность описания по сравнению с аппроксимацией прямыми, что обусловило его применение при составлении таблицы 2.

На рисунке 5 приведены кадры из траектории молекулярной динамики, соответствующие различным температурам и фазовым состояниям гидроксиапатита.



**Рис. 5.** Гидроксиапатит с заменой ионов кальция на ионы  $\text{Fe}^{2+}$  в первой позиции при различных температурах

**Таблица 2.** Результаты моделирования гидроксиапатита с заменами ионов железа

| Эксперимент                     | $T$<br>выпаривания<br>ионов $\text{OH}^-$ ,<br>$\pm 20$ К | $T$<br>выпаривания<br>ионов $\text{Ca}^{2+}$ ,<br>$\pm 20$ К | $T$ плавления<br>по радиусу<br>инерции,<br>$\pm 20$ К | $T$<br>выпаривания<br>ионов $\text{PO}_4$ ,<br>$\pm 20$ К |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| HAP442_ $\text{Ca}^{2+}$        | 1300                                                      | 1320                                                         | 1580                                                  | 1240                                                      |
| HAP442_ $\text{Fe}^{2+}$ _pos1  | 1460                                                      | 1380                                                         | 1620                                                  | 1480                                                      |
| HAP442_ $\text{Fe}^{2+}$ _pos2  | 1240                                                      | 1220                                                         | 1320                                                  | 1320                                                      |
| HAP442_ $\text{Fe}^{2+}$ _pos22 | 1460                                                      | 1360                                                         | 1440                                                  | 1460                                                      |
| HAP442_ $\text{Fe}^{2+}$ _pos3  | 1360                                                      | 1300                                                         | 1440                                                  | 1260                                                      |
| HAP442_ $\text{Fe}^{2+}$ _pos4  | 1380                                                      | 1380                                                         | 1420                                                  | 1300                                                      |
| HAP442_ $\text{Fe}^{3+}$ _pos1  | 1300                                                      | 1320                                                         | 1460                                                  | 1320                                                      |
| HAP442_ $\text{Fe}^{3+}$ _pos2  | 1280                                                      | 1320                                                         | 1400                                                  | 1140                                                      |
| HAP442_ $\text{Fe}^{3+}$ _pos22 | 1200                                                      | 1400                                                         | 1560                                                  | 1460                                                      |
| HAP442_ $\text{Fe}^{3+}$ _pos3  | 1320                                                      | 1240                                                         | 1420                                                  | 1200                                                      |
| HAP442_ $\text{Fe}^{3+}$ _pos4  | 1260                                                      | 1200                                                         | 1340                                                  | 1240                                                      |

## 2.4 Построение матрицы среднеквадратичных отклонений атомов/молекул

Для получения вычисляемой характеристики, которая позволила бы количественно описать процесс плавления, обратимся к среднеквадратичным отклонениям атомов. Для построения матрицы подвижности атомов, или молекул (их среднеквадратичных

отклонений) был разработан алгоритм, схожий с алгоритмом построения среднеквадратичных отклонений  $\text{Ca}$ -атомов, опубликованный в [12], который основан на приведении каждого кадра траектории МД моделирования к внутренним координатам, проецируемым на главные оси тензора инерции исследуемой структуры. Цель вычисления тензора инерции – переход к координатам, независимым от перемещения в пространстве и вращения системы как целого. Матрица тензора инерции имеет вид:

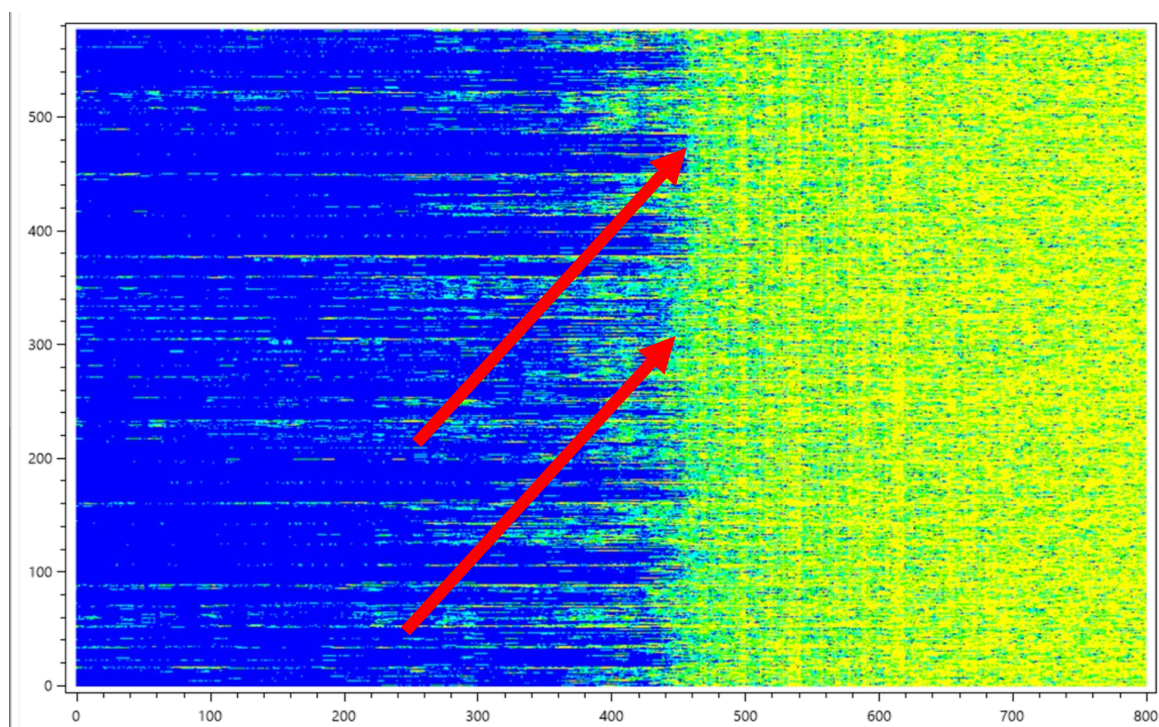
$$J = \begin{pmatrix} J_{xx} & J_{xy} & J_{xz} \\ J_{yx} & J_{yy} & J_{yz} \\ J_{zx} & J_{zy} & J_{zz} \end{pmatrix}, \quad (1)$$

где каждый элемент вычисляется по формуле:

$$J_{\alpha\beta} = \int_V (\alpha - \bar{\alpha})(\beta - \bar{\beta}) dV. \quad (2)$$

Здесь  $\alpha, \beta \in \{x, y, z\}$ .  $\{x, y, z\}$  – это координаты атомов.  $\bar{\alpha}$  и  $\bar{\beta}$  – средние значения соответствующих координат. После нахождения матрицы тензора инерции вычисляются её собственные значения и собственные вектора. Собственные вектора и будут новой системой координат.

При построении матрицы отклонений, показанной на рисунке 6, каждый столбец представляет собой вектор размерностью, равной количеству частиц (в данной ситуации атомов или молекул);  $i$ -ый элемент вектора равен отклонению частицы  $i$  в момент времени  $t + 1$  от её положения в момент  $t$ . Очевидно, что плавление начинается в диапазоне температур  $\approx 1400 \dots \approx 1600$  К. Стрелки конкретной реализации указывают на границу  $T = 700 + 2 \times 456 = 1612$  К.



**Рис. 6.** Матрица среднеквадратичных отклонений молекул для образца с ионами  $\text{Ca}^{2+}$ . Стрелками показана граница подвижности ионов и молекул. По оси абсцисс – номер шага траектории.  $T = 700 + 2n$ , где  $n$  – номер шага. По оси ординат – номер иона или молекулы, составляющих гидроксиапатит

Температуры сублимации модельных систем с замещениями ионов кальция у исследуемого образца НАР  $4 \times 4 \times 2$ , определённые по матрице среднеквадратичных отклонений, представлены на графике 7.

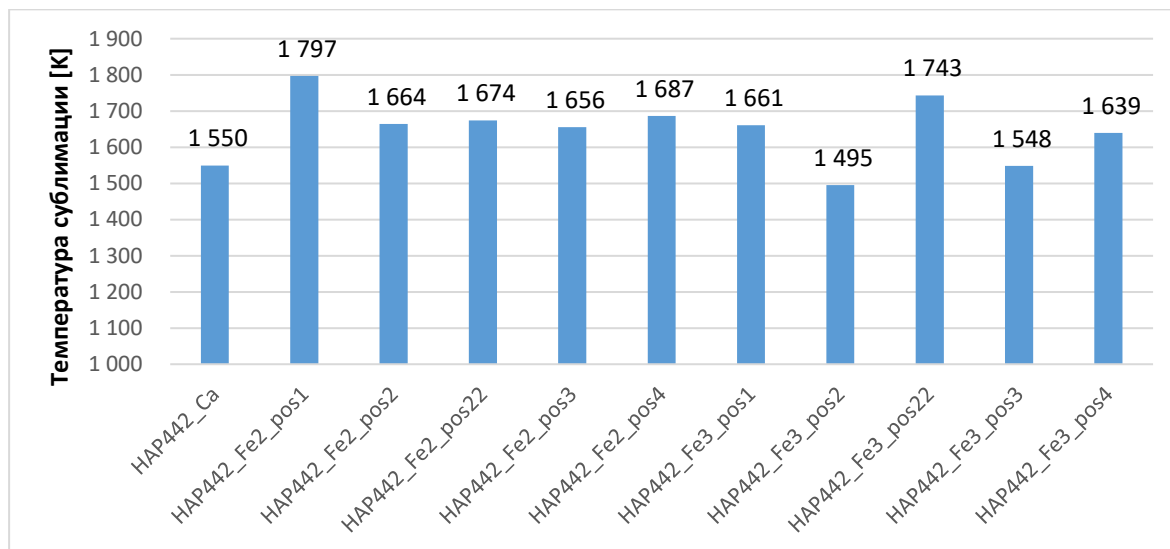


Рис. 7. Температура сублимации, определенная по матрице среднеквадратичных отклонений

### 3 ОБСУЖДЕНИЕ

В работе исследована модель гидроксипатита с заменой ионов кальция на ионы железа  $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  в позициях 1, 2, 3, 4 и 22. Благодаря моделированию систем в NPT-ансамбле найдена плотность систем с различными заменами ионов. Приведена методика точного расчета плотности. Также показано быстрое нахождение плотности системы при моделировании в NPT-ансамбле при удачном выборе параметров баростата.

Согласно данным моделирования, наименьшую плотность имеет образец с ионами кальция, как и образец с  $\text{Fe}^{3+}$  с позиции 22. Наибольшую плотность имеет образец с ионами  $\text{Fe}^{2+}$  в позиции 1 и образец с ионами  $\text{Fe}^{3+}$  в позиции 4. Результаты согласуются со значениями потенциальной энергии систем.

В интервале температур 800–1100 °C в образце  $\text{Fe}^{2+}$ \_pos1 наблюдается интенсивное разложение Fe- НАР на  $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  и оксиды железа. Как показали исследования [13], в диапазоне 1000–1200 °C происходит дегидроксилирование структуры апатита с образованием вакансий в положении OH-групп. В этой связи в образцах, содержащих железо, наблюдается обратная диффузия катионов железа, но уже не на позиции катионов кальция, а в гидроксильный канал с образованием апатита состава  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_1\text{Fe}_{0.5}\text{O}$ , что приводит к увеличению параметра  $c$  в области 1100–1200 °C, где  $c$  – это размер элементарной ячейки НАР вдоль оси  $Z$  (см. таблицы 4 и 5).

Благодаря моделированию систем в NVT-ансамбле с линейным нагреванием найдена температура выпаривания ионов OH систем с различными заменами ионов кальция.

Показаны две различных методики нахождения температуры плавления гидроксипатита: по измеренную радиуса инерции и по анализу среднеквадратичных отклонений атомов. Эти характеристики указывают на одну и ту же температурную область. При этом построение матрицы среднеквадратичных отклонений атомов даёт сведения о корпоративности процесса плавления. Этот процесс затрагивает молекулу целиком.

Сравнение матрицы среднеквадратичных отклонений для гидроксипатита с включениями ионов  $\text{Fe}^{2+}$  с аналогичной матрицей для образца, содержащего только ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , приводит к следующим выводам:

- 1) Матрица среднеквадратичных отклонений свидетельствует о процессе плавления.

Для НАР с ионами Са плавление наступает при значительно меньших температурах. Также это плавление многоступенчатое. Не все молекулы НАР участвуют в плавлении изначально.

2) Образец НАР с ионами  $\text{Fe}^{2+}$  испытывает значительные структурные перестройки в диапазоне температур 1000–1100 К или 727–827 °С.

**Таблица 4.** Экспериментальные данные для чистого гидроксиапатита

| Процесс                           | Экспериментальные данные    | Источник |
|-----------------------------------|-----------------------------|----------|
| Дегидроксилирование (потеря OH)   | 800–1200 °С (1073–1473 К)   | [4]      |
| Начало разложения на $\beta$ -ТСР | ~ 900–1100 °С (1173–1373 К) | [14]     |
| Плавление/разложение              | > 1300 °С (1573 К)          | [1]      |

**Таблица 5.** Экспериментальные данные для железозамещённого гидроксиапатита (Fe-НАР)

| Процесс                                | Экспериментальные данные  | Источник |
|----------------------------------------|---------------------------|----------|
| Выход Fe из решётки                    | ~ 800 °С (1073 К)         | [8,13]   |
| Разложение на $\beta$ -ТСР + оксиды Fe | 900–1200 °С (1173–1473 К) | [4]      |
| Полное плавление                       | > 1400 °С (1673 К)        | [1]      |

Напомним, что по построению каждый элемент матрицы отклонений говорит об отклонении позиции молекулы между текущими координатами и координатами, которые будет иметь молекула спустя 1 нс. А скорость нагрева составляет 100 К/нс. Т.е. разрешение матрицы – как метода – составляет 100 К.

Разность температур плавления можно объяснить более глубокой (почти в 10 раз) потенциальной ямой потенциала Ван-дер-Ваальса у иона  $\text{Fe}^{2+}$  по сравнению с ионом  $\text{Ca}^{2+}$ . При моделировании  $\text{Ca}^{2+}$  использовался заряд +1.5, а у иона  $\text{Fe}^{2+}$  заряд +2.0. Перестроение структуры с включениями иона железа в районе 1000 К ~ 727 °С можно объяснить меньшим ван-дер-ваальсовым радиусом иона (2.16 Å против 3.3 Å для  $\text{Ca}^{2+}$ ).

Данные результаты согласуются с экспериментальными результатами [6, 9, 10]. Проведенные экспериментальные исследования показали, что в случае замещения катиона кальция на железо, имеющий меньший радиус, структура НАР становится неустойчивой при высоких температурах.

Экспериментально получено, что при температуре ~ 800 °С катионы-заместители (железо) покидают кристаллическую решетку, что приводит к разложению материала и выделению фаз оксидов железа. Эти результаты вполне соответствуют полученным данным при МД расчетах.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dorozhkin S.V. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*. 2010. Т. 31. № 7. С. 1465–1485. doi: [10.1016/j.biomaterials.2009.11.050](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.11.050)
2. Hughes J.M. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates By J. C. Elliot (The London Hospital Medical College). Elsevier: Amsterdam. 1994. xii + 389 pp. ISBN 0-444-81582-1. *J. Am. Chem. Soc.* 1996. Т. 118. № 12. С. 3072–3072. doi: [10.1021/ja945007t](https://doi.org/10.1021/ja945007t)
3. Sadat-Shojai M., Khorasani M.-T., Dinpanah-Khoshdargi E., Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomaterialia*. 2013. Т. 9. № 8. С. 7591–7621. doi: [10.1016/j.actbio.2013.04.012](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.012)

4. Gross K. A., Berndt C. C. Thermal processing of hydroxyapatite for coating production. *J. Biomed. Mater. Res.* 1998. Т. 39. № 4. С. 580–587. doi: [10.1002/\(sici\)1097-4636\(19980315\)39:4%3C580::aid-jbm12%3E3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(19980315)39:4%3C580::aid-jbm12%3E3.0.co;2-b)
5. Ramesh S., Tan C.Y., Tolouei R., Amiriyani M., Purbolaksono J., Sopyan I., Teng W.D. Sintering behavior of hydroxyapatite prepared from different routes. *Materials & Design.* 2012. Т. 34. С. 148–154. doi: [10.1016/j.matdes.2011.08.011](https://doi.org/10.1016/j.matdes.2011.08.011)
6. Isaev D.D., Kriventsov V.V., Petrov S.A., Bystrov V.S., Bulina N.V. Substitution in the Structure of Hydroxyapatite Doped with Iron Cations Upon Mechanochemical Synthesis. *J. Surf. Investig.* 2023. Т. 17. № 3. С. 687–693. doi: [10.1134/S1027451023030266](https://doi.org/10.1134/S1027451023030266)
7. Eighmy T.T., Kinner A.E., Shaw E.L., Eusden J.D., Francis C.A. Hydroxylapatite (Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>OH) Characterization by XPS: An Environmentally Important Secondary Mineral. *Surface Science Spectra.* 1999. Т. 6. № 3. С. 193–201. doi: [10.1116/1.1247925](https://doi.org/10.1116/1.1247925)
8. 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. Т. 16. № 17. С. 5945. doi: [10.3390/ma16175945](https://doi.org/10.3390/ma16175945)
9. Bystrov V.S., Paramonova E.V., Makarova S.V., Bulina N.V. Hydroxyapatite with Substitution of Calcium Cations by Magnetic Iron Ions. *Bull. Russ. Acad. Sci. Phys.* 2025. Т. 89. № S3. С. S375–S382. doi: [10.1134/S1062873825714679](https://doi.org/10.1134/S1062873825714679)
10. 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. Т. 11. № 10. С. 2752. doi: [10.3390/nano11102752](https://doi.org/10.3390/nano11102752)
11. Likhachev I., Balabaev N., Bystrov V., Paramonova E., Avakyan L., Bulina N. Molecular Dynamics Simulation of the Thermal Behavior of Hydroxyapatite: 23. *Nanomaterials. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 2022. Т. 12. № 23. С. 4244. doi: [10.3390/nano12234244](https://doi.org/10.3390/nano12234244)
12. Chirgadze Y.N., Battaile K.P., Likhachev I.V., Balabaev N.K., Gordon R.D., Romanov V., Lin A., Karisch R., Lam R., Ruzanov M., Brazhnikov E.V., Pai E.F., Neel B.G., Chirgadze N.Y. Signal transfer in human protein tyrosine phosphatase PTP1B from allosteric inhibitor P00058. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2022. Т. 40. № 24. С. 13823–13832. doi: [10.1080/07391102.2021.1994879](https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1994879)
13. Bulina N.V., Eremina N.V., Vinokurova O.B., Ishchenko A.V., Chaikina M.V. Diffusion of Copper Ions in the Lattice of Substituted Hydroxyapatite during Heat Treatment. *Materials.* 2022. Т. 15. № 16. С. 5759. doi: [10.3390/ma15165759](https://doi.org/10.3390/ma15165759)
14. Raynaud S., Champion E., Bernache-Assollant D., Thomas P. Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio I. Synthesis, characterisation and thermal stability of powders. *Biomaterials.* 2002. Т. 23. № 4. С. 1065–1072. doi: [10.1016/s0142-9612\(01\)00218-6](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(01)00218-6)

Рукопись поступила в редакцию 26.02.2026, переработанный вариант поступил 10.03.2026.  
Дата опубликования 17.03.2026.

# The Effect of Replacing Calcium Ions with $\text{Fe}^{2+}$ and $\text{Fe}^{3+}$ in Hydroxyapatite on Density and Phase Transition Temperature

Likhachev I.V., Bystrov V.S.

*Institute of Mathematical Problems of Biology RAS, Keldysh Institute of Applied Mathematics  
of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia*

**Abstract.** The article discusses the effect of substituting calcium ions  $\text{Ca}^{2+}$  in certain positions of hydroxyapatite with iron ions  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Fe}^{3+}$ . It shows how to use molecular dynamics simulations with a skewed cell in periodic boundary conditions to find the density of hydroxyapatite. The obtained density values are in good agreement with known data and the results of density functional theory calculations. The article also describes the process of ion evaporation, melting, and sublimation of different hydroxyapatite samples. The molecular dynamics simulation results show significant differences in the temperatures of structural rearrangements for hydroxyapatite with  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Fe}^{3+}$  substitutions. For example, the hydroxyapatite sample with  $\text{Fe}^{2+}$  ions experiences significant structural rearrangements in the temperature range of 727–827 °C, which is consistent with the experimental data on the decomposition of cation-substituted hydroxyapatite with iron ions at temperatures around 800 °C.

**Key words:** *molecular dynamics method, algorithm for searching root mean square deviations of atoms, hydroxyapatite*