

УДК 548.5; 66-94

Оригинальная статья

Морфология нанокристаллических структур гидроксиапатита по данным фрактального анализа

О.А. Голованова, В.М. Киселев

ФГАОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

644077, Россия, Омская область, Омск, пр. Мира, 55а

golovanova2000@mail.ru

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.826

Аннотация: В настоящее время мировой спрос на ортопедические имплантаты превышает 6 миллионов единиц в год и продолжает увеличиваться. Известно, что кость человека является композиционным материалом, неорганическая часть которого образована фосфатами кальция, преимущественно в форме гидроксиапатита нестехиометрического состава. Данный факт обуславливает интерес изучения и возможность применения в биомедицинских целях материалов на основе гидроксиапатита, имеющих сходство с химическим составом костной и зубной ткани и высокую биосовместимость. Исследования в данной области необходимы как с точки зрения фундаментальной перспективы по расширению области применения метода, так и с практической точки зрения для сокращения объемов лабораторных экспериментов в рамках разработки новых материалов и исследования биологических жидкостей в норме и патологии. В работе показано, что присутствие органических и неорганических добавок при синтезе гидроксиапатита оказывает влияние на состав и морфологию кристаллов получаемого соединения. Результаты анализа, представленные в виде диаграмм, и позволяют судить об обратно пропорциональной зависимости между временем кристаллизации и величиной морфологической размерности структур гидроксиапатита, вне зависимости от природы добавки. Полученные результаты подтверждают возможность применения морфологического анализа для установления закономерностей формирования материалов на основе гидроксиапатита и выполнения экспрессной оценки их свойств (состав, морфология, степень кристалличности, природа и концентрация примесей).

Ключевые слова: кристаллизация, гидроксиапатит, модифицирование, морфологическая размерность, структура, фосфаты кальция, добавки.

1. Введение

Разработка новых многофункциональных материалов и методов их исследования является одной из перспективных задач в области материаловедения. Актуальность данного направления обусловлена нарастающей потребностью медицины в биосовместимых, нетоксичных синтетических образцах и покрытиях, предназначенных для восстановления поврежденных и утраченных участков костной и зубной ткани [1, 2]. В настоящее время мировой спрос, например, на ортопедические имплантаты превышает 6 миллионов единиц в год и продолжает увеличиваться [3, 4]. Известно, что кость человека является композиционным материалом, неорганическая часть которого образована фосфатами кальция (ФК), преимущественно в форме гидроксиапатита (ГА) нестехиометрического состава [5, 6]. Данный факт обуславливает

интерес изучения и возможность применения в биомедицинских целях материалов на основе ГА, имеющих сходство с химическим составом костной и зубной ткани и высокую биосовместимость. К ним относятся синтетические ФК с различным соотношением кальция/фосфор, в том числе модифицированные образцы, полученные в результате катионных и анионных замещений, а также смеси с другими компонентами (брушит, кальцит) и кальций-фосфатные покрытия на металлах и композитах [1, 4, 7, 8]. Несовершенство современных биоматериалов и методов их исследований обуславливает перспективы разработки новых компонентов, а также переход к альтернативным экспресс-методам в условиях большого количества экспериментов, контролируемых параметров и синтезируемых образцов. Примерами таких экспресс-методов являются инструменты, базирующиеся на взаимосвязи свойств материалов с их составом, структурой и морфологическими особенностями [9, 10]. Морфология, в свою очередь, является комплексной характеристикой, которая включает в себя форму, размер и пространственную организацию объектов [11]. Исследования в данной области необходимы как с точки зрения фундаментальной перспективы по расширению области применения метода, так и с практической точки зрения для сокращения объемов лабораторных экспериментов в рамках разработки новых материалов и исследования биологических жидкостей в норме и патологии. Изучение и разработка биосовместимых материалов является актуальной междисциплинарной задачей [7, 8]. Существуют логичные взаимосвязи между свойствами, составом, структурой и морфологическими особенностями веществ, которые лежат в основе современных методов анализа. Сегодня использование фрактальных моделей лежит в основе методов количественного изучения сложных структур [12], при этом фрактальная геометрия не только является количественной интегральной характеристикой микроструктуры объекта [13], что позволяет описать его форму и строение на количественной основе, но и детализировать процессы образования и эволюции.

С целью получения данных о структуре и свойствах изучаемых объектов, в последние годы развиваются методы с применением инструмента морфологического анализа, дополненного алгоритмами математической обработки данных в рамках фрактального анализа (ФА). Основным его достоинством является возможность исследования образцов без их разрушения, а также высокая чувствительность даже к незначительному изменению свойств. Область сфер и объектов исследования для данного метода не ограничена, в исследовательских работах регулярно предлагаются новые способы применения [14-16].

Цель работы заключалась в установлении взаимосвязей свойств и

структуры гидроксилапатита, в том числе допированного неорганическими и органическими добавками, с морфологическими параметрами их кристаллических структур.

2. Экспериментальная часть

Осаждение гидроксилапатита проводится при смешивании водных растворов соединений, содержащих ионы кальция и фосфат-ионы при поддержании значения среды $pH = 7$ и последующем созревании осадка под маточным раствором [17]. В работе применяется методика синтеза гидроксилапатита, адаптированная с учетом условий, подходящих для метода морфологического анализа [16], и добавок, используемых для модификации образцов. Кристаллические порошки ГА получены после созревания осадка под маточным раствором в течение 2 суток с последующей фильтрацией, промывкой и сушкой при 80°C . Синтез в присутствии добавок выполнялся с использованием методик, аналогичных синтезу чистых веществ. Перечень и концентрации добавок для синтеза ГА (см. Таблицу 1) были определены исходя из моделирования естественных условий их образования в организме человека [5].

Таблица 1. Виды и концентрации добавок, используемых при синтезе.

Ион	Соединение для синтеза	Концентрация, $-\lg C_M$
Сульфат	Сульфат натрия	1,0-2,2
Хлорид	Хлорид натрия	1,0-2,2
Гидрокарбонат	Гидрокарбонат натрия	1,0-2,2
Фторид	Фторид натрия	2,0-5,0
Силикат	Силикат натрия	1,5-3,5
Цитрат	Цитрат натрия	3,4-4,6
	Глюкоза	0,5-2,5
	Желатин	4,4-5,6*

*При молекулярной массе желатина $M = 300\ 000$ г/моль.

Модифицирование синтетических ГА силикат-, фтор- (или хлор-) и карбонат- ионами способствует усилению резорбции имплантата и повышает его стабильность в химически активной среде. Введение сульфат-групп, сопоставимых по размеру с фосфат-группами, позволяет регулировать размер частиц синтезируемого соединения. Желатин является природным полимером, проявляющим высокую стабильность и низкую патогенность, а также высокое сродство с живой тканью за счет содержащихся биологически активных групп аминокислот, что обуславливает перспективу его использования в процессах регенерации костной ткани. Глюкоза и цитрат натрия могут промотировать и существенно влиять на процесс кристаллизации ГА как при создании

синтетических образцов, так и при формировании биологического соединения. Образцы кристаллов ГА и модифицированных соединений в высыхающей капле для морфологического анализа были получены в соответствии с методикой, описанной [17, 18].

Для метода морфологического анализа применялись структуры ГА, полученные осаждением из водных растворов пример зависимости морфологической размерности, для которых изображен на рис. 1 (выделенная зона чувствительна к анализу фракталов).

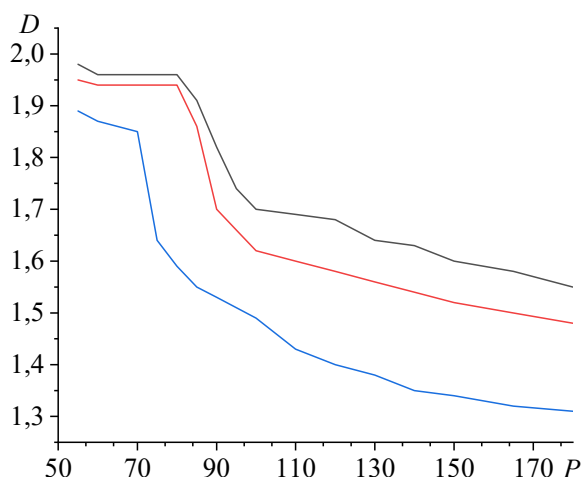


Рис.1. Зависимость морфологической размерности (D) структуры фосфата кальция от порога яркости (P) при обработке макроснимка. Время осаждения (мин): 1 – 20, 2 – 40, 3 – 80.

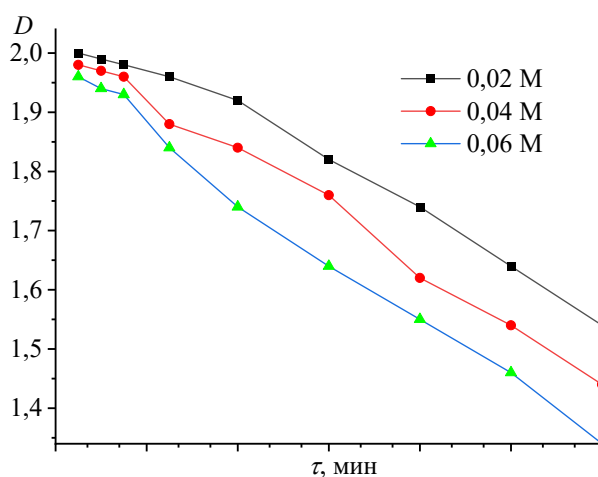


Рис. 2. Зависимость морфологической размерности (D) структуры ГА в высыхающей капле от времени τ от времени τ и концентрации исходных веществ, $P = 90$.

Зависимость морфологической размерности обратно пропорциональна: при увеличении значения порога яркости снижается количество точек, превышающих заданный порог яркости, что приводит к снижению морфологической размерности. Наклон кривой (угол, образуемый с осью абсцисс) отражает чувствительность расчета морфологической размерности к изменению порога яркости и позволяет оценивать наличие на снимке фрактальных объектов: для них характерно наличие ступеней, плато, перегибов и экстремумов.

3. Результаты моделирования и их обсуждение

Зависимости свойств синтетических ГА от морфологии их кристаллических структур определялись по принципу корреляции формы кристаллов и значения их морфологической размерности. При варьировании времени осаждения, условий синтеза и соотношения кальций/фосфор в осадке получены экспериментальные данные, подтверждающие зависимость показателя морфологической размерности

от формы и степени сложности структур, имеющих нерегулярную форму.

Установлено, что зависимость морфологической размерности от времени для структур гидроксилapatита обратно пропорциональна. Начальный этап синтеза характеризуется формированием мелких разрозненных кристаллов вещества, соответствующих значениям морфологической размерности $\sim 1,9$. При дальнейшем росте и агрегации частиц формируются структуры с усложненной геометрией, снижающие морфологическую размерность по линейной зависимости в течение 2-3 часов до постоянного значения равного $1,20 \div 1,25$.

Данная динамика для гидроксилapatита обусловлена низким значением произведения растворимости [20] и высоким пересыщением в сильнощелочной среде $pH = 12,0$, приводящим к превышению предела морфологической устойчивости и образованию папоротникообразных дендритов с дальнейшим их срастанием и формированием стабильной структуры твердой фазы. Частицы образцов гидроксилapatита в обезвоженном осадке являются пористыми агрегатами, формирующимися в структуре апатита гексагональной сингонии, пространственная группа $R\bar{6}_3/m$. Параметры кристаллической решетки образца без добавок: $a = 9,425 \text{ \AA}$, $c = 6,880 \text{ \AA}$, ОКР = 60 нм [19].

При более детальном рассмотрении зависимостей морфологической размерности от времени для фазы ГА при варьировании концентраций исходных веществ (см. рис. 2) установлена прямо пропорциональная зависимость градиента морфологической размерности/времени от пересыщения в связи с более интенсивным ростом кристаллических структур в условиях увеличения концентраций. Также выявлено, что в первые часы кристаллизации данные зависимости имеют линейный вид, за исключением начального периода фазообразования (до 15 мин), в рамках которого морфологическая размерность меняется незначительно. Наличие данного участка обусловлено особенностями кристаллизации ГА и протеканием процессов нуклеации при начале взаимодействия между исходными веществами.

Влияние неорганических и органических добавок на процесс кристаллизации гидроксилapatита

По результатам физико-химического анализа твердых фаз и морфологического анализа макроснимков выявлен ряд закономерностей. Для образцов с добавками, аналогично безпримесной фазе, установлена обратно пропорциональная зависимость морфологической размерности от времени с учетом перехода от мелких разрозненных частиц к кристаллам с высоким геометрическим уровнем организации. Полученная ранее линейная зависимость (см. рис. 2) трансформируется в кривые с наличием

экстремумов и точек перегиба, обусловленных изменением формы кристаллов за счет ряда факторов: замещение катионов и анионов в структуре гидроксилапатита на ионы добавки (см. Таблицу 1), изменение соотношения кальций/фосфор, влияние на кинетику осаждения (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Зависимость соотношения Ca/P в фазе допированного ГА от вводимых добавок.

Наименование добавки	Концентрация добавки, $pC (-\lg C)$	Соотношение кальций/фосфор в твердой фазе
Образец ГА без добавки	–	$1,67 \pm 0,02$
Сульфат натрия	1,0	$2,63 \pm 0,04$
Хлорид натрия	1,0	$1,70 \pm 0,03$
Гидрокарбонат натрия	1,0	$1,82 \pm 0,04$
Фторид натрия	2,0	$4,59 \pm 0,07$
Силикат натрия	1,5	$2,61 \pm 0,04$
Цитрат натрия	3,4	$1,70 \pm 0,03$
Глюкоза	0,5	$1,89 \pm 0,04$
Желатин	4,4*	$1,83 \pm 0,03$

* При молекулярной массе желатина $M = 300\,000$ г/моль.

Синтез в присутствии добавки цитрата натрия.

Установлено незначительное влияние ионов цитрата на состав и структуру осадка ГА, что коррелирует с незначительным изменением величины морфологической размерности кристаллов $< 0,1$. Несмотря на высокую концентрацию данного компонента в природной костной ткани (1-5% масс.), в ряде работ показано незначительное изменение соотношения кальций/фосфор в осадке ГА, стабилизированного цитратом натрия в процессе синтеза, а влияние на морфологию кристаллов ощутимо только в области более высоких концентраций добавки (0,02-0,3 М).

Синтез в присутствии добавки сульфата натрия.

Установлено, что замещение фосфат-ионов в структуре апатита на сульфат-группы приводит к образованию мелких кристаллов, соответствующих более высоким значениям морфологической размерности ($1,85 \div 1,98$) и снижению градиента морфологической размерности от времени в области высоких концентраций добавки ($C_M = 0,1$ М). Известно, что замещение на сульфатные группы способствует снижению размера частиц ГА (ОКР: 60 нм $\rightarrow$ 55 нм) и образованию большого количества кристаллов пластинчатой морфологии, что коррелирует с увеличением морфологической размерности по сравнению с крупными кристаллами, имеющими более сложную геометрическую структуру. Полученные характеристики сульфат-

замещенных ГА (форма и размер частиц, морфология) согласуются с литературными данными [21].

Синтез в присутствии добавки хлорида натрия.

Аналогичные результаты получены при синтезе ГА в присутствии хлорида натрия. Кроме того, при высоких концентрациях добавки ($pC < 1,2$) на макроснимках обнаружены кристаллы различной формы, что может свидетельствовать о кристаллизации, как ГА, так и хлорида натрия, присутствующего в растворе. В подобных случаях алгоритм анализа фрактальной размерности не всегда позволяет разделить разнородные объекты, что приводит к дополнительной погрешности при расчете морфологической размерности.

Синтез карбонатгидроксиапатита (КГА)

Присутствие карбонат-ионов при синтезе ГА, в отличие от прочих образцов, не приводит к значительному увеличению морфологической размерности при повышении концентрации добавки. Незначительное изменение морфологической размерности образцов (и даже снижение на начальном этапе синтеза) может быть обусловлено образованием кальцита, отличающегося формой и размерами кристаллов, по сравнению с КГА смешанного типа.

Синтез фторгидроксиапатита (ФГА)

При синтезе в присутствии фторида натрия получена твердая фаза, содержащая кристаллы фторапатита (ФГА).

При увеличении концентрации фторида натрия, и по мере замещения гидроксильных и фосфатных групп на фторид- и карбонат-ионы, соотношение кальций/фосфор в осадке увеличивается от 1,67 до 4,59 [20]. Данные изменения коррелируют с увеличением морфологической размерности при высоких концентрациях добавки, связанным с изменением формы кристаллов и соотношения кальций/фосфор (для ФГА характерны крупные столбчатые кристаллы с гексагональной огранкой).

Синтез кремний замещенного гидроксиапатита

При синтезе в присутствии силиката натрия получен силикатсодержащий ГА. Известно, что при увеличении концентрации добавки интенсивность полосы гидроксильных-групп снижается, что обусловлено необходимостью компенсации избыточного заряда, возникающего при введении силикатных групп. Описанные изменения приводят к разрыхлению кристаллической решетки ГА и повышению степени ее дефектности, что приводит к увеличению морфологической

размерности, а также, согласно литературным данным [17, 22], высоким показателям остеоинтеграции и биологической активности.

Синтез в присутствии добавки желатина

При синтезе в присутствии желатина получен нанодисперсный гидроксилapatит (размер кристаллитов = 5÷40 нм) за счет образования пространственной сетки биополимера и увеличения числа центров кристаллизации при взаимодействии ионов кальция с анионными группировками желатина. Для данных структур определены зависимости морфологической размерности от концентрации добавки, близкие к линейным. Концентрация желатина является определяющим фактором в зарождении кристаллов ГА. Так при ее повышении, уже на начальном этапе синтеза наблюдается высокая плотность центров кристаллизации, что, в свою очередь, увеличивает показатель морфологической размерности.

Синтез в присутствии добавки глюкозы

Кристаллизация ГА в присутствии глюкозы также приводит к увеличению морфологической размерности структур по сравнению с образцом сравнения (без добавок). Увеличение концентрации глюкозы приводит к росту соотношения кальций/фосфор, снижению содержания воды в структуре ГА, замещение фосфат-ионов на карбонат-ионы, что способствует возрастанию кристалличности твердой фазы и увеличению фрактальной размерности [20].

Наиболее значимые морфологические изменения относительно образца ГА без добавок отмечены для кристаллических структур, синтезированных в присутствии солей сульфат натрия фторид натрия и силикат натрия.

Таким образом, установлено, что присутствие добавок при синтезе наногидроксилapatита оказывает влияние на состав, структуру и морфологию кристаллов получаемого соединения, о чем свидетельствует корреляция концентрации добавок и времени созревания осадка с морфологической размерностью. Полученные результаты подтверждают возможность применения морфологического анализа для установления закономерностей формирования материалов на основе ГА и выполнения экспрессной оценки их свойств (состав, морфология, степень кристалличности, природа и концентрация примесей).

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № 075-03-2023.

Библиографический список:

1. **James, S.L.** Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 / S.L. James, D. Abate, K.H. Abate et al. // *The Lancet*. – 2018. – V. 392. – I. 10159. – P. 1789-1858. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32279-7.
2. **Лесняк, О.М.** Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) / О.М. Лесняк, И.А. Баранова, К.Ю. Белова и др. // *Травматология и ортопедия России*. – 2018. – Т. 24. – № 1. – С. 155-168. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
3. **Kivrak, N.** Synthesis of calcium hydroxyapatite/tricalcium phosphate (HA-TCP) composite bioceramics powders and their sintering behavior / N. Kivrak, A.C. Taş // *Journal of the American Ceramic Society*. – 1998. – V. 81. – I. 9. – P. 2245-2252. DOI: 10.1111/j.1151-2916.1998.tb02618.x.
4. **Gibson, I.R.** Characterization of the transformation from calcium-deficient apatite to β -tricalcium phosphate / I.R. Gibson, I. Rehman, S.M. Best, W. Bonfield // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2000. – V. 11. – I. 12. – P. 799-804. DOI: 10.1023/A:1008905613182.
5. **Alkhraisat, M.H.** Magnesium substitution in brushite cements / M.H. Alkhraisat, J. Cabrejos-Azama, C.R. Rodríguez et al. // *Journal Materials Science and Engineering*. – 2013. – V. 33. – I. 1. – P. 475-481. DOI: 10.1016/j.msec.2012.09.017.
6. **Cui, W.** Hydrothermal synthesis of Mg-substituted tricalcium phosphate nanocrystals / W. Cui, S. Wang, R. Yang, X. Zhang // *MRS Communications*. – 2019. – V. 9. – I. 3. – P. 971-978. DOI: 10.1557/mrc.2019.110.
7. **Guo, X.** Osteogenic effects of magnesium substitution in nano-structured β -tricalcium phosphate produced by microwave synthesis / X. Guo, Y. Long, W. Li, H. Dai // *Journal of Materials Science*. – 2019. – V. 54. – I. 16. – P. 11197-11212. DOI: 10.1007/s10853-019-03674-7.
8. **Roy, M.** Effects of zinc and strontium substitution in tricalcium phosphate on osteoclast differentiation and resorption / M. Roy, G.A. Fielding, A. Bandyopadhyay, S. Bose // *Biomaterials Science*. – 2013. – V. 1. – I. 1. – P. 74-82. DOI: 10.1039/c2bm00012a.
9. **Мясникова, Н.А.** Методы и средства исследования структуры и свойств наноматериалов и покрытий с наноструктурой / Н.А. Мясникова, А.В. Сидашов. – Ростов н/Д: ФГБОУ ВО РГУПС, 2017. – 157 с.
10. **Асхабов, А.М.** Новые идеи в теории образования кристаллических зародышей (обзор) / А.М. Асхабов // *Известия Коми научного центра УрО РАН*. – 2019. – № 2(38). – С. 51-60.
11. **Линников, О.Д.** Механизм формирования осадка при спонтанной кристаллизации солей из пересыщенных водных растворов / О.Д. Линников // *Успехи химии*. – 2014. – Т. 83. – № 4. – С. 343-364.
12. **Nanev, C.N.** Evaluation of the critical nucleus size without using interface free energy / C.N. Nanev // *Journal of Crystal Growth*. – 2020. – V. 535. – Art №. 125521. – 3 p. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2020.125521.
13. **Горичев, И.Г.** Анализ кинетических данных растворения оксидов металлов с позиций фрактальной геометрии / И.Г. Горичев, А.Д. Изотов, А.И. Горичев и др. // *Журнал физической химии*. – 1999. – Т. 71. – № 10. – С. 1802-1808.
14. **Kiselev, V.M.** The fractal analysis method for the study of hydroxylapatite crystallization process / V.M. Kiselev, O.A. Golovanova, V.B. Fedoseev // *Applied Solid State Chemistry*. – 2018. – № 3. – P. 46-51. DOI: 10.18572/2619-0141-2018-3-4-46-51.
15. **Thongboonkerd, V.** Should urine pH be adjusted prior to gel-based proteome analysis? / V. Thongboonkerd, S. Mungdee, W. Chiangjong // *Journal of Proteome Research*. – 2009. – V. 8. – I. 6. – P. 3206-3211. DOI: 10.1021/pr900127x.
16. **Fleming, D.E.** A comparative study of the adsorption of amino acids on to calcium minerals found in renal calculi / D.E. Fleming, W. Bronswijk, R.L. Ryall // *Clinical Science*. – 2001. – V. 101. – I. 2. – P. 159-168.
17. **Salamanna, F.** Antiresorptive properties of strontium substituted and alendronate functionalized hydroxyapatite nanocrystals in an ovariectomized rat spinal arthrodesis model / F. Salamanna, G. Giavaresi, A. Parrilli et al. // *Journal Materials Science and Engineering: C*. – 2017. – V. 95. – P. 355-362. DOI: 10.1016/j.msec.2017.11.016.
18. Вода питьевая. Метод определения содержания полифосфатов: ГОСТ 18309-72; введ. 01.01.1974. – М.: Госстандарт СССР, 1972. – 5 с.
19. **База данных 2020620022 Российская Федерация.** Фрактальная размерность кристаллических структур гидроксилапатита, полученного осаждением из водного раствора в присутствии добавок / Голованова О.А., Киселев В.М.; заявители и патентообладатели ФГБОУ ВО «омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского». – № 2019622529; заявл. 24.12.2019; опубл. 10.01.20, Бюл. № 1. – 1,87 Мб.
20. **Лурье, Ю.Ю.** Справочник по аналитической химии / Ю.Ю. Лурье. – М: Химия, 1989. – 448 с.

21. **Ressler, A.** Strontium substituted biomimetic calcium phosphate system derived from cuttlefish bone / A. Ressler, M. Cvetnić, M. Antunović et al. // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2020. – V. 108. – I. 4. – P. 1697-1709. DOI: 10.1002/jbm.b.34515.
22. **Zhang, J.** Concentration-dependent osteogenic and angiogenic biological performances of calcium phosphate cement modified with copper ions / J. Zhang, H. Wu, F. He et al. // *Journal Materials Science and Engineering: C*. – 2019. – V. 99. – P. 1199-1212. DOI: 10.1016/j.msec.2019.02.042.

References:

1. James S.L., Abate D., Abate K.H. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study, *The Lancet*, 2018, vol. 392, no. 10159, pp. 1789-1858. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32279-7.
2. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu. et al. Osteoporoz v Osteoporoz v Rossijskoj Federatsii: epidemiologiya, mediko-sotsial'nye i ekonomicheskie aspekty problemy (obzor literatury) [Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review)], *Travmatologiya i ortopediya Rossii [Traumatology and Orthopedics of Russia]*, 2018, vol. 24, no. 1, pp. 155-168. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168. (In Russian).
3. Kivrak N., Taş A.C. Synthesis of calcium hydroxyapatite-tricalcium phosphate (HA-TCP) composite bioceramics powders and their sintering behavior, *Journal of the American Ceramic Society*, 1998, vol. 81, issue 9, pp. 2245-2252. DOI: 10.1111/j.1151-2916.1998.tb02618.x.
4. Gibson I.R., Rehman I., Best S.M., Bonfield W. Characterization of the transformation from calcium deficient apatite to β -tricalcium phosphate, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2000, vol. 11, issue 12, pp. 799-804. DOI: 10.1023/A:1008905613182.
5. Alkhraisat M.H., Cabrejos-Azama J., Rodríguez C.R. et al. Magnesium substitution in brushite cements, *Journal Materials Science and Engineering: C*, 2013, vol. 33, issue 1, pp. 475-481. DOI: 10.1016/j.msec.2012.09.017.
6. Cui W., Wang S., Yang R., Zhang X. Hydrothermal synthesis of Mg-substituted tricalcium phosphate nanocrystals, *MRS Communications*, 2019, vol. 9, issue 3, pp. 971-978. DOI: 10.1557/mrc.2019.110.
7. Guo X., Long Y., Li W., Dai H. Osteogenic effects of magnesium substitution in nano-structured β -tricalcium phosphate produced by microwave synthesis, *Journal of Materials Science*, 2019, vol. 54, issue 16, pp. 11197-11212. DOI: 10.1007/s10853-019-03674-7.
8. Roy M., Fielding G.A., Bandyopadhyay A., Bose S. Effects of zinc and strontium substitution in tricalcium phosphate on osteoclast differentiation and resorption, *Biomaterials Science*, 2013, vol. 1, issue 1, pp. 74-82. DOI: 10.1039/c2bm00012a.
9. Myasnikova N.A. Metody i sredstva issledovaniya struktury i svoystv nanomaterialov i pokrytij s nanostruktur [Methods and means for studying the structure and properties of nanomaterials and coatings with nanostructure]. Rostov-on-Don, Rostov State Transport University Publ., 2017, 157 p. (In Russian).
10. Askhabov A.M. Novye idei v teorii obrazovaniya kristallicheskikh zarodyshej (obzor) [New ideas in the theory of formation of crystalline nuclei] // *Izvestiya Komi nauchnogo centra UrO RAN. [Proceedings of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences]*, 2019, vol. 2, no. 38, pp. 51-60. (In Russian).
11. Linnikov O.D. Mechanism of precipitate formation during spontaneous crystallization of salts from supersaturated aqueous solutions, *Russian Chemical Reviews*, 2014, vol. 83, issue 4, pp. 343-364. DOI: 10.1070/RC2014v083n04ABEH004399.
12. Nanev C.N. Evaluation of the critical nucleus size without using interface free energy, *Journal of Crystal Growth*, 2020, vol. 535, art. no. 125521, 3 p. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2020.125521.
13. Gorichev I.G., Izotov A.D., Gorichev A.I. et al. Analiz kineticheskikh dannyx rastvoreniya oksidov metallov s pozitsij fraktal'noj geometrii [Analysis of the kinetic data of the dissolution of metal oxides from the standpoint of fractal geometry], *Zhurnal fizicheskoy khimii [Russian Journal of Physical Chemistry A]*, 1999, vol. 71, no. 10, pp. 1802-1808. (In Russian).
14. Kiselev V.M., Golovanova O.A., Fedoseev V.B. The fractal analysis method for the study of hydroxylapatite crystallization process, *Applied Solid State Chemistry*, 2018, no. 3, pp. 46-51. DOI: DOI: 10.18572/2619-0141-2018-3-4-46-51.
15. Thongboonkerd, V. Should urine pH be adjusted prior to gel-based proteome analysis?, *Journal of Proteome Research*, 2009, vol. 8, issue 6, pp. 3206-3211. DOI: 10.1021/pr900127x.
16. Fleming D.E. A comparative study of the adsorption of amino acids on to calcium minerals found in renal calculi, *Clinical Science*, 2001, vol. 101, issue 2, pp. 159-168.

17. Salamanna F., Giavaresi G., Parrilli A. et al. Antiresorptive properties of strontium substituted and alendronate functionalized hydroxyapatite nanocrystals in an ovariectomized rat spinal arthrodesis model, *Journal Materials Science and Engineering: C*, 2017, vol. 95, pp. 355-362. DOI: 10.1016/j.msec.2017.11.016.
18. Voda pit'evaya. Metod opredeleniya sodержaniya polifosfatov: GOST 18309-72 [Drinking water. Method for determination of polyphosphate content: State Standard 18309-72]. Moscow, Gosstandart USSR Publ., 1972. 5 p. (in Russian).
19. Golovanova O.A., Kiselev V.M. *Fraktal'naya razmernost' kristallicheskikh struktur gidroksilapatita, poluchennogo osazhdeniem iz vodnogo rastvora v prisutstvii dobavok* [Fractal dimension of crystalline structures of hydroxyapatite obtained by precipitation from an aqueous solution in the presence of additives]. Database RF, no. 2020620022, 2020. (In Russian).
20. Lur'e Yu.Yu. *Spravochnik po analiticheskoy khimii* [Handbook of analytical chemistry], Moscow, Chemistry Publ., 1989, 448 p. (In Russian).
21. Ressler A., Cvetnić M., Antunović M. et al. Strontium substituted biomimetic calcium phosphate system derived from cuttlefish bone, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2020, vol. 108, issue 4, pp. 1697-1709. DOI: 10.1002/jbm.b.34515.
22. Zhang J., Wu H., He F. et al. Concentration-dependent osteogenic and angiogenic biological performances of calcium phosphate cement modified with copper ions, *Journal Materials Science and Engineering: C*, 2019, vol. 99, pp. 1199-1212. DOI: 10.1016/j.msec.2019.02.042.

Original paper

Morphology of nanocrystalline structures of hydroxyapatite based on fractal analysis

O.A. Golovanova, V.M. Kiselev

Dostoevsky Omsk State University, Omsk, Russia

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.826

Abstract: Currently, the global demand for orthopedic implants exceeds 6 million units per year and continues to increase. It is known that human bone is a composite material, the inorganic part of which is formed by calcium phosphates, mainly in the form of hydroxyapatite of non-stoichiometric composition. This fact determines the interest in studying—the possibility of using hydroxyapatite-based materials for biomedical purposes, which are similar to the chemical composition of the bone and dental tissues and have high biocompatibility. Research in this area is necessary from both the fundamental perspective for expanding the scope of the method, and in view of development of new materials and studying biological fluids in health and pathology. The work shows that the presence of organic and inorganic additives in the synthesis of hydroxyapatite affects the composition and morphology of the crystals of the resulting compound. The results of analysis, presented in the form of diagrams, allow us to judge the inversely proportional relationship between the crystallization time and the value of the morphological dimension of the hydroxyapatite structures, regardless of the nature of the additive. The results obtained confirm the possibility of using morphological analysis to establish the patterns of formation of hydroxyapatite-based materials and to perform an express assessment of their properties (composition, morphology, degree of crystallinity, nature and concentration of impurities).

Keywords: *crystallization, hydroxyapatite, modification, morphological dimension, structure, calcium phosphates, additives.*

Голованова Ольга Александровна – д.г.-м.н., профессор, заведующая кафедрой неорганической химии ФГАОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

Киселев Владимир Михайлович – к.х.н., младший научный сотрудник кафедры неорганической химии ФГАОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

Olga A. Golovanova – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Inorganic Chemistry, Dostoevsky Omsk State University

Vladimir M. Kiselev – Ph. D., Researcher, Inorganic Chemistry Department, Dostoevsky Omsk State University

Поступила в редакцию/received: 05.09.2024; после рецензирования/revised: 01.10.2024; принята/accepted 03.10.2024.