

УДК 54.162

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДВОЙНЫХ ФОСФАТНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

© 2024 г. Е. Р. Коломенская^{a,*}, В. В. Бутова^{a,b}, Ю. В. Русалев^a, Б. О. Проценко^a,
А. В. Солдатов^a, М. А. Бутакова^a

^aМеждународный исследовательский институт интеллектуальных материалов
Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

^bИнститут общей и неорганической химии Болгарской академии наук, София, 1113 Болгария
*e-mail: kolomenskaya@sfsedu.ru

Поступила в редакцию 12.12.2023 г.

После доработки 02.02.2024 г.

Принята к публикации 02.02.2024 г.

В быстро развивающейся области биомедицинских исследований поиск новых материалов с улучшенными свойствами имеет решающее значение для продвижения вперед всей области. Двойные фосфаты вызвали значительный интерес в широком спектре областей, начиная от систем доставки лекарств и заканчивая катализаторами биомедицинских реакций, и сферы биомедицины и тканевой инженерии не являются исключением. В этой статье предложен метод поиска новых материалов с двойным фосфатом, основанный на машинном обучении, отборе (screening) и применении данных из структурных баз данных, и мы используем эту методологию в сочетании с химическими знаниями, чтобы предложить несколько перспективных материалов для инженерии костной ткани. Для отобранных кандидатов разработана процедура твердофазного синтеза и измерены физические характеристики для подтверждения результатов. Кроме того, роль морфологии, т.е. пористости каркасов на основе этих материалов, обсуждена с биомедицинской точки зрения; предложено и исследовано несколько искусственных путей настройки этого параметра.

Ключевые слова: машинное обучение, пористые структуры, графовые нейронные сети, предсказание стабильности, костные импланты.

DOI: 10.31857/S1028096024060025, EDN: DVXNGF

ВВЕДЕНИЕ

Соединения с формулой $M_1^{II}M_2^{IV}(PO_4)_2$ интенсивно изучали в течение нескольких десятилетий на предмет их потенциального применения в ядерной промышленности в качестве матрицы для кондиционирования актинидных радиоактивных отходов или в качестве продуктов реакции отработавшего ядерного топлива с трибутилфосфатом при переработке.

Они также оказались интересны как люминесцентные материалы, свойства которых зависят от взаимосвязи между составом и кристаллической структурой [1, 2].

Структура соединений $M_1^{II}M_2^{IV}(PO_4)_2$ происходит из двух разных архетипов: структуры чералита и явапайита. Чералит — безводный фосфатный минерал с химической формулой $CaTh(PO_4)_2$, он изоморфен хаттониту и монациту, ранее был известен как брабантит. Явапайит имеет формулу $KFe(SO_4)_2$, за некоторыми исключениями, которые также описаны в литературе [3–5]. Соотношение радиусов катионов $M1$ и $M2$, по-видимому, является наиболее важным параметром. Соотношение между ионными радиусами двухвалентных и четырехвалентных катионов в производных явапайита приводит к упорядочению этих катио-

нов в хорошо дифференцированные полиэдры (рис. 1), тогда как чералит является единственной неупорядоченной структурой, обнаруженной в соединениях типа $M_1^{II}M_2^{IV}(PO_4)_2$ и явапайтите [3, 6–8].

Явапайтит $KFe^{3+}(SO_4)_2$ кристаллизуется в моноклинной пространственной группе $C2/m$. Катион К связан с десятью анионами кислорода О. Существует разброс расстояний длин связей К–О в диапазоне 2.88–3.17 Å. Катион Fe^{3+} связан с шестью атомами О, образуя октаэдры FeO_6 , которые имеют общие вершины с шестью эквивалентными тетраэдрами SO_4 . Среди этих связей есть две короткие (1.99 Å) и четыре более длинные (2.04 Å) связи Fe–О. Атом серы S связан с четырьмя атомами О, образуя тетраэдры SO_4 , которые имеют общие вершины с тремя эквивалентными октаэдрами FeO_6 . Углы, образованные октаэдрами с общими вершинами, находятся в диапазоне 32°–43°. Так же разброс длин связей S–О наблюдали в диапазоне 1.46–1.51 Å. Кислород занимает три неэквивалентные позиции. В первой позиции атом кислорода образует связь с одним атомом Fe и одним атомом S, образуя угол 150°. Во второй позиции атом кислорода связан в искаженной геометрии с тремя атомами К в эквивалентных позициях и одним атомом серы. В третьей позиции атом кислорода связан с одним атомом К, одним атомом Fe, и одним атомом S [9].

Чералит $CaTh(PO_4)_2$ кристаллизуется в триклинной пространственной группе $P-1$. Катион Са связан с девятью анионами кислорода О. Длины связей Са–О существуют в диапазоне 2.44–2.93 Å. Th связан с десятью атомами О. Длины связей Th–О варьируются в диапазоне 2.41–2.94 Å. Катион Р имеет две эквивалентные

позиции. В первой атом Р расположен в тетраэдре из атомов кислорода О. Разброс длин связей Р–О — в диапазоне 1.54–1.57 Å. В втором положении атом Р так же связан с четырьмя атомами кислорода О в тетраэдрической координации: три связи короткие (1.55 Å) и одна более длинная (1.57 Å). Атомы кислорода О расположены в восьми неэквивалентных позициях. В двух позициях атом О связан с двумя эквивалентными атомами Са, одним атомом Th и одним атомом Р. В одной позиции О связан с двумя атомами Th в эквивалентных положениях и одним атомом Р. Еще в четырех положениях О образует связь с одним атомом Са, одним атомом Th, и одним атомом фосфора Р. В одной позиции атом О связан с одним Са, двумя атомами Th в эквивалентных положениях и одним атомом Р. В целом, ион трехвалентного железа проявляет октаэдрические искажения, характерные для анионного типа вовлечения. Средняя длина связи между трехвалентным железом и кислородом составляет 2 Å, хотя расстояние между атомами варьируется в диапазоне 1.91–2.24 Å в известных структурах [10].

В семействе чералита соединения с формулой $M^{II}Ge(PO_4)_2$ широко неизвестны, за исключением параметров их ячеек и гипотезе об их пространственных группах, уточнения сделаны на основе дифрактограмм соединений $BaGe(PO_4)_2$ [11], $SrGe(PO_4)_2$ [12] и $CaGe(PO_4)_2$ [1], полученных методом твердофазного синтеза.

Серия фосфатов с общей формулой $A^{II}M^{IV}(PO_4)_2$ (A — щелочноземельные металлы; M — Ti, Zr, Ge, Sn, Mo) [13, 14] потенциально может быть использована в качестве катализаторов, ионообменников, ионных проводников и иммо-

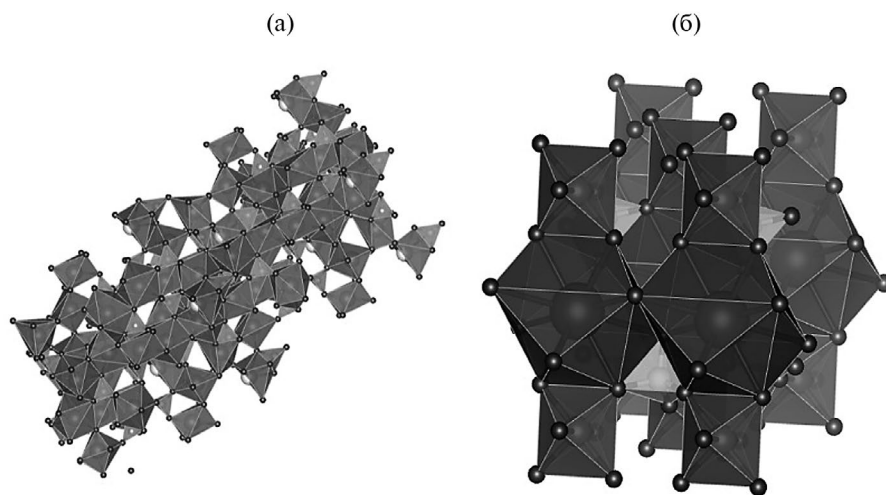


Рис. 1. Общий вид кристаллической структуры $CaTh(PO_4)_2$ (а) и $KFe(SO_4)_2$ (б).

билизации высокоактивных ядерных отходов. Кроме того, их химические свойства и термическая стабильность гарантируют, что соединения этой группы являются потенциальными кандидатами для получения люминесцентных материалов [9].

Бифосфатную керамику используют в качестве различных противоостеопоротических препаратов для заживления переломов [15–17]. В настоящее время известно, что многие лекарственные препараты включают в свой состав стронций, способствующий опосредованному остеобластами образованию кости и ингибированию опосредованной остеокластами резорбции кости, они были широко изучены как *in vitro* так и *in vivo* [16, 18]. Стронций предотвращает резорбцию кости, индуцированную остеокластами, а также дифференцировку остеокластов [19], препараты стронция также используют для стимуляции костеобразующей функции остеобластов и предостеобластной пролиферации/дифференцировки. Они повышают экспрессию коллагена I типа и остеопонтина (OPN), которые являются важным компонентом органического костного матрикса [20].

$\text{SrGe}(\text{PO}_4)_2$ имеет две фазы. Низкотемпературная $\alpha\text{-SrGe}(\text{PO}_4)_2$ (пространственная группа $C2/c$, количество формульных единиц $Z = 4$) является искаженной производной и $\beta\text{-SrGe}(\text{PO}_4)_2$ ($C2/m$, $Z = 2$) полностью изотипичен явапайиту [21].

Двойные фосфаты обладают рядом преимуществ в качестве каркасных материалов для инженерии костной ткани. Они имеют структуру, сходную с минеральным компонентом натуральной кости, что делает их биосовместимыми. Кроме того, двойные фосфаты обладают остеокондуктивными свойствами, что означает, что они могут поддерживать прикрепление, пролиферацию и дифференцировку костеобразующих клеток. В контексте инженерии костной ткани каркасы, изготовленные из двойных фосфатов, обеспечивают пористую структуру, которая позволяет проникать клеткам и питательным веществам [22]. Это позволяет регенерировать новые ткани, создавая трехмерную среду, имитирующую естественный внеклеточный матрикс кости. Соединенные поры внутри каркаса облегчают миграцию клеток, обмен питательными веществами и отложение компонентов внеклеточного матрикса. Кроме того, химический состав двойных фосфатов может быть подобран таким образом, чтобы повысить их биологическую активность и механические свойства, способствуя лучшей интеграции в окружающую ткань хозяина [23]. Для изменения поверхностных свойств двойных

фосфатных каркасов могут быть использованы различные методы, такие как покрытие их биоактивными молекулами или включение факторов роста для стимуляции формирования кости.

Тканевая инженерия породила новые надежды для регенерации кости с помощью комбинации клеток, каркасов и биореакторов. Синтезированный костный каркас (scaffold) представляет собой трехмерную матрицу, которая позволяет и стимулирует прикрепление и пролиферацию остеиндуцированных клеток на своих поверхностях. При разработке костных каркасов необходимо учитывать следующие факторы: биосовместимость с точки зрения прикрепления и пролиферации клеток, а также отсутствие токсичности и воспалительных реакций; способность к биологическому разложению для запрограммированной безопасной замены материала каркаса путем отложения остеонидов; механические свойства, позволяющие выдерживать нагрузку в период восстановления; правильная структура с точки зрения пористости и размера пор для проникновения клеток, переноса питательных веществ и отходов и ангиогенеза; стерильность без потери биологической активности; контролируемая доставка биологически активных молекул или лекарственных препаратов [24–29].

Размер пор каркаса является критическим параметром, который существенно влияет на свойства каркаса и производительность в тканевой инженерии. Выбор размера пор может повлиять на клеточную инфильтрацию, диффузию питательных веществ, механическую целостность и результаты регенерации тканей [30]. Размер пор каркаса напрямую влияет на прикрепление, миграцию и пролиферацию клеток. Слишком маленькие поры могут препятствовать проникновению клеток и ограничивать диффузию питательных веществ и кислорода, потенциально приводя к гибели клеток и плохой регенерации тканей. И наоборот, слишком большие поры могут не обеспечивать достаточной структурной поддержки для прикрепления клеток и формирования тканей [31]. Следовательно, оптимальный размер пор важен для облегчения взаимодействия клеток с каркасом и обеспечения однородного распределения клеток по всему каркасу. Размер пор также влияет на механические свойства каркасов. Меньшие размеры пор, как правило, повышают механическую прочность и жесткость каркаса, что может быть выгодно при применении с нагрузкой. С другой стороны, большие размеры пор могут снижать механические свойства, но обеспечивают повышенную гибкость и сжимаемость. Крайне важно найти баланс между структурной целостно-

стью и механическими свойствами, исходя из конкретных требований регенерируемой ткани. Кроме того, размер пор влияет на потенциал васкуляризации каркаса [32]. Поры меньшего размера могут ограничивать образование кровеносных сосудов, препятствуя поступлению кислорода и питательных веществ в регенерирующую ткань. Поры большего размера, с другой стороны, могут способствовать врастанию кровеносных сосудов и неоваскуляризации, способствуя лучшей интеграции тканей и функциональности. Следовательно, определение подходящего размера пор имеет важное значение для стимулирования васкуляризации и обеспечения успешной регенерации тканей [33, 34]. Что касается изготовления каркасов, размер пор можно контролировать с помощью различных методов, таких как сублимационная сушка, электроспиннинг или трехмерная печать [34–38]. Выбор метода изготовления может позволить точно варьировать размер пор и их распределение внутри каркасной конструкции.

Традиционно открытие и разработка этих соединений в значительной степени основывались на длительных экспериментах и методах проб и ошибок. Однако с появлением машинного обучения появился новый многообещающий путь ускорения процесса обнаружения новых материалов. Алгоритмы машинного обучения в сочетании с огромными объемами данных могут эффективно предсказывать структурные характеристики и энергию образования двойных фосфатов и обеспечивать целенаправленный синтез. Это сочетание вычислительной мощности и аналитических данных обладает огромным потенциалом для революционной разработки новых материалов, таких как двойные фосфаты, тем самым способствуя прорывам в различных областях биомедицинских приложений. В настоящей статье обсуждено применение методов машинного обучения для прогнозирования двойных фосфатных структур в биомедицинских целях. Мы исследуем основополагающие принципы, методологии и проблемы, связанные с этим подходом.

Материалы и производство каркаса

В качестве метода создания образцов мы выбрали твердофазный синтез. Метод синтеза прост в исполнении, не требует дополнительных реагентов и дает хороший выход продукта [39]. Для формирования керамики требуется быстрый нагрев до 600°C и последующий отжиг в течение 5 ч. Вторая стадия синтеза — отжиг при температуре 1000°C в течение 5 ч для полного перехода оксида германия в искомую керамику SrGeP_2O_8 .

В качестве реагентов для синтеза фосфата

стронция-германия были использованы: карбонат стронция (SrCO_3 , молярная масса (M_w) = 147.63 г/моль, 98%, Сигма-Олдрич), оксид германия (IV) (GeO_2 , M_w = 104.61 г/моль, 99%, Сигма-Олдрич), дигидроортофосфат аммония ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, M_w = 115.03 г/моль, 98%, Сигма-Олдрич). Для создания пористого каркаса были использованы порообразователи: кофеин ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$, M_w = 194.19 г/моль, 99%, Сигма-Олдрич), и измельченная люффа (лат. *Luffa aegyptiaca*).

Способность каркаса адсорбировать белки является одним из основных свойств, влияющих на пролиферацию имплантата. Пролиферация — это разрастание ткани организма путем размножения клеток делением. Также способность к адсорбции влияет на дифференцировку клеток, а в будущем — и на выживаемость. Вот почему изучение адсорбции каркасного материала является важной задачей. В качестве белка для исследования был выбран альбумин. Сывороточный альбумин синтезируется в печени, содержится в крови человека и составляет большинство всех сывороточных белков, (около 55%), содержащихся в плазме крови [40]. Чтобы провести измерения, в настоящей работе отвесили по 100 мг образцов с кофеином и люффой в качестве порообразователя, затем в каждый стакан добавили по 10 мл свежеприготовленного раствора альбумина [41]. После этого засекли время и отбирали по 2 мл раствора с помощью пипетки Мора через 30, 60, 90 и 120 мин. Отобранные образцы необходимо убрать в холодильник.

Измерение концентрации аминокислот обычно проводят с помощью нингидрина. Нингидрин является сильным окислителем. Он взаимодействует со всеми α -аминокислотами в диапазоне pH от 4 до 8, образуя комплекс фиолетового цвета [42].

Такую же реакцию дают первичные амины, аминокислоты и аммиак, без выделения CO_2 ; аминокислоты пролин и гидроксипролин также взаимодействуют с нингидрином, но полученный комплекс имеет желтый цвет (рис. 2). Фиолетовый комплекс (пурпур Руэмманна) можно обнаружить с помощью фотоколориметрии при длине волны 550 нм, а желтый комплекс — при длине волны 440 нм.

Реакция с нингидрином обладает высокой чувствительностью, позволяя определять содержание аминокислот на хроматограммах, а также столбчатые фракции с точностью до нескольких мкг.

С отобранными образцами была проведена реакция с нингидрином [43]. Измерения оптической плотности полученного раствора проводили на фотоколориметре “КФК-2”, использовали

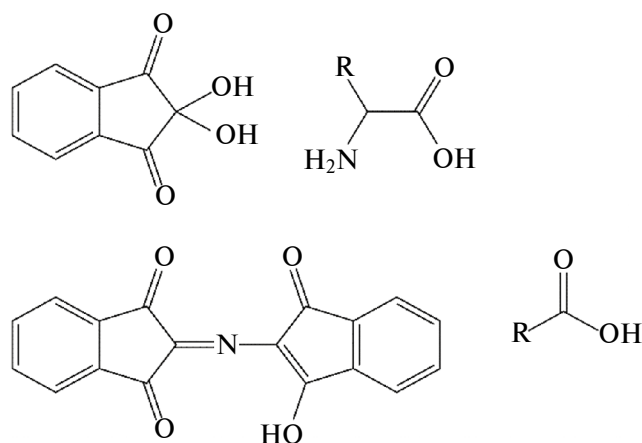


Рис. 2. Схема реакции нингидрина с аминогруппой анализируемого вещества образует соединение, сходное с дикетогидразином.

разные длины волн 540 и 590 нм, на основе полученных данных строили калибровочный график зависимости оптической плотности от количества альбумина в относительных единицах.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Порошковая рентгеновская дифракция

Картины дифракции рентгеновских лучей (XRD) регистрировали на рентгеновском дифрактометре D2 Phaser Advance (Bruker, США) с использованием излучения CuK_α ($\lambda = 0.1542$ нм), работающем при 40 кВ и 30 мА. Дифракционные картины собирали при температуре 25°C в диапазоне углов от 20° до 70° с шагом 0.05° и временем выдержки 12 с в каждом положении.

Низкотемпературная сорбция N_2

Анализ удельной площади поверхности материалов определяли с помощью изотерм адсорбции/десорбции азота при температуре -196°C с помощью ускоренного анализатора площади поверхности ASAP 2020 и порозиметрического анализатора (Micromeritics Instruments Corp., США). Перед измерением образцы активировали при температуре 250°C в течение 10 ч в динамическом вакууме. В качестве адсорбирующего газа использовали азот.

Рентгенофлуоресцентный анализ

Неразрушающий элементный анализ образца был проведен на BRUKER M4 TORNADO. Выбранные элементы (Ge, Sr и P) были обнаружены при напряжении 50 кВ и токе 300 мкА.

Машинное обучение и вычислительные методы

Отталкиваясь от исходных структур явапайита и чералита, были созданы две группы материалов-кандидатов путем изоэлектронного замещения атомов в подрешетках этих двух материалов. Первая группа была образована заменой одного атома Ca на следующие: Mg, Sr, Zn, Ba, Be, Eu, Sm, Pb в структуре чералита. Вторая группа была создана путем одновременной замены нескольких атомов в структуре явапайита, а именно атомов Fe, K и S на Ge, Sr и P соответственно. Имея разные ионные радиусы, эти катионы должны вносить изменения в структуру, особенно в случае множественных замен.

Чтобы выяснить стабильность двух групп данных соединений, мы рассчитали профиль разности энергий для набора релаксированных замещенных структур, учитывая, что значение энергии над кривой стабильности фаз (energy above Hull, EAH) для экспериментально наблюдаемых исходных соединений близко к нулю. Ради хорошего баланса между точностью и вычислительными затратами для расчета энергий и сил была использована суррогатная модель машинного обучения для межатомного потенциала. Графовая нейронная сеть с универсальным межатомным потенциалом взаимодействия трех тел (M3GNet) [44], основанная на массивном наборе данных проекта Materials, была выбрана в качестве современного универсального потенциала для релаксации структуры соединения после замещения атомов и расчета энергии, приходящейся на атом для каждого из них (рис. 3). Определены экспериментально приемлемые материалы и оценены их структурные особенности. Релаксацию структуры

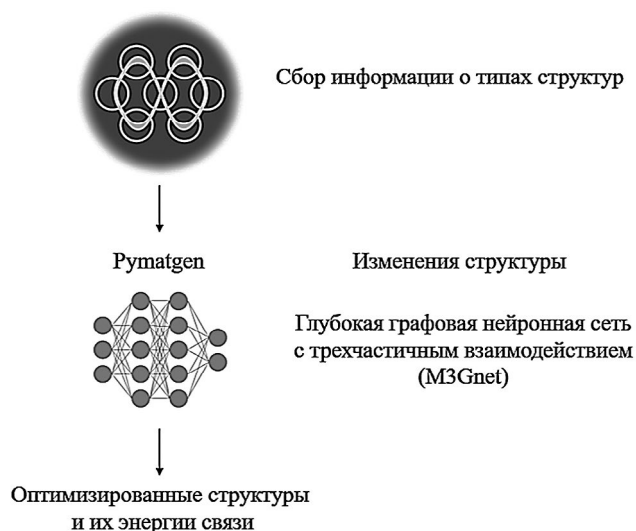


Рис. 3. Схематическое изображение конвейера для отбора материалов с использованием машинного обучения, предложенного в исследовании для нахождения двойных модификаций структуры фосфатов.

проводили методом сопряженного градиента путем одновременного чередования объема ячейки и положения атомов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Графовая нейронная сеть с универсальным межатомным потенциалом взаимодействия трех тел (M3GNet) позволила вычислить энергию замещенных соединений. В качестве метрики стабильности соединения принято строить график энтальпии образования в зависимости от состава, строя выпуклый многоугольник через фазы, обладающие меньшей энергией, чем любые другие фазы или их линейная комбинация при данном составе. Фазы, лежащие на этом выпуклом многоугольнике (convex hull), термодинамически стабильны, а те, что выше него, либо метастабильны, либо нестабильны. Величина разницы энтальпии образования соединения и точки выпуклого многоугольника при том же составе (энергия над кривой стабильных фаз) количественно характеризует устойчивость неорганического соединения. На основании этих данных можно говорить об их стабильности и предпочтительных замещениях в составе. Наглядно показано (рис. 4) расположение соединений по энергиям. Можно сделать вывод, что система со Sr в качестве замещающего атома является оптимальной по энергии.

Все образцы были исследованы методом порошковой рентгеновской дифракции. Дифрактограмма образца, использованного в качестве

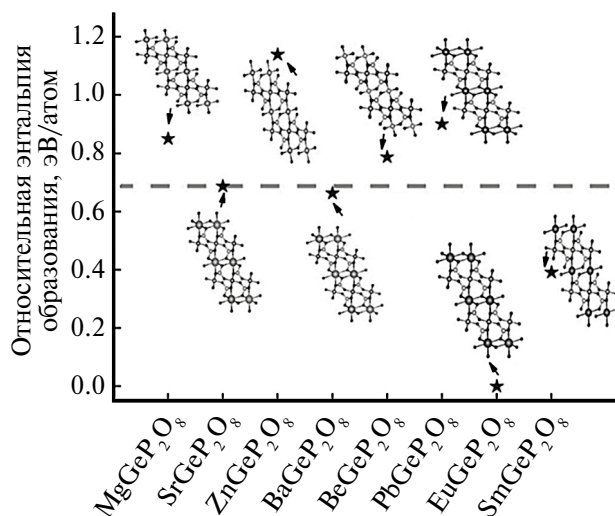


Рис. 4. Распределение замещенных соединений по энергии энтальпии образования с изображением общего вида структуры каждого из них; пунктиром показан уровень энергии над кривой стабильности фаз 0 эВ.

основного материала, показан на рис. 5а (кривая 2). Данные были проанализированы в программе Jana2006 [45]. В результате было обнаружено, что материал содержит SrGeP_2O_8 в качестве основной фазы (рис. 5б). Согласно данным (запись в COD 1563127) [4] структура этого соединения относится к моноклинной симметрии, пространственной группе $C12/m1$ (12). Были определены параметры элементарной ячейки, которые составили $a = 7.8611(10) \text{ \AA}$, $b = 5.0397(7) \text{ \AA}$, $c = 7.3511(8) \text{ \AA}$, $\beta = 93.833(12)^\circ$.

Кроме того, образец основного материала содержит небольшую примесь оксида германия, который использовали в качестве источника Ge

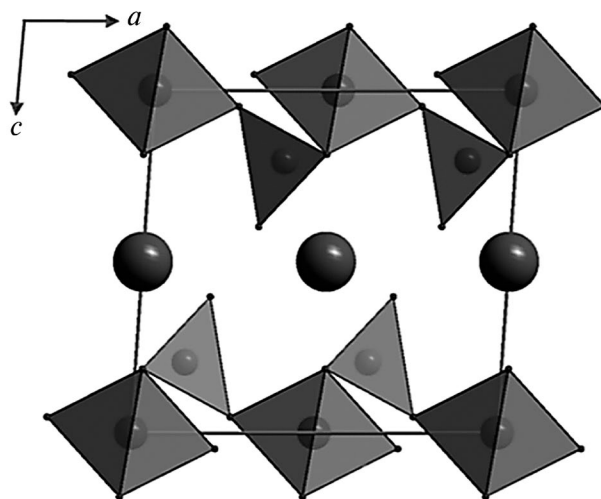
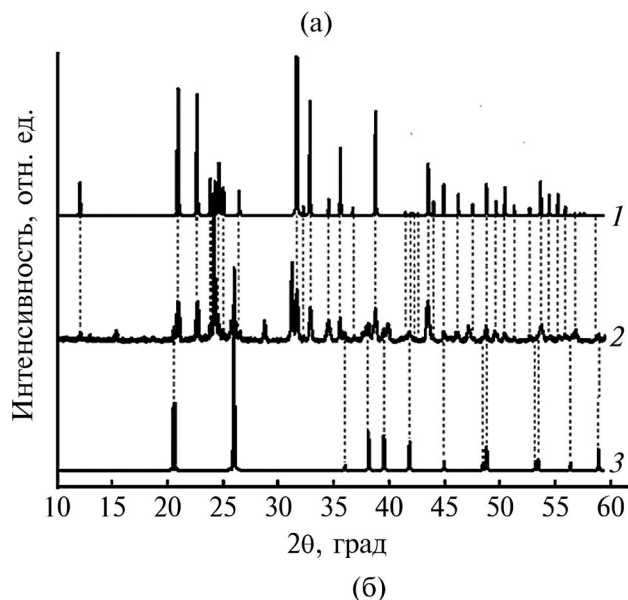


Рис. 5. (а) — Дифрактограммы синтезированного SrGeP_2O_8 (2), для сравнения приведены рассчитанные профили оксида германия (3) и SrGeP_2O_8 (1). (б) — Модель элементарной ячейки структуры SrGeP_2O_8 , крупные сферы представляют Sr, тетраэдры представляют PO_4 , а серые октаэдры представляют GeO_6 .

при синтезе керамики. Фаза была идентифицирована как тригональная, пространственная группа $P3_121$ (152), параметры ячейки были $a = b = 4.9811(10) \text{ \AA}$, $c = 5.6273(19) \text{ \AA}$.

После добавления порообразователей образцы исследовали с помощью рентгеновской дифракции. Стоит отметить, что разные порообразователи оказали разное влияние на химический состав исходной керамики. На рис. 6 приведены дифрактограммы; как можно увидеть, в случае с кофеином состав керамики изменился, появился яркий пик от оксида германия при $2\theta = 26^\circ$. Образец с люфтой не повлиял на состав керамики.

Был также проведен анализ низкотемпературных изотерм сорбции азота для определения доступного объема пор и удельной площади поверхности синтезированных материалов.

Для образцов были измерены изотермы сорбции азота. Для этого навеска соответствующего образца была на первом этапе выдержана при 250°C в течение 15 ч в условиях динамического вакуума для удаления гостевых молекул из пор. Далее изотермы адсорбции-десорбции азота были измерены при температуре -196°C .

Обе полученные изотермы относятся к типу II, согласно классификации ИЮПАК [46]. При низких давлениях изотерма сорбции ведет себя подобно изотерме первого типа, т.е. происходит мономолекулярная адсорбция на активных участках поверхности сорбента. Постепенно формируются дополнительные слои молекул адсорбата, и изотерма выходит на плато. Это означает, что поверхность сорбента насыщена молекулами адсорбата и дополнительные слои уже не приводят к значительному увеличению объема адсорбции. Изотермы второго типа характерны для материалов с мезопорами (порами с размерами от 2 до 50 нм). Кроме того, обратимая изотерма II типа без выраженной ступеньки в области низких давлений — это типичная форма изотермы непористых или макropористых (размером до 1 нм) материалов.

Для расчета удельной площади поверхности

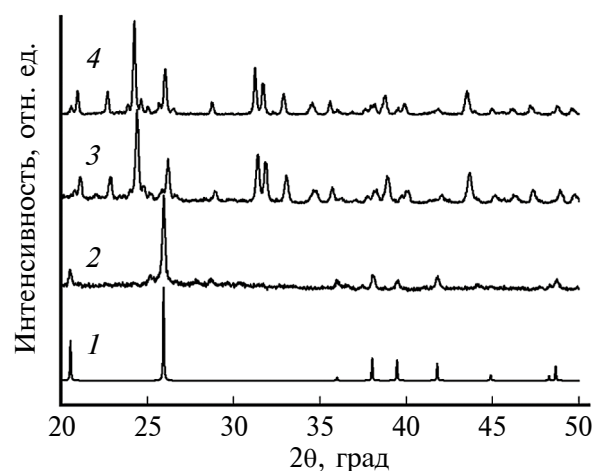


Рис. 6. Дифрактограммы образцов: исходная керамика (4), образцы с порообразователями люффа (3), кофеин (2), оксид германия (1).

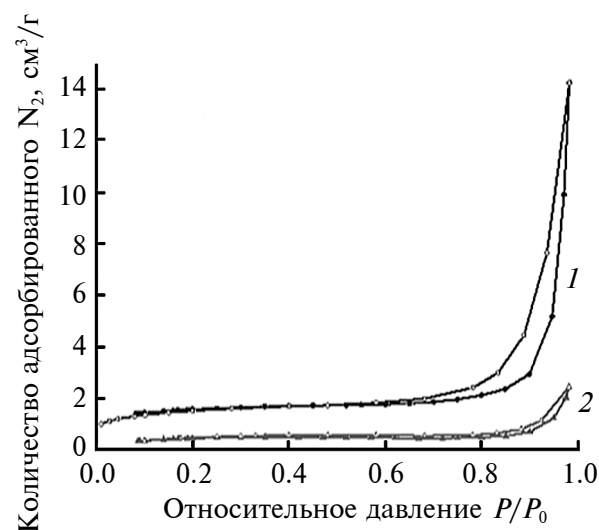


Рис. 7. Изотермы адсорбции-десорбции N_2 образцов с кофеином (1) и люфтой (2).

использовали модель Ленгмюра. Хотя, согласно измеренным изотермам, полученные материалы могут содержать мезо- и макropоры, вмещающие несколько слоев молекул азота, положения плато насыщения указывают на низкую пористость керамики. Таким образом, формированием

Таблица 1. Данные, рассчитанные по изотермам адсорбции синтезированных образцов. Объем пор приведен для относительного давления $P/P_0 = 0.975$. Удельная площадь поверхности рассчитана согласно модели Ленгмюра

Порообразователь	Объем пор, $\text{см}^3/\text{г}$	Удельная площадь поверхности, $\text{м}^2/\text{г}$	Константа Ленгмюра b , $(\text{мм. рт. ст.})^{-1}$	Емкость адсорбционного монослоя Q_m , $\text{см}^3/\text{г}$	Коэффициент корреляции
Кофеин	0.0153	7.6	0.060	1.75	0.99976
Люффа	0.0031	2.62	0.019	0.60	0.99934

мультислоев сорбированных молекул N_2 можно пренебречь. Это делает модель Ленгмюра более подходящей для расчета удельной площади поверхности рассматриваемых материалов (рис 7).

Было выявлено, что образец, где в качестве порообразователя использовали кофеин, продемонстрировал более высокую пористость, чем образец с люфтой.

Для более полной картины был проведен рентгенофазовый анализ полученных материалов. Данные о процентном содержании элементов представлены (табл. 2). Из данных элементного анализа видно, что материалы идентичны по химическому составу и порообразователь не оказывает существенного влияния на элементный состав керамики.

Изучение адсорбции белка на поверхности материала позволяет сделать вывод о возможностях применения материала. Так как исследование направлено на разработку материалов для имплантов, адсорбцию белка стоит рассматривать, как важную характеристику. Этот параметр оказывает существенное влияние на пролиферацию тканей пациента на поверхности импланта. Помимо этого, способность адсорбировать белок на поверхности влияет на приживаемость импланта, сможет ли он обеспечить возможность прикрепления клеток на поверхности. График зависимости адсорбции белка в зависимости от времени представлен на (рис. 8).

Как видно из графика образец с кофеином адсорбирует белок в достаточно большом количестве, в зависимости от времени концентрация адсорбированного белка растет. В случае с люфтой ситуация совсем другая: материал не адсорбирует белок в течении первых 1.5 ч, после чего происходит резкий скачок адсорбции белка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью графой нейронной сети M3GNet были найдены наиболее стабильные замещенные структуры минералов явапайт и чаролит. Наиболее стабильной оказалось структуры, в которой К заменили на Sr, а Fe заменили на Ge. Благодаря теоретическому исследованию стабильности данная система была выбрана для твердофазного синтеза керамики для биоприменений. Кроме того, Sr в составе биокерамики оказывает положительное влияние на процесс восстановления. Препараты со стронцием активно применяются для лечения костных дефектов. Методом твердофазного синтеза в работе был получен $SrGeP_2O_8$. Так же на его основе были синтезированы материалы с добав-

Таблица 2. Результаты элементного анализа для материалов с порообразователем

Порообразователь	Содержание, %		
	Sr	Ge	P
Кофеин	30.04	28.76	41.2
Люффа	31.12	29.86	39.2

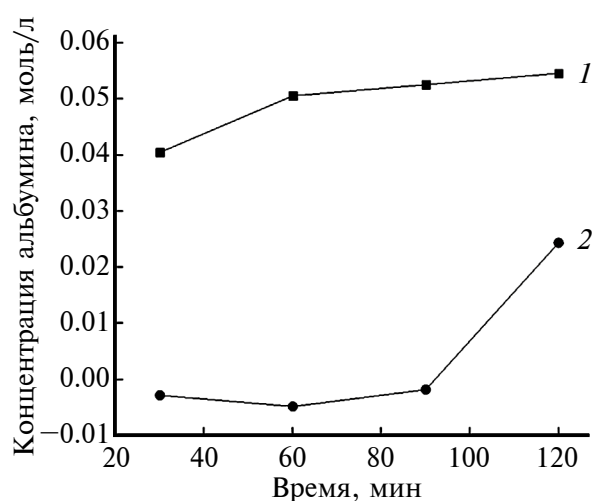


Рис. 8. График зависимости адсорбции альбумина образцами с кофеином (1) и люфтой (2) от времени.

лением порообразователей. Структура соединений была изучена с помощью метода порошковой рентгеновской дифракции. Дифракция образцов с порообразователем позволила выяснить, что в зависимости от порообразователя состав исходной керамики может меняться. Добавление кофеина в качестве порообразователя позволило получить материал с удельной площадью поверхности $7.6 \text{ м}^2/\text{г}$, что в 3 раза превышает площадь поверхности материала с люфтой. Образец с кофеином обладает хорошим показателями по адсорбции белка на поверхности. Это показал эксперимент по адсорбции белка, материал накапливает белок постепенно, увеличивая накопление во времени. Из этих данных можем сделать вывод, что материал является перспективным для практического применения в качестве керамики для медицинских имплантов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 23-21-00331).

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bregiroux D., Popa K., Wallez G.* // J. Solid State Chem. 2015. V. 230. P. 26.
<https://www.doi.org/10.1016/j.jssc.2015.06.010>
2. *Tudorache F., Popa K., Mitoseriu L., Lupu N., Bregiroux D., Wallez G.* // J. Alloys Compd. 2011. V. 509. P. 9127.
3. Etude de la dissolution de britholites et de solutions solides monazite / brabantite dop'ees avec des actinides. / Kerdaniel E.D.F.d., Universit'e Paris Sud, 2007.
4. *Popa K., Wallez G., Bregiroux D., Loiseau P.* // J. Solid State Chem. 2011. V. 184. Iss. 10. P. 2629.
<https://www.doi.org/10.1016/j.jssc.2011.07.037>
5. *Tabuteau A., Pagès M., Livet J., Musikas C.* // J. Mater. Sci. Lett. 1988. V. 7. № 12. P. 1315.
<https://www.doi.org/10.1007/BF00719969>
6. *Popa K., Wallez G., Raison P.E., Bregiroux D., Apostolidis Ch., Lindqvist-Reis P., Konings R.J.M.* // Inorg. Chem. 2010. V. 49. № 15. P. 6904.
<https://www.doi.org/10.1021/ic100376u>
7. *Wallez G., Bregiroux D., Popa K., Raison P.E., Apostolidis Ch., Lindqvist-Reis P., Konings R.J.M., Popa A.F.* // Europ. J. Inorg. Chem. 2010. V. 2011. Iss. 1. P. 110.
<https://www.doi.org/10.1002/ejic.201000777>
8. *Zhang Z.-J., Chen H.-H., Yang X.-X., Zhao J.-T., Zhang G.-B., Shi Ch.-Sh.* // J. Phys. D: Appl. Phys. 2008. V. 41. P. 105503.
<https://www.doi.org/10.1088/0022-3727/41/10/105503>
9. *Ganose A.M., Jain A.* // MRS Comm. 2019. V. 9. № 3. P. 874.
<https://www.doi.org/10.1557/mrc.2019.94>
10. *Pies W., Weiss A.* References for Vol. III/7. // Landolt-Börnstein - Group III Condensed Matter 7G. / Ed. Hellwege K.-H., Hellwege A.M. SpringerMaterials, 1971–1972. P. 425.
https://www.doi.org/10.1007/10201585_20
11. *Morin E., Wallez G., Jaulmes S., Couturier J.C., Quarton M.* // J. Solid State Chem. 1998. V. 137. Iss. 2. P. 283.
<https://www.doi.org/10.1006/jssc.1997.7735>
12. *Popa K., Konings R. J. M., Bouëxière D., Popa A.F., Geisler T.* // Adv. Sci. Technol. 2006. V. 45. P. 2012.
<https://www.doi.org/10.4028/www.scientific.net/AST.45.2012>
13. *Huang Y., Cao Y., Jiang Ch., Shi L., Tao Y., Seo H.J.* // Jpn. J. Appl. Phys. 2008. V. 47. P. 6364.
<https://www.doi.org/10.1143/jjap.47.6364>
14. *Popa K., Konings R. J. M., Beneš O., Geisler T., Popa A.F.* // Thermochimica Acta. 2006. V. 451. № 1–2. P. 1.
<https://www.doi.org/10.1016/j.tca.2006.08.011>
15. *Larsson S., Fazzalari N.L.* // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 2014. V. 134. № 2. P. 291.
<https://www.doi.org/10.1007/s00402-012-1558-8>
16. *Marie P.J.* // Bone. 2007. V. 40. № 5. P. 5.
<https://www.doi.org/10.1016/j.bone.2007.02.003>
17. *Querido W., Rossi A.L., Farina M.* // Micron. 2016. V. 80. № P. 122.
<https://www.doi.org/10.1016/j.micron.2015.10.006>
18. *Doublier A., Farlay D., Khebbab M.T., Jaurand X., Meunier P.J., Boivin G.* // Europ. J. Endocrinology. 2011. V. 165. № 3. P. 469.
<https://www.doi.org/10.1530/EJE-11-0415>
19. *Baron R., Tsouderos Y.* // Europ. J. Pharmacology. 2002. V. 450. № 1. P. 11.
[https://www.doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02040-x](https://www.doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02040-x)
20. *Rybchyn M.S., Slater M., Conigrave A.D., Mason R.S.* // J. Bio. Chem. 2011. V. 286. № 27. P. 23771.
<https://www.doi.org/10.1074/jbc.M111.251116>
21. *Bellegqih H., Fakhreddine R., Tigha R., Aatiq A.* // Mediterranean J. Chem. 2020. V. 10. № 8. P.
<https://www.doi.org/10.13171/mjc10802108201448hb>
22. *Shepherd J.H., Best S.M.* // JOM. 2011. V. 63. № 4. P. 83.
<https://www.doi.org/10.1007/s11837-011-0063-9>
23. *Hench L.L., Polak J.M.* // Science. 2002. V. 295. № 5557. P. 1014.
<https://www.doi.org/10.1126/science.1067404>
24. *Amin S., Achenbach S.J., Atkinson E.J., Khosla S., Melton L.J. III* // J. Bone Mineral Res. 2014. V. 29. № 3. P. 581.
<https://www.doi.org/10.1002/jbmr.2072>
25. *McCabe G.P., Badylak S.F.* // Biomaterials. 2009. V. 30. Iss. 8. P. 1482.
<https://www.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.11.040>
26. *Hutmacher D.W.* // Biomaterials. 2000. V. 21. Iss. 24. P. 2529.
[https://www.doi.org/10.1016/s0142-9612\(00\)00121-6](https://www.doi.org/10.1016/s0142-9612(00)00121-6)
27. *Kokubo T., Kim H.M., Kawashita M.* // Biomaterials. 2003. V. 24. Iss. 13. P. 2161.
[https://www.doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00044-9](https://www.doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00044-9)
28. *Porter J.R., Ruckh T.T., Popat K.C.* // Biotechnol. Prog. 2009. V. 25. № 6. P. 1539.
<https://www.doi.org/10.1002/btpr.246>
29. *Rho J.Y., Kuhn-Spearing L., Zioupos P.* // Med. Eng. Phys. 1998. V. 20. № 2. P. 92.
[https://www.doi.org/10.1016/s1350-4533\(98\)00007-1](https://www.doi.org/10.1016/s1350-4533(98)00007-1)
30. *Gao C., Deng Y., Feng P., Mao Zh., Li P., Yang B., Deng J., Cao Y., Shuai C., Peng Sh.* // Int. J. Mol. Sci. 2014. V. 15. Iss. 3. P. 4714.
<https://www.doi.org/10.3390/ijms15034714>
31. *Liu F.-H.* // J. Sol-Gel Sci. Technol. 2012. V. 64. № 3. P. 704.
<https://www.doi.org/10.1007/s10971-012-2905-5>
32. *Preethi Soundarya S., Haritha Menon A., Viji Chandran S. u др.* // Int J Biol Macromol. 2018. V. 119. № P. 1228.
<https://www.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.056>
33. *Seok J. M., Rajangam T., Jeong J. E., Selvamurugan N.* // J. Mater. Chem. B. 2020. V. 8. P. 951.
<https://www.doi.org/10.1039/c9tb02360g>
34. *Zadpoor A.A.* // Biomater. Sci. 2015. V. 3. № 2. P. 231.
<https://www.doi.org/10.1039/c4bm00291a>
35. *Chen X., Fan H., Deng X., Wu L., Yi T., Gu L., Zhou Ch., Fan Y., Zhang X.* // Nanomaterials. 2018. V. 8. Iss. 11.
<https://www.doi.org/10.3390/nano8110960>
36. *Javadzadeh Y., Hamedeyazdan S.* Floating Drug Delivery Systems for Eradication of Helicobacter pylori in Treatment of Peptic Ulcer Disease. // Trends in Helicobacter pylori Infection. / Ed. Roesler B.M. InTech, 2014.
<https://www.doi.org/10.5772/57353>

37. *Mabrouk M., El-Bassouini T.G., Beherei H., Kenawy S.H.* Inorganic additives to augment the mechanical properties of 3D-printed systems 4. // *Advanced 3D-Printed Systems and Nanosystems for Drug Delivery and Tissue Engineering*. Elsevier Inc., 2020. P. 83.
38. *Tripathi G., Basu B.* // *Ceram. Int.* 2012. V. 38. Iss. 1. P. 341.
<https://www.doi.org/10.1016/j.ceramint.2011.07.012>
39. *Pramanik S., Agarwal A. K., Rai K. N., Garg A.* // *Ceram. Int.* 2007. V. 33. Iss. 3. P. 419.
<https://www.doi.org/10.1016/j.ceramint.2005.10.025>
40. *Merli G.J., Weitz H.H.* Medical Management of the Surgical Patient. Elsevier Inc., 2008. 864 p.
41. *Hao Y.I.* // *Vox Sanguinis*. 2009. V. 36. № 5. P. 313.
<https://www.doi.org/10.1111/j.1423-0410.1979.tb04441.x>
42. *Jeong S., Jeon Y., Mun J., Jeong S.M., Liang H., Chung K., Yi P.-I., An B.-S., Seo S.* // *Chemosensors*. 2023. V. 11. Iss. 1. P. 49.
<https://www.doi.org/10.3390/chemosensors11010049>
43. *Lasky F.D., Li Z.M.C., Shaver D.D., Savory J., Savory M.G., Willey D.G., Mikolak B.J., Lantry Ch.L.* // *Clinical Biochemistry*. 1985. V. 18. Iss. 5. P. 290.
[https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(85\)80034-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(85)80034-5)
44. *Chen C., Ong S.P.* // *Nature Computational Science*. 2022. V. 2. № 11. P. 718.
<https://www.doi.org/10.1038/s43588-022-00349-3>
45. *Petríček V., Dušek M., Palatinus L.* // *Zeitschrift für Kristallographie*. 2014. V. 229. № 5. P. 345.
<https://www.doi.org/10.1515/zkri-2014-1737>
46. *Sing K.S.W.* // *Pure Appl. Chem.* 1985. V. 57. № 4. P. 603.
<https://www.doi.org/10.1351/pac1985570-40603>

Using of Machine Learning Capabilities to Predict Double Phosphate Structures for Biomedical Applications

**E. R. Kolomenskaya^{1,*}, V. V. Butova^{1,2}, Yu. V. Rusalev¹, B. O. Protsenko¹,
A. V. Soldatov¹, M. A. Butakova¹**

¹*International Research Institute of Intelligent Materials of the Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia*

²*Institute of General and Inorganic Chemistry of the Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, 1113 Bulgaria*

**e-mail: kolomenskaya@srfedu.ru*

In the rapidly developing field of biomedical research, the search for new materials with improved properties is crucial to moving the entire field forward. Double phosphates have generated significant interest in a wide range of applications, ranging from drug delivery systems to catalysts for biomedical reactions, and the fields of biomedicine and tissue engineering are no exception. In this article, we propose a method for finding new double phosphate materials based on machine learning, screening and applying data from structural databases, and we use this methodology combined with chemical knowledge to propose several promising materials for bone engineering. For the selected candidates, we develop a solid-phase synthesis procedure and apply physical characteristics to confirm the results. In addition, the role of microstructure, i.e. The porosity of frameworks based on these materials is discussed from a biomedical point of view, and several synthetic ways to adjust this parameter are proposed and investigated.

Keywords: machine learning, porous structures, graph neural networks, stability prediction, bone implants.