

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

На правах рукописи



Стасенко Ксения Сергеевна

Получение и исследование свойств некоторых висмутсодержащих соединений со
структурой апатита

1.4.1. – Неорганическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

Буланов Евгений Николаевич, к.х.н., доцент

Нижний Новгород - 2023

Оглавление

Введение	4
Глава 1 Основные сведения о соединениях со структурой апатита.....	10
1.1 Супергруппа минерала апатита	10
1.2 Кристаллическая структура апатита	13
1.3 Химическое многообразие апатитов	17
1.3.1 Замещения в положении L	17
1.3.2 Замещения в положении T	18
1.3.3 Замещения в положении M.....	19
1.3.4 Морфотропный переход	20
1.4 Основные области применения материалов на основе апатитов	20
1.4.1 Удобрения на основе апатитов	22
1.4.2 Восстановление окружающей среды	23
1.4.3 Люминофоры и лазеры	25
1.4.4 Биоматериалы.....	26
1.5 Висмутсодержащие материалы в медицине: от лекарств до апатитоподобных биоматериалов.....	31
Глава 2 Объекты исследования, используемые реактивы, методы и аппаратура ..	36
2.1 Объекты исследования.....	36
2.2 Выбор и классификация используемых реактивов	36
2.3 Используемые методы исследования.....	37
2.3.1 Электронно-зондовый микроанализ	37
2.3.2 Рентгенография	39
2.3.3 Метод высокотемпературной рентгенографии.....	42
2.3.4. Вакуумная адиабатическая калориметрия	43
2.3.5 Электронная микроскопия	45
2.3.6 Материалы и методы исследования биосовместимости	46
Глава 3 Синтез и результаты исследования некоторых висмут-apatитов.....	50
3.1 Получение объектов исследования	50
3.1.1 Синтез индивидуальных соединений и твердых растворов состава	50
$\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4, 5$)	50
3.1.2 Синтез индивидуальных соединений и твердых растворов состава	51

$\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$).....	51
3.2 Исследование кристаллической структуры	51
3.2.1 Кристаллическая структура индивидуальных соединений и твердых растворов состава $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4, 5$)	51
3.2.2 Кристаллическая структура индивидуальных соединений и твердых растворов состава $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$).....	60
3.3 Тепловое расширение индивидуальных соединений и твердых растворов состава $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$).....	68
3.4 Термодинамические исследования	74
3.5 Результаты биологических исследований	78
3.5.1 Исследование биосовместимости кальций-висмут оксоапатита на модели <i>in vitro</i>	78
3.5.2 Кристаллохимическая и морфологическая интерпретация биосовместимости соединений $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4$).....	83
Выводы	88
Заключение	90
Список использованных источников	92

Введение

Актуальность темы

Решение актуальных задач современного материаловедения давно перестало быть задачей исключительно инженерных наук. Мультидисциплинарный подход, основанный на достижениях физики, химии, биологии и медицины, в последнее время стал максимально эффективно использоваться в многих областях человеческой деятельности.

Одной из областей, где этот подход проявился наиболее ярко, стала разработка новых изделий медицинского назначения, в частности неорганических биоматериалов.

Увеличение средней продолжительности жизни человека привело в том числе к необходимости лечения множества болезней, обусловленных проблемами с костной тканью. Также сохраняется довольно большое количество травм, связанных с повреждением костей. Кроме того, проблемы стоматологического характера, касаются практически 95% населения планеты. В связи с вышесказанным фокус внимания современных химиков и материаловедов направлен на создание материалов, которые можно использовать для восстановления твердых тканей человека.

Давно известно, что минеральной составляющей костей и зубов человека является гидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ – кристаллохимический аналог природного минерала апатита. За последние несколько десятилетий было разработано огромное множество подходов к получению данного вещества в лабораторных условиях, а также производству материалов на его основе. Однако материалы на основе «чистого» гидроксиапатита не сопоставимы по механической прочности и биологической активности с материалом нативной кости. В связи с этим постоянно ведутся работы по химической модификации данного вещества различными ионами с целью улучшения эксплуатационных характеристик.

Исследование висмутсодержащих апатитов в русле разработки биоматериалов началось около 10 лет назад. При этом за прошедшее время было

опубликовано незначительное количество работ по их синтезу и физико-химическому исследованию, тогда как большая часть исследований была направлена на изучение композитных материалов, в которых висмут существует в форме оксида. Такие композитные материалы, однако, оказались ограниченно применимы с точки зрения свободного высвобождения висмута и накопления его в почках. В другой стороны, висмут, прочно закрепленный в кристаллической матрице апатита, представляется более перспективным для хирургических и стоматологических применений, поскольку такого рода материалы являются потенциально биосовместимыми, но сохраняют свою антимикробную активность. К сожалению, как детальных кристаллохимических исследований такого рода соединений, так и изучения их совместимости с организмом человека в литературе не представлено, что является прямым подтверждением высокой актуальности данного исследования.

Цель и задачи работы

Целью диссертационной работы является получение и комплексное исследование свойств висмутсодержащих апатитов составов $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4, 5$) и $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$).

Для достижения этой цели на разных этапах ее выполнения были поставлены следующие задачи:

1. Получение апатитов составов $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4, 5$) и $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$).
2. Уточнение кристаллической структуры полученных апатитов с помощью метода Ритвельда.
3. Изучение особенностей изовалентного ($\text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Pb}^{2+}$) и гетеровалентного ($2\text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Bi}^{3+} + \text{Na}^+$) изоморфизма в кристаллической структуре апатита.
4. Исследование особенностей теплового расширения апатитов состава $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$) в интервале температур 298-1073К.
5. Экспериментальное изучение изобарной теплоемкости $\text{Ca}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ в температурном интервале 6,5-305,0 К.

6. *In vitro* исследование цитотоксичности апатитов $\text{Ca}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ и $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4$).

Научная новизна полученных результатов

1. Получены апатиты составов $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4, 5$), $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3$), а также соединение $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$, имеющее собственный структурный тип. Все соединения в системе $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4, 5$), а также промежуточные твердые растворы в системе $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ получены, идентифицированы и исследованы впервые.
2. Кристаллохимический анализ исследуемых соединений позволил выявить особенности распределения основных катионов (Ca, Na, Bi, Pb) по двум катионным положениям структуры апатита.
3. Впервые обнаружен морфотропный переход в системе $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$), а также определены границы составов, отвечающих различным структурным типам.
4. Впервые установлены особенности теплового расширения соединений системы $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$).
5. Методом вакуумной адиабатической калориметрии определена изобарная теплоемкость в широком интервале температур для $\text{Ca}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$.
6. Впервые на модели *in vitro* доказано отсутствие цитотоксичности висмутсодержащих апатитов составов $\text{Ca}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ и $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4$). Обнаруженному явлению дана интерпретация с точки зрения морфологических и кристаллохимических особенностей веществ.

Теоретическая и практическая значимость выполненной работы

Работа представляет собой системное исследование висмутсодержащих апатитов составов $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4, 5$) и $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$). Представленный в диссертации экспериментальный материал по свойствам указанных соединений может быть включен в соответствующие

справочные издания и учебные пособия по неорганической, бионеорганической, физической химии, кристаллохимии. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы данные о структурных характеристиках изучаемых соединений, а также их связи с составом, теплофизическими свойствами и биологической активностью апатитов могут быть использованы при разработке новых материалов для различных отраслей промышленности, в первую очередь – для получения изделий медицинского назначения. Ряд полученных материалов могут быть использованы в качестве основы при создании биокерамических материалов для восстановления костной ткани.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование построено на основе комплексного подхода к получению новых биоматериалов: от синтеза через физико-химическую характеристику (изучение химического состава, кристаллической структуры, морфологии) к исследованию биосовместимости по отношению к клеткам человека. В работе использовались современные методы исследований, такие как энергодисперсионный рентгеновский микроанализ, рентгеноструктурный анализ, электронная микроскопия, вакуумная адиабатическая калориметрия, стандартный МТТ-тест, реализованные на современном научном оборудовании.

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах диссертационного исследования

Апробация работы и публикации

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на The 2nd and the 3d Struchkov Meeteing: International Workshop on Chemical Crystallography and Structural Biology (Москва, 2016 и 2021); Materials science of the future: research, development, scientific training (Нижний Новгород, 2019 и 202); 4th Conference and School for Young Scientists Non-Ambient Diffraction and Nanomaterials (NADM-4) (Санкт-Петербург, 2020); Второй научно-технической конференции «Материалы с

заданными свойствами на переходе к новому технологическому укладу: химические технологии» (Москва, 2020); IX Межвузовской конференции-конкурсе имени члена-корреспондента АН СССР Александра Александровича Яковкина «Физическая химия – основа новых технологий и материалов» (С.-Петербург, 2020), а также Ежегодной всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) (Н.Новгород, 2016-2021). По теме диссертации опубликованы 4 статьи в журналах Journal of Chemical Thermodynamics, Bulletin of Materials Science, Dalton Transactions, Ceramics International, индексируемых библиографическими базами данных Web of Science, Scopus, РИНЦ и входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 глава в коллективной монографии «Biosceramics: Advances in Applications and Research», индексируемой библиографической базой данных Scopus; тезисы 12 докладов международных и всероссийских профильных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов, заключения, списка цитируемой литературы, включающего 131 ссылку на работы отечественных и зарубежных авторов. В работе содержится 29 рисунков и 17 таблиц.

Благодарности

Автор выражает благодарность научному руководителю к.х.н., доценту Е.Н. Буланову, заведующему кафедрой аналитической и медицинской химии д.х.н. проф. А.В. Князеву, к.м.н. Д.Я. Алейник, к.м.н. М.Н. Егорихиной, к.х.н. М.И. Лелету, к.х.н. В.М. Кяшкину, к.х.н. Д.Г. Фукиной, О.Н. Голицыной.

Работа выполнена в сотрудничестве с ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород), ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский

государственный университет имени Н.П. Огарёва» (Саранск) при финансовой поддержке Программы стратегического академического лидерства Университета Лобачевского «Приоритет 2030» (внутренний номер проекта Н-413-99_2023-2024).

Глава 1 Основные сведения о соединениях со структурой апатита

Соединения, относящиеся к структурному типу минерала апатита, имеют общую формулу $M1^{(4f)}_2M2^{(6h)}_3(PO_4)_3L$ ($Z = 2$). В качестве элемента М в природных и синтетических апатитах могут выступать одно- (Na, K), двух- (Ca, Sr, Ba, Mn, Cd, Pb), трех- (Y, Bi, PЗЭ)[1] и четырехзарядные (Th)[2] катионы. В позиции Т находятся элементы, формирующие тетраэдрические группы с кислородом (в исключительных случаях – фтором [3]): четырех- (Si, Ge), пяти- (P, V, Cr, Mn, As) и шестизарядные (S, Se) катионы. В отдельных представителях данного класса соединений это также могут быть элементы, образующие координационный полиэдр в виде плоских треугольников (B, As) или октаэдров (Os, Re). Позиция L, как правило, занята галогенами, оксо- и гидроксогруппами, а также другими анионами [4] и в том числе – вакансиями (\square)[5]. Благодаря такому разнообразию химических составов материалы на основе апатитов могут использоваться в различных областях человеческой деятельности: от сельского хозяйства до биомедицины [6]. В связи с этим интерес представляют, с одной стороны, изучение фундаментальных аспектов существования соединений данного класса (кристаллическая структура, химический состав, кристаллохимические границы изоморфизма и др.), а с другой – прикладные разработки, направленные на создание новых материалов или материалов с улучшенными свойствами.

1.1 Супергруппа минерала апатита

Благодаря тому, что структурный тип апатита может включать в себя большую часть долгоживущих элементов Периодической системы, его атомную структуру следует считать одной из самых прочных минеральных структур в природе [7]. После амфиболов, слюд и цеолитов супергруппа апатита содержит больше различных видов минералов, чем любая другая минеральная супергруппа. В таблице 1 представлены основные представители кристаллохимических подгрупп супергруппы апатита [8].

Таблица 1. Номенклатура супергруппы апатита с идеализированными химическими формулами отдельных представителей.

Название минерала	Химическая формула	Название минерала	Химическая формула
Группа апатита		Группа бритолита	
Алфорсит	$Ba_5(PO_4)_3Cl$	Бритолит-(Ce)	$(Ce,Ca)_5(SiO_4)_3OH$
Хлорапатит	$Ca_5(PO_4)_3Cl$	Бритолит-(Y)	$(Y,Ca)_5(SiO_4)_3OH$
Фторапатит	$Ca_5(PO_4)_3F$	Фторбритолит-(Ce)	$(Ce,Ca)_5(SiO_4)_3F$
Гидроксилапатит	$Ca_5(PO_4)_3OH$	Фторбритолит-(Y)	$(Y,Ca)_5(SiO_4)_3F$
Гидроксилапатит-М	$Ca_5(PO_4)_3OH$	Фторкальциобритолит	$(Ca,PЗЭ)_5(SiO_4,PO_4)_3F$
Джонбаумит	$Ca_5(AsO_4)_3OH$	Меланоцерит-(Ce)	$(Ce,Ca)_5(Si,B)_3O_{12}(OH,F) \cdot nH_2O$
Джонбаумит-М	$Ca_5(AsO_4)_3OH$	Тритомит-(Ce)	$Ce_5(SiO_4,BO_4)_3(OH,O)$
Миметит	$Pb_5(AsO_4)_3Cl$	Тритомит-(Y)	$Y_5(SiO_4,BO_4)_3(O,OH,F)$
Миметит-М	$Pb_5(AsO_4)_3Cl$	Группа элистадита	
Печкаит	$Mn_5(PO_4)_3Cl$	Хлореллестадит	$Ca_5(SiO_4)_{1.5}(SO_4)_{1.5}Cl$
Пироморфит	$Pb_5(PO_4)_3Cl$	Флуореллестадит	$Ca_5(SiO_4)_{1.5}(SO_4)_{1.5}F$
Стронадельфит	$Sr_5(PO_4)_3F$	Гидроксиэллестадит	$Ca_5(SiO_4)_{1.5}(SO_4)_{1.5}OH$
Швабит	$Ca_5(AsO_4)_3F$	Матедлеит	$Pb_5(SiO_4)_{1.5}(SO_4)_{1.5}Cl$
Турнеорит	$Ca_5(AsO_4)_3Cl$	Группа гедифана	
Группа беловита		Айолозит	$Na_2(Na_2Bi)(SO_4)_3Cl$
Беловит-(Ce)	$NaCeSr_3(PO_4)_3F$	Караколит	$Na_2(Pb_2Na)(SO_4)_3Cl$
Беловит-(La)	$NaLaSr_3(PO_4)_3F$	Цезанит	$Ca_2Na_3(SO_4)_3OH$
Карлгисекеит-(Nd)	$NaNdCa_3(PO_4)_3F$	Фторфосфогедифан	$Ca_2Pb_3(PO_4)_3F$
Делонеит	$(Na_{0.5}PЗЭ_{0.25}Ca_{0.25}) / (Ca_{0.75}PЗЭ_{0.25})Sr_{1.5} / (CaNa_{0.25}PЗЭ_{0.25})(PO_4)_3F_{0.5}(OH)_{0.5}$	Гедифан	$Ca_2Pb_3(AsO_4)_3Cl$
Фторкафит	$SrCaCa_3(PO_4)_3F$	Мияхисаит	$(Sr,Ca)_2Ba_3(PO_4)_3F$
Фторстрофит	$SrCaSr_3(PO_4)_3F$	Мореландит	$Ca_2Ba_3(AsO_4)_3Cl$
Куаннерсуит (Ce)	$NaCeBa_3(PO_4)_3F_{0.5}Cl_{0.5}$	Фосфогедифан	$Ca_2Pb_3(PO_4)_3Cl$

*PЗЭ – редкоземельный элемент

Как видно, в минералах супергруппы апатита позиции M1 и M2 могут быть заняты стехиометрическими количествами одно- (Na^+), двух- (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Mn^{2+} ,

Pb^{2+}), трехзарядными (Bi^{2+} , $P3Э^{3+}$) катионами, в тетраэдрических позициях могут находиться P, As, V, S, Si и B, в анионных – F, Cl, OH и O. В незначительных и следовых количествах могут быть включены и многие другие элементы. Уникальная стабильность структуры апатита получила очередное подтверждение благодаря получению большого количества синтетических апатитов с еще большим разнообразием химических составов [9].

Подгруппа апатита определяется наличием одно и того же катиона в обеих катионных позициях M1 и M2, а также наличием фосфора, ванадия или мышьяка в тетраэдрических позициях T. Наиболее распространенными минералами группы являются фторапатит, хлорапатит и гидроксиапатит. Также широко распространены свинец содержащие пироморфит, ванадинит и миметит, которые являются основными экспонатами минеральных экспозиций в музеях (рисунок 1).

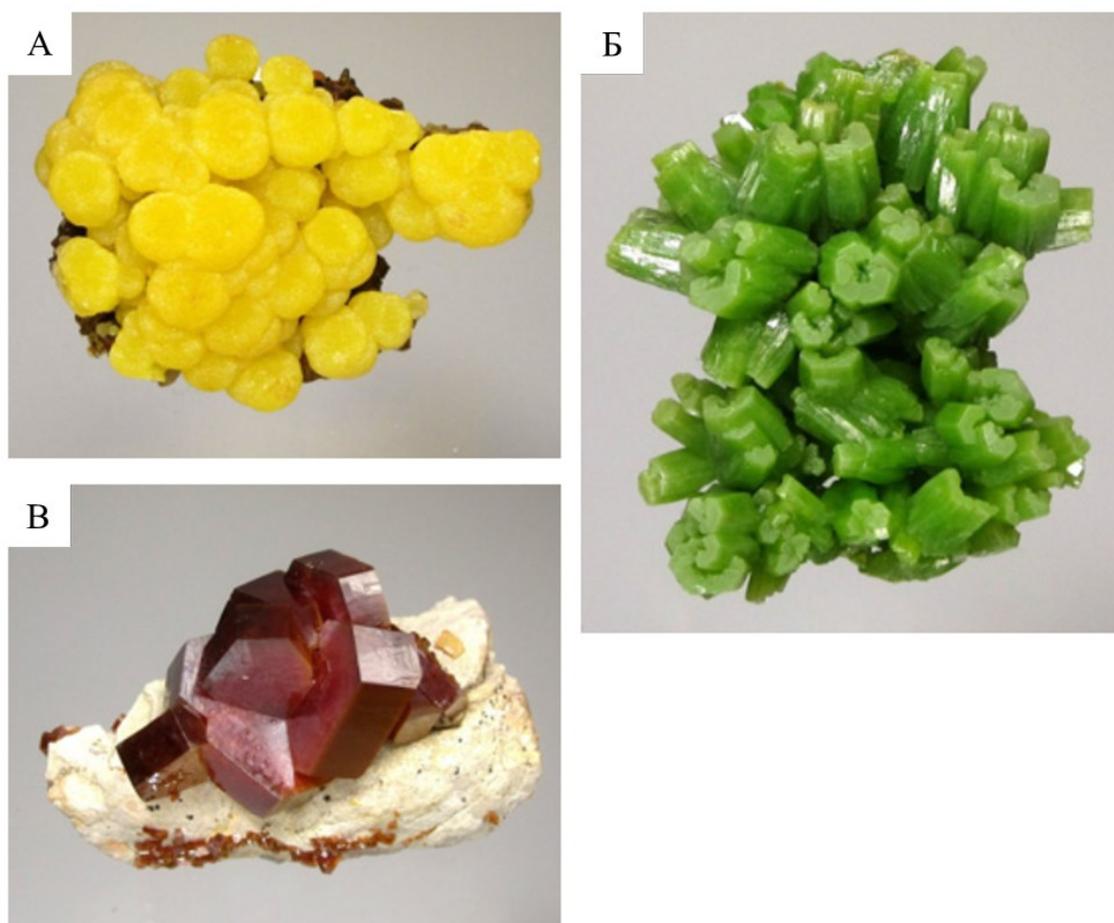


Рисунок 1. Три разноцветных свинецсодержащих апатита. (А) Миметит $Pb_5(AsO_4)_3Cl$ (Чиуауа, Мексика). (Б) Пироморфит $Pb_5(PO_4)_3Cl$ (провинция Гуанси, Китай). (В) Ванадинит $Pb_5(VO_4)_3Cl$ (Мибладена, Марокко).

В группе беловита упорядочение катионов приводит к выделению из четырех позиций M1 в элементарной ячейке двух эквивалентных с точки зрения локальной симметрии позиций – M1 и M1'. Каждое из этих положений содержит различные катионы, как, например, в беловите-(La) $\text{NaLaSr}_3(\text{PO}_4)_3\text{F}$, в котором часть позиций M1 занята ионами натрия, а часть – ионами лантана, тогда как позиция M2 занята исключительно стронцием.

Соединения группы бритолита представляют собой группу силикатов (T = Si), в которых, как правило, наблюдается только частичное упорядочение катионов M1 и M2. Все без исключения представители группы содержат стехиометричное количество редкоземельных элементов, однако полного упорядочения какого-либо катиона в позициях M1 и M2 не наблюдается.

В группе элестадита позиция T занята тремя четырехзарядными (Si^{4+}) и тремя шестизарядными (S^{6+}) катионами. В некоторых случаях их упорядочение может приводить к понижению симметрии элементарной ячейки.

Наконец, группа гедифана состоит из фосфатов, арсенатов и сульфатов, в которых позиции M1 и M2 заняты разными катионами. Типичным представителем является одноименный арсенатный минерал гедифан состава $\text{Ca}_2\text{Pb}_3(\text{AsO}_4)_3\text{Cl}$, в котором кальций занимает позиции M1, а свинец – M2. Такое распределение катионов по кристаллографическим позициям обусловлено прежде всего их координационными возможностями и их реализацией в соответствующих позициях.

1.2 Кристаллическая структура апатита

Большинство апатитов кристаллизуются в гексагональной сингонии ($a = 9,4-9,6 \text{ \AA}$, $c = 6,8-6,9 \text{ \AA}$) с пространственной группой $P6_3/m$. Однако, как показано в классических работах Уайта из Технологического университета Наньянг [1,10], возможно существование данного структурного типа и в других пространственных группах (рисунок 2).

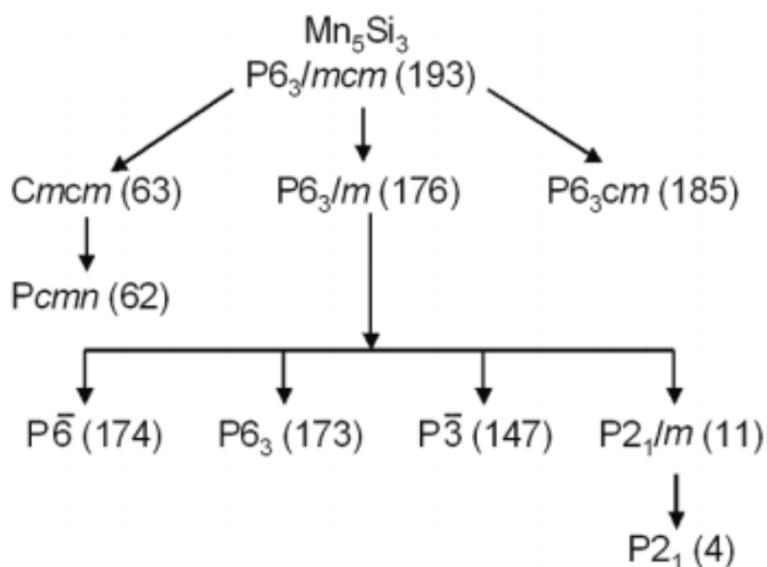


Рисунок 2. Взаимосвязь симметрии подтипов структурного типа апатита, полученных на основе прототипа Mn_5Si_3 .

При рассмотрении пространственной группы $P6_3/m$ необходимо выделить следующие структурные особенности данного класса соединений. В кристаллической структуре присутствуют две зеркальные плоскости $\{001\}$, перпендикулярные винтовой оси b_3 и расположенные при $z=1/4$ и $3/4$. Также в структуре апатита имеются три катионные позиции (рисунок 3). В позиции Т ($6h$), повторяющейся 6 раз в элементарной ячейке, как правило располагаются тетраэдрообразующие элементы, которые в зависимости от других катионов могут быть четырех- (Si^{4+} , Ge^{4+}), пяти- (P^{5+} , V^{5+} , Cr^{5+} , Mn^{5+} , As^{5+}) и шестизарядными (S^{6+} , Se^{6+}).

Положение М1 ($4f$) представляет собой трехшапочную тригональную призму состава MO_9 (рисунок 4А) с точечной симметрией C_3 , положение М2 ($6h$) – неправильный многогранник с симметрией C_1 (рисунок 4Б) и составом $MO_{6-7}X_{1-2}$, т.е. химический состав данного многогранника будет определяться конкретным химическим составом апатита и соотношением радиусов катионов и анионов [11,12]. Анионы L (галогены, гидроксил-ионы и др.) располагаются в колонках $[0,0,z]$ вдоль краёв элементарной ячейки. Координата z данных так называемых столбцовых анионов зависит в первую очередь от их размера.

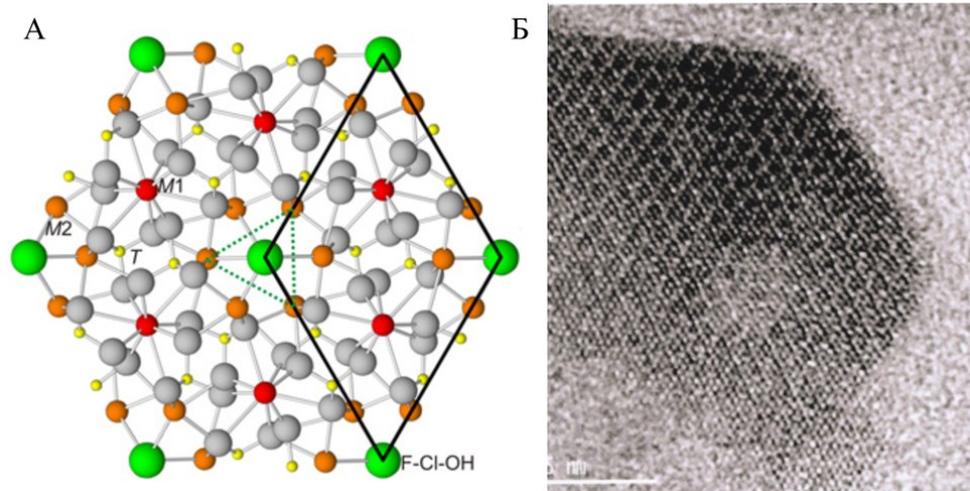


Рисунок 3. (А) Расположение ионов в кристаллической структуре апатита в проекции вдоль кристаллографической оси c , элементарная ячейка выделена черным цветом. Зеленые ионы в углах элементарной ячейки – ионы галогенов или ОН групп. Положения катиона М1 ($4f$) – красные, положения катиона М2 ($6h$) – оранжевые, тетраэдрические позиции Т – желтые. (Б) Просвечивающая электронная микрофотография апатита высокого разрешения в проекции вдоль кристаллографической оси c . Внешняя морфология кристалла и структура на снимке отражают гексагональную симметрию структуры апатита.

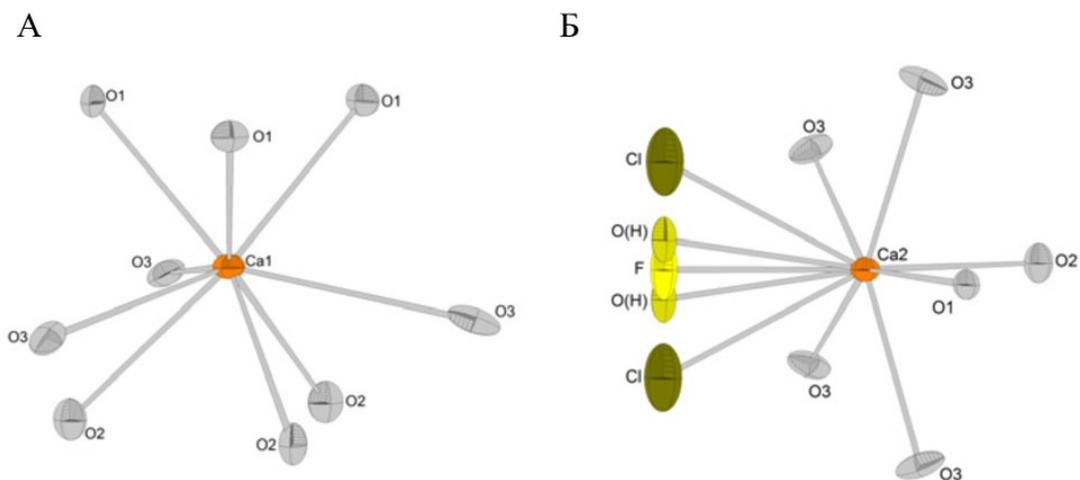


Рисунок 4. Два типа позиций катионов металлов (М1 ($4f$) и М2 ($6h$)) в структуре Са-апатита (А) Полиэдры М1 ($4f$). (Б) Полиэдры М2 ($6h$). Каждый катион Са2 связан с шестью анионами кислорода и одним из столбчатых анионов (F, Cl, ОН). Ионы О1, О2, Са2 и F находятся в одной из зеркальных плоскостей $\{001\}$ в структуре апатита с пространственной группой $P6_3/m$.

Большинство соединений со структурой апатита имеют гексагональную структуру. Однако возможна кристаллизация данных соединений и в тригональной, а также моноклинной псевдогексагональных пространственных группах. Так, моноклинный апатит возникает в результате упорядочения столбцовых анионов в моноклинных концевых элементах гидроксиапатита и хлорапатита. Такое понижение симметрии наблюдалось также в случае тройного изоморфизма в анионной позиции на примере фосфатно-кальциевых апатитов состава $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}_x\text{Cl}_y(\text{OH})_{1-x-y}$ [13]. В других случаях понижение симметрии связано с упорядочением катионов, как, например, в минералах группы бритолита, где упорядочение катионов редкоземельных элементов в позиции M2 приводит к псевдогексагональной моноклинной симметрии [14]. В гидоксиэллестадите упорядочение двух типов атомов в тетраэдрических позициях (Si, S) также снижает гексагональную симметрию до псевдогексагональной моноклинной симметрии [15]. На снижение симметрии элементарной ячейки также влияет температурное воздействие: в ряде работ было показано, что в случае свинцовых апатитов ($\text{Pb}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$, $\text{Pb}_5(\text{VO}_4)_3\text{Cl}$ и др.) наблюдаются обратимые фазовые переходы, связанные с понижением симметрии, при нагревании соединений до температуры около 1073 К [16,17]. В литературе описывается также уникальный случай, в котором моноклинная структура миметита-М объясняется стереохимически активной свободной электронной парой ионов Pb^{2+} [18].

Одним из наиболее чувствительных индикаторов понижения симметрии является оптическое поведение материала. Даже в тех случаях, когда методами рентгеновской дифракции невозможно «увидеть» понижение симметрии, проявляющееся в «расщеплении» дифракционных максимумов или появлении ранее не существовавших отражений), оптические свойства могут подтвердить такое явление. В качестве примера можно привести гидротермальные фторапатиты из оловянного месторождения Льяллагуа (Боливия) и медного месторождения Ашио (Япония). Оба отличаются аномальными оптическими свойствами и демонстрируют домены более низкой, чем гексагональная, симметрии. Такие домены формируются в процессе роста кристалла в гидротермальных условиях в

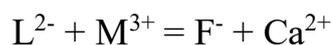
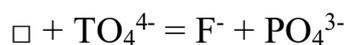
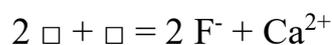
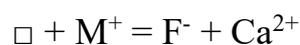
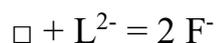
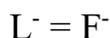
виду различной реакционной способности различных граней поверхности кристалла [19]. Причина возникновения подобного рода аномалий доподлинно неизвестна, но, возможно, в процессе роста кристалла произошло селективное упорядочение между структурно различными участками поверхности кристалла, что указывает на поверхностно-структурный контроль реакционной способности апатита.

1.3 Химическое многообразие апатитов

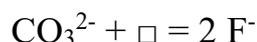
Уникальность соединений со структурой апатита заключается в том числе в том, что данный структурный тип может претерпевать изоморфные замещения как в катионной (позиции М, Т), так и в анионной подрешетке (позиция L) [9,20]. Изучение механизмов изоморфизма и, соответственно, кристаллохимических границ существования структурного типа дает возможность целенаправленно подходить к созданию материалов с заданными свойствами.

1.3.1 Замещения в положении L

Среди анионов L в шестигранных каналах, параллельных кристаллографической оси *a*, структуры природных апатитов преобладают ионы F⁻, OH⁻ и Cl⁻. Другими заместителями в анионных каналах могут быть другие моновалентные (Br⁻, I⁻, O₂⁻, O₃⁻, BO₂⁻, NCO⁻, NO₃⁻ и NO₂⁻), двухвалентные анионы (O²⁻, CO₃²⁻, O₂²⁻, S²⁻, NCN²⁻ и NO₂²⁻), вакансии (□) и кластеры вакансий, а также нейтральные и органические молекулы [21–23]. Основные замещения, ответственные за встраивание этих анионов и вакансий в каналы структуры, могут быть описаны следующими схемами:

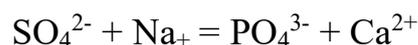
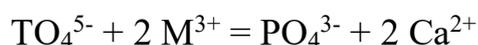
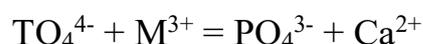
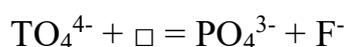
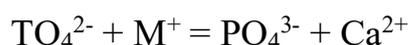
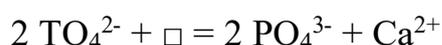
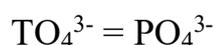


Отдельным случаем является образование карбонат-апатита. При изоморфном внедрении карбонат-ионов в положение L структуры образуется карбонат-апатит типа А [24]:

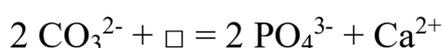
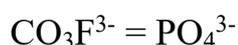
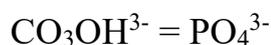


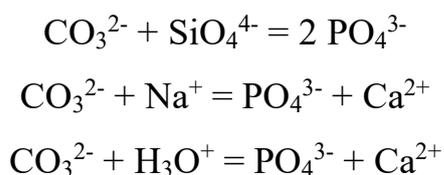
1.3.2 Замещения в положении Т

Группа PO_4^{3-} в минералах апатитовой группы обычно замещается различными другими тетраэдрическими анионными группами (например, AsO_4^{3-} , VO_4^{3-} , MnO_4^{3-} , CrO_4^{3-} , SO_4^{2-} , SeO_4^{2-} , CrO_4^{2-} , BeF_4^{2-} , SiO_4^{4-} , GeO_4^{4-} , $\text{SbO}_3\text{F}^{4-}$, $\text{SiO}_3\text{N}^{5-}$, BO_4^{5-}). Другая тетраэдрическая анионная группа для замещения PO_4^{3-} – $(\text{OH})_4^{4-}$, по аналогии с таковой в «гидрогранатах» [25,26]. Однако, насколько известно, структурных доказательств существования группы $(\text{OH})_4^{4-}$ в минералах группы апатита или их синтетических аналогах не обнаружено. К другим полиэдрическим группам, которые, как было показано, замещают PO_4^{3-} в минералах апатитовой группы, относятся CO_3^{2-} , VO_3^{3-} и ReO_5^{3-} . Предполагаемые механизмы замещения группы PO_4^{3-} в минералах апатитовой группы включают следующие схемы:



Внедрение карбонат-ионов вместо ионов TO_4 приводит к образованию карбонат-апатита типа В [27,28]:

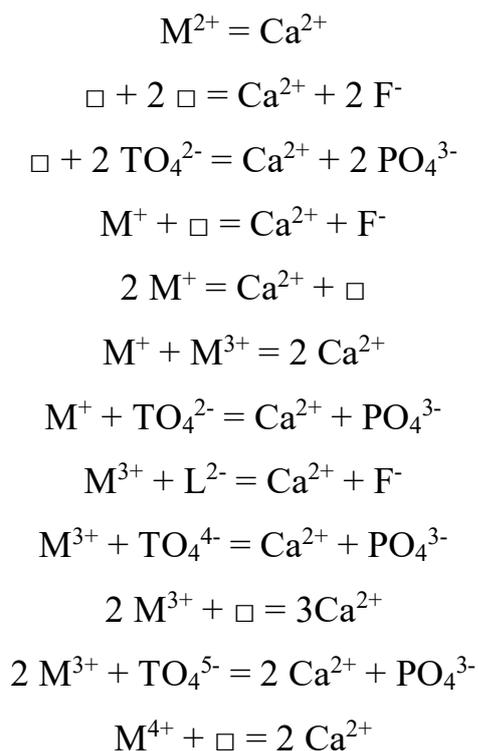




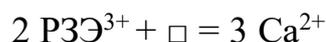
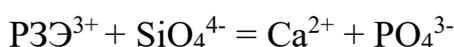
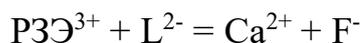
1.3.3 Замещения в положении М

В соединениях со структурой апатита вместо Са может присутствовать большое разнообразие двухвалентных катионов (Sr^{2+} , Pb^{2+} , Ba^{2+} , Mn^{2+} и др.). Аналогичным образом, многие моновалентные (например, Na^+), трехвалентные (PЗЭ^{3+}), четырехвалентные (Th^{4+} и U^{4+}) и шестивалентные катионы (U^{6+} [29]) обычно встречаются в апатитах в значительных количествах и могут замещать Са. Кроме того, известно, что дефицит Са (катионные вакансии) встречается как в синтетических, так и в природных апатитах, особенно в биогенных [30]. В структуре апатита, как отмечалось ранее, имеются две кристаллографически неэквивалентные позиции катионов. Поэтому возможное упорядочение катионов между этими позициями представляет интерес не только для структурных исследований соединений класса апатита, но и имеет важное значение для понимания механизмов замещения и контроля свойств получающегося материала.

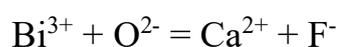
Предполагаемые механизмы замещения катионов в положении М включают:



Для внедрения трехзарядных редкоземельных ионов предложены следующие механизмы [31–33]:



К другим трехвалентным катионам, которые, как было показано, замещают Ca в синтетических оксоапатитах, относится Bi^{3+} . Состав $Ca_8Bi_2(PO_4)_6O_2$ [34] предполагает сопряженное замещение такого типа:



Было также показано [35], что ионы Bi^{3+} в аналогичном структурно соединении $Ca_8Bi_2(VO_4)_6O_2$ преимущественно занимают положения M1 структуры апатита. Кроме того, установлено, что Bi, как правило, предпочитает апатиты с незанятыми анионными каналами [36].

1.3.4 Морфотропный переход

В отдельных случаях замещения в структуре апатита могут приводить к резкому изменению кристаллической структуры при сохранении общего вида химической формулы, т.е. к т.н. морфотропному переходу. Такое явление было обнаружено для сульфат апатитов состава $M_3Ca_3(SO_4)_3F$: производное при $M = Na$ изоструктурно природному минералу караколиту [37], тогда как при $M = K$ соединение при изоформульности апатитам имеет свой собственный структурный тип [38]. В настоящее время границу перехода между структурными типами на примере рассмотренных сульфатов установить не удалось [39].

1.4 Основные области применения материалов на основе апатитов

За век, прошедший с момента первого описания природного апатита Нарай-Сабо [40], эти материалы прошли длинный путь от источника фосфора для производства удобрений до создания на их основе люминесцентных и

биокерамических материалов (таблица 2), став своего рода уникальной технологической «жемчужиной» [6].

Таблица 2. Основные технологические и научные области использования апатитов.

	Приложение	Используемые свойства
Геология	Петрогенетический индикатор	Мажоритарный и микроэлементный состав
	Геохронология (датирование)	Радионуклидный состав, треки деления
	Руды фосфора и РЗЭ	Состав (Р и РЗЭ)
Экология	Секвестрация тяжелых металлов и фосфатов	Элементное сродство, химическая стабильность, нерастворимость
	Формирование твердых ядерных отходов	Термическая и химическая стабильность, температура отжига, сродство к некоторым элементам
	Водоподготовка	Сродство к некоторым элементам, дефлокулянт
	Удобрения	Входящий в состав фосфат
Биология/медицина	Ортопедия	Природный компонент костной ткани
	Стоматология	Природный компонент зубов
	Наночастицы для доставки лекарств	Размер, морфология, структура, растворимость, биосовместимость
	Протезное покрытие, костная и зубопротезная среда	Композиционное и структурное сходство с минералами в костях и зубах
Материалы	Фосфоры	Оптическая эмиссия
	Лазеры	Оптическая эмиссия и люминесценция
	Драгоценные камни	Цвет, диафановость, шатоянность

1.4.1 Удобрения на основе апатитов

Фосфор является самым ограниченно доступным из основных питательных элементов в нашей биосфере. Его недостаток может привести к нарушению биологической активности живых организмов. Апатиты являются наиболее распространенными фосфатными минералами природного происхождения и, следовательно, представляет собой основу глобального фосфорного цикла [41]. Апатит, таким образом, стал важнейшей рудой фосфора, который используется во многих областях. Глобальный биогеохимический круговорот фосфора начинается, когда фосфор высвобождается естественным или антропогенным путем из апатита в форме фосфат-ионов PO_4^{3-} . Свободные фосфат-ионы, являясь необходимым компонентом жизни, затем циркулируют в гидро- и биосфере. В связи с этим одним из наиболее важных направлений использования апатитов является производство удобрений для выращивания сельскохозяйственных культур.

На рисунке 5 представлен график роста мирового производства фосфора, добываемого в основном из богатых апатитами осадочных пород, с 1900 г.

Наложение кривой роста численности населения на кривую роста выработки удобрений за тот же период показывает, что эти кривые практически параллельны. Это свидетельствует о значительном влиянии человека на глобальный цикл фосфора за последние 150 лет. В связи с ростом потребности в фосфатах ведутся активные дискуссии о том, когда будет достигнут максимальный уровень мирового производства фосфора [42]. Кроме того, высокая нестабильность цен на фосфатное сырье, проявившаяся в 2007 году и продолжающаяся до сих пор, вызывает опасения относительно доступности фосфатов для производства удобрений для значительной части населения планеты.

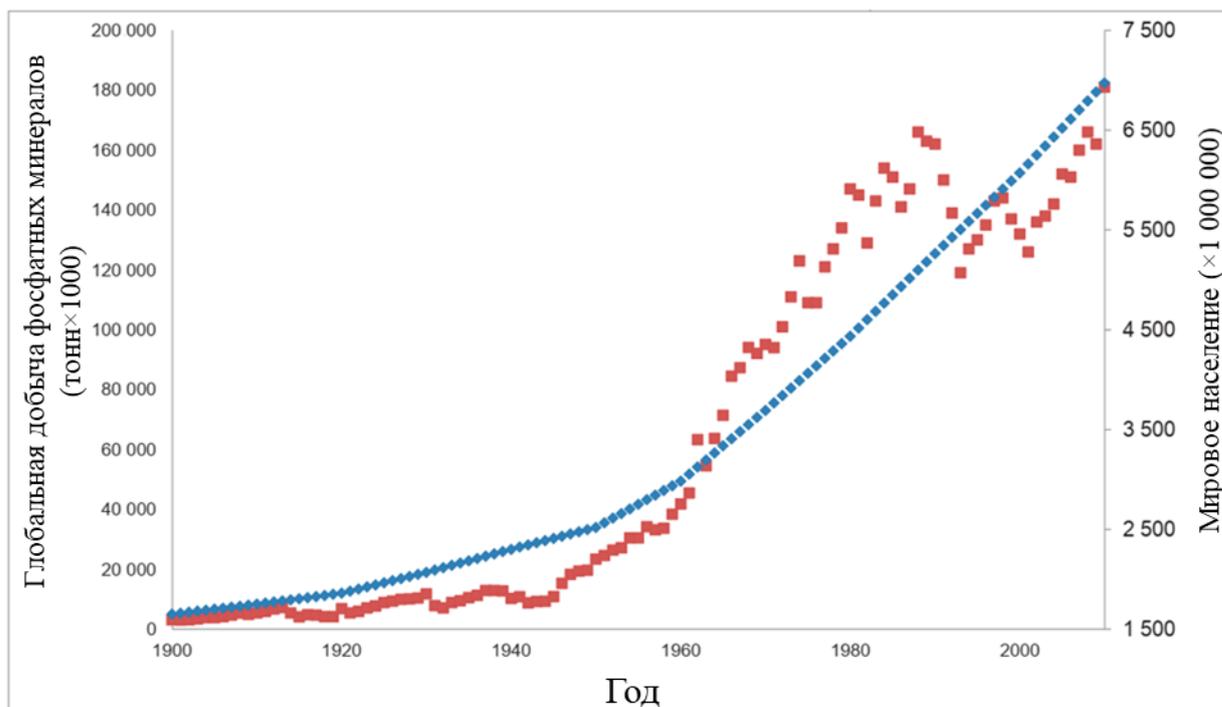


Рисунок 5. Соотношение мирового годового производства фосфатного сырья (красный) и численности населения планеты (синий).

Использование апатита в сельском хозяйстве также может иметь широкомасштабные негативные экологические последствия. Интенсивное применение синтетических удобрений приводит к образованию стоков, богатых фосфатами. Попадая в водоемы, загрязненные фосфатами воды могут вызвать эвтрофикацию, поскольку фосфор способствует бурному росту также и водорослей. Такое «цветение» приводит к гибели растений и животных в данной экосистеме. В связи с этим развитие технологий фосфорных удобрений в данный момент находится в активном поиске технологий, уравнивающих оба направления развития фосфатной промышленности – рост в виду необходимости большего количества фосфатных удобрений и сокращение в рамках усиления экологичности сельского хозяйства.

1.4.2 Восстановление окружающей среды

Экологическая минералогия – одна из наиболее быстро развивающихся отраслей науки и техники, связанная с апатитами – это изучение динамического

взаимодействия минералов с окружающей средой и влияния минералов на химический состав окружающей среды, качество воды, здоровье человека, микробные процессы [43]. Одним из таких применений апатита является адсорбция и стабилизация тяжелых металлов, таких как свинец и мышьяк, из загрязненных отложений и воды.

Стратегия рекультивации тяжелых металлов основана на снижении их биодоступности, т.е. переводе их в формы, которые либо не могут попасть в живой организм, либо не поддаются метаболизму внутри него. Вместо удаления металлов из окружающей среды, что является долгим и дорогостоящим процессом, предлагается изменить форму их существования на недоступную для биосферы путем связывания в кристаллическую матрицу апатита. Такие соединения обладают рекордно низкой растворимостью в широком диапазоне значений pH, что и позволяет обеспечить их недоступность для живых организмов.

Поскольку апатит может включать в себя большое количество элементов в качестве изоморфной примеси [7,44], его потенциал в данном направлении очень высок. Рекультивация почв с применением апатита подразумевает *in situ* осаждение минеральных форм или прямое добавление апатита в осадок путем смешивания или размещения на пути грунтовых вод в виде барьера.

Смежной проблемой является утилизация жидких отходов оружейного производства или отработанного ядерного топлива [45,46]. Идея заключается в том, чтобы зафиксировать радионуклиды в кристаллической матрице апатита, а затем захоронить в геологических формациях. Такой подход должен снизить вероятность рассеивания радиоактивных элементов в окружающей среде (например, через грунтовые воды) после их захоронения. Исследуются также формы утилизации твердых ядерных отходов по типу NASICON, в которых апатит является одним из компонентов композиционного материала. Апатит обладает тремя важнейшими свойствами, позволяющими реализовать такой подход: высокая изоморфная ёмкость по отношению не только к катионным, но и анионным радионуклидам, хорошая химическая стабильность, устойчивость к радиационному воздействию.

Именно эти характеристики делают апатиты важными также для геологического датирования [47].

1.4.3 Люминофоры и лазеры

Материалы на основе апатитов нашли применение также при создании люминесцентных материалов (рисунок 6А). Присутствие в составе апатита марганца, редкоземельных элементов, свинца и других активаторов придает ему флуоресцентные свойства. Такие материалы используются при создании люминесцентных ламп (рисунок 6Б), поверхность которых покрыта синтетическим апатитом, легированным марганцем, сурьмой и др.

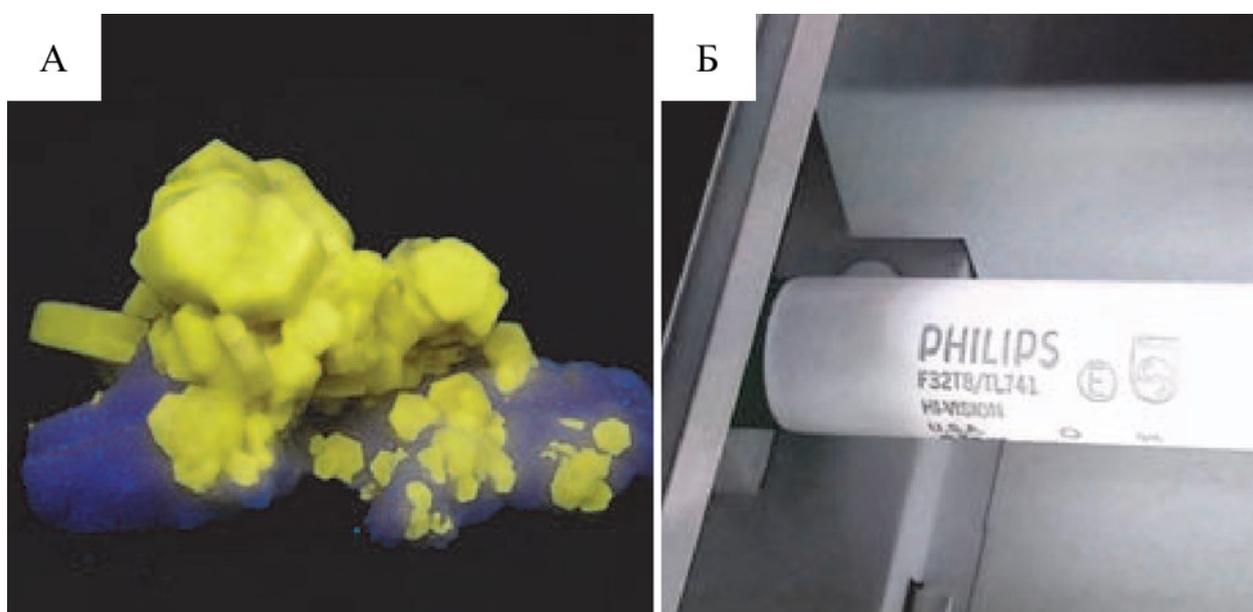


Рисунок 6. (А) Природный апатит, флуоресцирующий в ультрафиолетовом свете (Даррах Печ, провинция Кунар, Афганистан). Образец имеет размер 10 см в поперечнике. (Б) Флуоресцентная лампа с галофосфором на основе апатита, легированного Mn-Sb.

Люминесцентные лампы обычно состоят из трубки, содержащей пары ртути и газ, например, аргон. На каждом конце трубки расположен электрод. Когда лампа находится под напряжением, электроны, проходящие между электродами, ионизируют пары ртути. Затем ртуть излучает ультрафиолетовый свет, который поглощается и преобразуется в видимый апатитным напылением. Изменяя состав

апатитного люминофора, можно регулировать цветовой баланс излучения, что позволяет создавать лампы с «теплым», «белым» и «дневным» светом [48]. Галофосфорные люминесцентные лампы используются уже много десятилетий. 30 лет назад появились так называемые трифосфорные лампы, основанные на флуоресценции трех фосфоров, дающих красный, зеленый и синий цвет. В качестве люминофора, дающего синий цвет, используется апатит, допированный ионами европия Eu^{3+} [49].

Причины возникновения люминесценции и разной окраски апатитов тесно связаны между собой. Такие изоморфные включения как лантаниды являются, с одной стороны, активаторами люминесценции, с другой стороны – хромофорами, т.е. примесями, обеспечивающими цвет. Кроме этого, на эти явления большое влияние оказывают дефекты кристаллической решетки такие как вакансии, дырки, кластеры точечных дефектов. Люминесценция, активируемая редкоземельными элементами (Nd, Yb), также используется при создании различных лазеров с телом накачки на основе апатита. Структурная и композиционная сложность апатита позволяет настраивать фундаментальные параметры лазера, такие как время, ширина линии накачки и параметры насыщения [50,51].

1.4.4 Биоматериалы

Зубы (дентин и эмаль) и кости млекопитающих состоят из апатита (рисунок 7). Биологически сформированный апатит (нанокристаллический биоапатит) является кристаллохимическим аналогом апатита, но отличается от него наличием замещения фосфатных групп PO_4^{3-} на карбонатные CO_3^{2-} , а также включением в структуру до 3 мас % молекулярной воды (таблица 3). Биоапатит в кости и дентине зуба содержит около 6 мас % CO_3^{2-} , тогда как в эмали зуба – не более 3,5 мас % [52]. Наличие карбонатных групп в костном апатите делает его кристаллиты гораздо мельче и растворимее, чем в зубной эмали, что отвечает требованию легкости резорбции костного апатита. Растворимость важна для процессов ремоделирования/замещения костной ткани, которые постоянно происходят в нашем организме и систематически регулируются на клеточном уровне. Зубная

эмаль напротив представляет собой более твердый и устойчивый к растворению апатит, который должен защищать зуб и обеспечивать прочную жевательную поверхность. Эмаль практически полностью состоит из минералов, тогда как кость лишь на 50%, остальная масса ее – вода и волокнистый белок коллаген, который обеспечивает физический каркас и пространственный шаблон для нарастания нанокристаллов биоапатита.

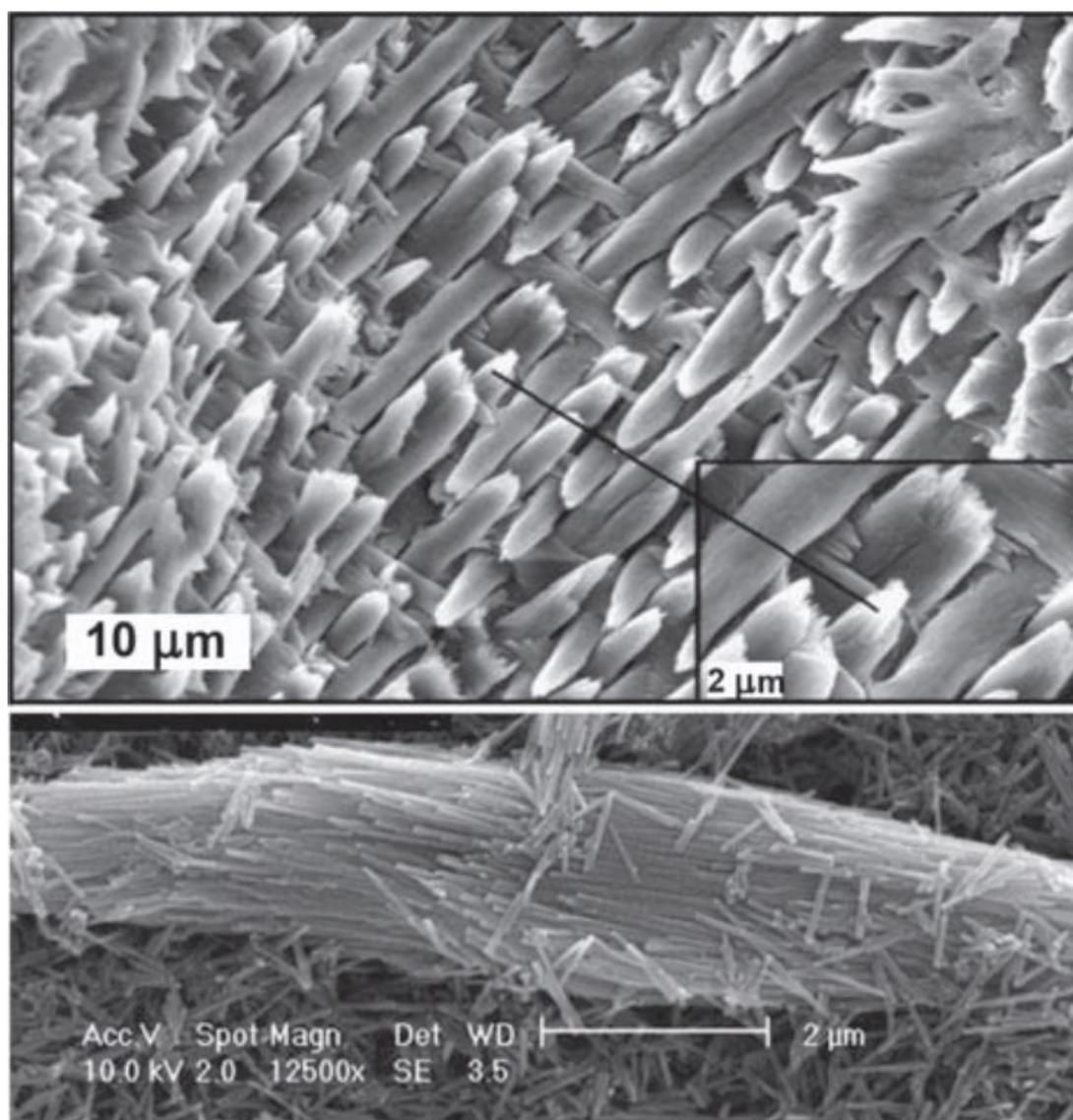


Рисунок 7. Микрофотография эмали зуба с обработанной кислотой поверхности резца мыши (сверху). Показано выравнивание эмалевых призм, состоящих из пучков ориентированных кристаллов карбонатного апатита. Микрофотография зубной эмали, на которой видно, что одна эмалевая призма состоит из множества кристаллов апатита (снизу).

Таблица 3. Концентрации различных элементов в нативной костной ткани и стехиометрическом гидроксиапатите.

Типы ионов	Концентрация в нативной костной ткани	Концентрация в стехиометрическом гидроксиапатите
Кальций (Ca)	34,8-36,6 мас %	39,6 мас %
Фосфор (P)	15,2-17,1 мас %	18,5 мас %
Карбонаты (CO₃)	4,8-7,4 мас %	–
Натрий (Na)	0,9-1,0 мас %	–
Магний (Mg)	0,6-0,7 мас %	–
Хлор (Cl)	0,1-0,13 мас %	–
Фтор (F)	0,03-0,10 мас %	–
Калий (K)	0,03-0,07 мас %	–
Стронций (Sr)	0-0,05 мас %	–
Кремний (Si)	0-500 ppm	–
Цинк (Zn)	0-39 ppm	–
Хром (Cr)	0-0,33 ppm	–
Кобальт (Co)	0-0,025 ppm	–
Марганец (Mn)	0-0,17 ppm	–

Кость, по сути, представляет собой естественный биологический наноккомпозит из карбонат-замещенного апатита и коллагена, иерархически упорядоченный на нескольких пространственных масштабах – от нанометрового до сантиметрового (рисунок 8) [53–55]. Двухкомпонентная природа материала костной ткани, способ взаимодействия компонентов и структура обеспечивают кости удивительное сочетание прочности и гибкости. Необходимость обеспечения таких механических свойств в дополнение к особым биологическим и химическим свойствам ставит непростую задачу создания заменителей поврежденных нативных костей и зубов – так называемых биоматериалов.

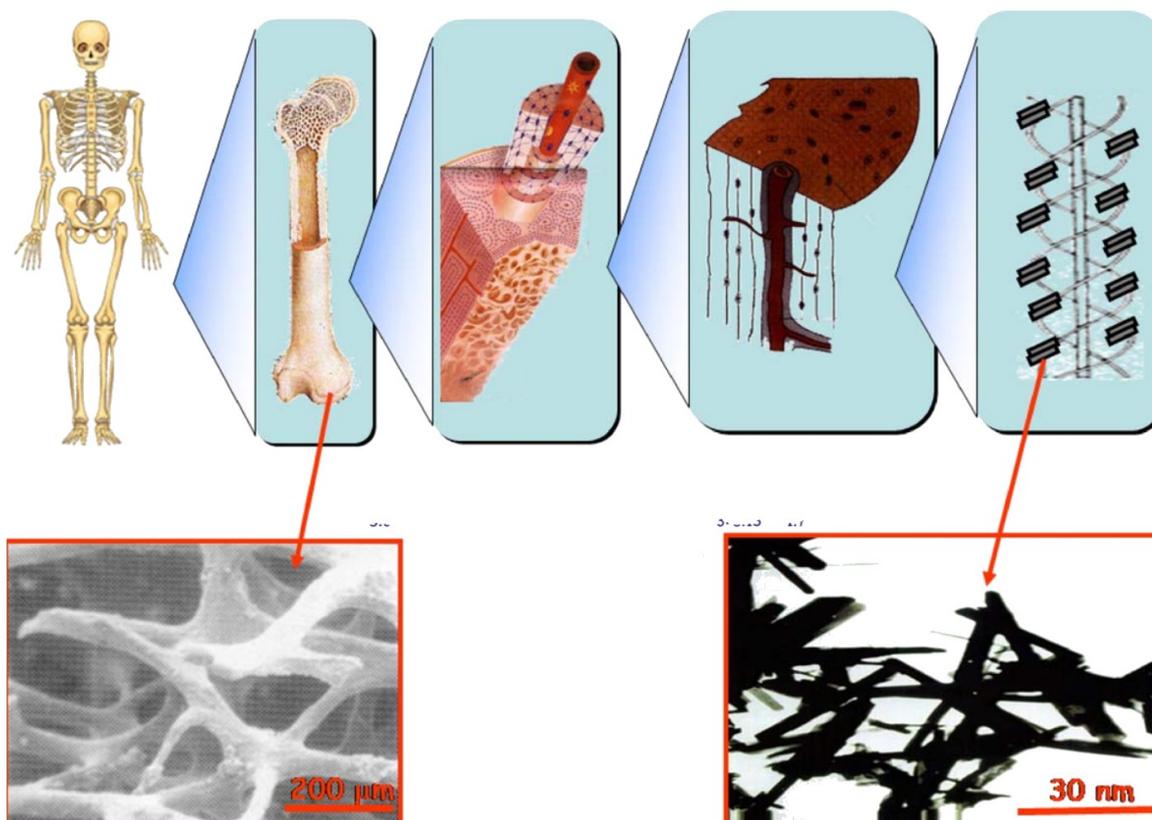


Рисунок 8. Иерархия строения костной ткани

Под термином «биоматериал» понимается большая и разнообразная группа синтетических органических и неорганических материалов, предназначенных для терапевтического взаимодействия с биологической системой как самостоятельно, так и в составе сложных систем или наноразмерных композитов. Гидроксиапатит является основой карбонат-замещенного апатита, образующего минеральный компонент зубов и костей, поэтому он является одной из фаз, используемых самостоятельно или в составе минерально-органического композита для восстановления или замещения твердых тканей [56–58].

Уникальный комплекс ранее обсуждавшихся свойств апатита позволил создать широкий спектр биоматериалов на их основе, а также на основе других фосфатов кальция апатитного (оксоапатиты) и неапатитного (трикальций фосфат) строения, отличающихся размером кристаллитов, степенью кристалличности, атомной упорядоченности и составом. Такие материалы известны как биокерамика (рисунок 9). Вариации «рецептур» таких биоматериалов определяют, насколько

остеоиндуктивными (способствующими росту костей) или остеокондуктивными (создающими каркас для роста костей) они могут быть [52]. В связи с этим развиваются подходы как по лабораторному получению материалов, так и подразумевающие использование природного апатита [59,60].

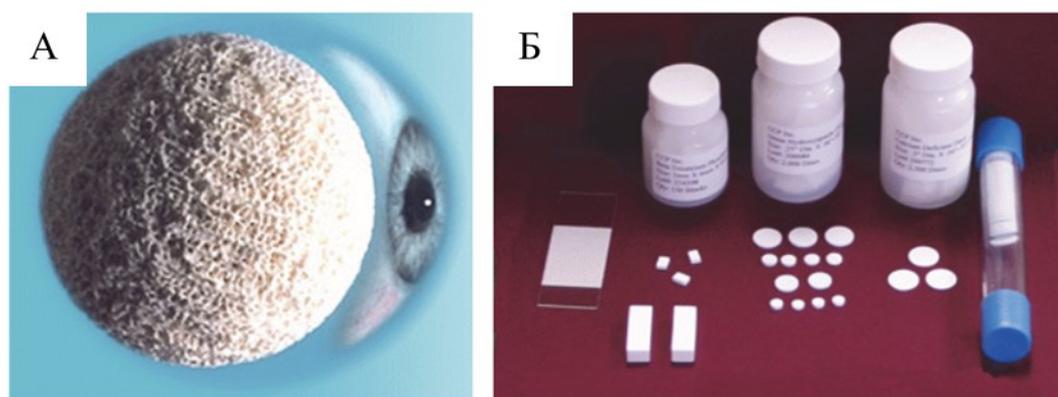


Рисунок 9. Биоматериалы на основе апатитов. (А) Bio-Eye® «Гидроксиапатитовый орбитальный имплантат». (Б) Коммерческий гидроксиапатит в дисках, блоках и порошке.

Многие апатитные биоматериалы изготавливают путем осаждения из водных растворов. Далее они, как правило, спекаются при температурах около 1000°C . В результате такого нагрева материал структурно (устранение дефектов) и химически (выделение CO_2 и H_2O) превращается в высококристаллический стехиометрический гидроксиапатит. Другим способом создания апатитного биоматериала является распыление гидроксиапатита и последующее его плазменное нанесение [61]. Такой подход используется при нанесении покрытий на металлические протезы (в основном из титана) для увеличения их биологической совместимости. Еще одним вариантом материала на основе апатита являются инъекционные цементные композиции, которыми могут заполняться дефекты в твердой ткани [62,63]. Успех применения таких материалов обусловлен возможностью их резорбции со скоростью, определяемой особенностями их химического состава и кристалличности, а высвобождающиеся ионы кальция и фосфат-ионы затем используются для восстановления в виде нативного биоапатита

костными клетками [54,55]. Одним из немногих ограничений апатитных биоматериалов является неудовлетворительная механическая прочность таких керамик. Однако, используя свойство высокой изморфной емкости структурного типа, удалось значительно их улучшить: так, добавление в состав до 5% мас Mg и 1 мас % F приводит к увеличению твердости на 30%, а 8 мас % Sr – увеличение прочности на 12% [20]. Кроме того, добавление таких элементов как Ag, Cu, Zn, Bi приводит к появлению антимикробных свойств, что имеет принципиальное значение при клиническом использовании материалов, т.к. до 25% операций по имплантации материалов сопровождаются перипротезной инфекцией протезов [64–68].

1.5 Висмутсодержащие материалы в медицине: от лекарств до апатитоподобных биоматериалов

В последние годы все большее внимание уделяется поиску новых антимикробных средств, способных бороться с растущей угрозой множественной резистентности микроорганизмов к традиционным антибиотикам. Одним из перспективных направлений является использование тяжелых металлов, таких как висмут, в качестве антимикробных агентов. Висмут обладает высокой токсичностью для микроорганизмов и может быть использован в качестве альтернативы традиционным антибиотикам [69,70].

Биологическая роль висмута изучена слабо, однако предполагается, что этот элемент индуцирует синтез низкомолекулярных белков, принимает участие в процессах оссификации, образует внутриклеточные включения в эпителии почечных канальцев. Современный уровень знаний не позволяет определенно говорить о какой-либо физиологической роли висмута в организме человека. Его поступление в организм с водой или пищей незначительно, т. к. всасывание висмута, поступившего в желудочно-кишечный тракт, крайне мало и составляет около 5%. Суточное поступление висмута в организм с продуктами питания составляет 0,02 мг, а с воздухом — 0,00001 мг [71]. На основании анализа 945 клинических случаев было доказано, что побочные эффекты возникают лишь при

применении очень высоких доз препаратов (до 20 г/сут) на протяжении длительного (2–20 лет и более) времени [72].

Соединения висмута обладают противоспирохетозным действием, и механизм их действия сводится к тому, что ионы висмута, проникая в спирохеты, связывают сульфгидрильные группы (SH) их ферментов, приводя к нарушению жизнедеятельности и гибели возбудителей сифилиса. Подобные препараты вводятся внутримышечно, так как при приеме внутрь висмутсодержащие соединения практически не всасываются из пищеварительного тракта. Однако при парентеральном поступлении висмута в организм существует опасность поражения тех органов, в которых накапливаются ионы висмута. Токсическая и летальная дозы восьмидесятого третьего элемента для человека не определены. Опасным считается хроническое поступление висмута в количествах 1–1,5 грамма в день. Значение солей висмута в медицине с течением времени возрастает. На основе галлата, тартрата, карбоната, трибромфенолята, субцитрата и субсалицилата висмута разработано множество лекарств. В лечебной практике применяются такие препараты, как Викалин, Викаир, Викрам, Нео-Анузол, Ксероформ, Пентабисмол и другие.

Предыдущие исследования определили, что сочетание висмута с тиоловыми (-SH, сульфгидрильными) соединениями, такие как, например, этандитиол висмута, улучшают антимикробную активность висмута, по сравнению с другими его солями.

Сегодня в России гастроэнтерологи наиболее широко применяют коллоидный субцитрат висмута, или висмута трикалия дицитрат (ВТД). Открытие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в 1983 г. совершило революцию в лечении язвенной болезни, оно возобновило интерес к соединениям висмута, так как было установлено, что соли висмута эффективно подавляют рост *H. pylori* в сочетании с антибиотиками или в комбинации с антибиотиками и кислотосупрессивными препаратами [73].

Первое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) с применением висмута в антихеликобактерной терапии выявило, что висмут был

эффективнее монотерапии эритромицином. Другое РКИ в течение 6 недель сравнивало эффективность коллоидного субцитрата висмута против циметидина при *H. Pylori* – положительной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, в результате висмут успешно эрадицировал *H. pylori* у 50% больных. Следующее РКИ оценивало совместное применение коллоидного субцитрата висмута и циметидина, отдельно или в сочетании с тинидазолом, в результате было выявлено, что коллоидный субцитрат висмута и тинидазол достигли эрадикации *H. pylori* почти у 75% пациентов. С добавлением второго антибиотика тетрациклина или амоксициллина частота эрадикации в более поздних РКИ превысила уже 80%. Тем не менее, были выявлены некоторые проблемы, связанные с тройной терапией на основе висмута, — это большое количество таблеток, которые пациенты были обязаны принять, продолжительность терапии и побочные эффекты, например, изменение вкуса, тошнота и диарея. Систематический обзор и метаанализ Форда убедительно свидетельствуют о том, что соединения висмута, используемые либо отдельно, либо в сочетании с антибиотиками и ингибиторами протонной помпы (ИПП) для эрадикации *H. pylori*, являются безопасными и хорошо переносятся[71].

Многочисленные научные исследования, проведенные на фоне применения висмута трикалия дицитрата при эрозивно-язвенных поражениях различной этиологии, показали, что препарат обладает широким спектром механизмов цитопротекции. ВТД снижает активность пепсина (на 20–30%); селективно связывается с белками дна язвы и создает защитный слой — барьер для диффузии H^+ , который препятствует повреждению области слизистой оболочки (СО) желудка, лишенной защитного эпителиального покрова; стимулирует локальный синтез простагландинов (в среднем на 50%); увеличивает секрецию слизи и гидрокарбонатов; усиливает местный кровоток; подавляет продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата; обеспечивает реконструкцию экстрацеллюлярного матрикса и полноценный ангиогенез; усиливает репаративный эффект, опосредованный эпидермальным фактором роста. Морфологически слизистая оболочка гастродуоденальной зоны после заживления язвы ближе к нормальной микроструктуре, чем при лечении другими средствами.

Применение высоких доз ВТД стимулирует выработку простагландина E₂ в желудочной слизи, которая рассматривается как часть механизма, ускоряющего заживление язвенных поражений. Терапевтические дозы ВДТ вызывают устойчивую стимуляцию продукции простагландинов [74].

Ряд исследований подтвердили эффективность висмута субсалицилата в профилактике и лечении «диареи путешественника» (*E. coli* энтеротоксигенной). Энтеротоксигенная *E. coli* обнаруживалась реже у тех путешественников, которые получали висмута субсалицилат, чем у тех, кто получали плацебо, доказывая, что висмута субсалицилат предотвращает диарею, уменьшая количество и подавляя размножение энтеротоксигенной *E. coli*.

В дополнение к своим антибактериальным свойствам, висмут также обладает противовоспалительными эффектами при прохождении по кишечнику. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника, а также в индукции гемоксигеназы-1, тем самым обуславливая терапевтический эффект при воспалительных и окислительных реакциях, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника [75,76]. Учитывая эти антибактериальные и противовоспалительные механизмы, можно теоретически предположить, что висмут должен играть определенную роль в патогенетическом лечении острой и хронической диареи, как антибактериальный и антитоксический агент.

Висмут и его соединения также давно используют в медицине при изготовлении антисептических дезинфицирующих препаратов. Бактерицидные свойства его солей позволяют применять их в качестве подсушивающих и обеззараживающих средств для лечения воспалительных процессов [77].

Рассмотренный комплекс антимикробных свойств висмута и его соединений привел к идее использования его в качестве структурного элемента материала биокерамик, т.е. апатита, для предотвращения перипротезной инфекции после имплантации биокерамических изделий.

В фокусе внимания исследователей биомедицинские аспекты применения висмут-апатитов оказались, начиная с публикации Вебстера, в которой впервые установлено, что из относительно широкого перечня разнозарядных допирующих ионов Bi^{3+} в наибольшей степени усиливал долговременное отложение кальций-содержащих минералов в остеобластах, что является критически важным для клинического успеха костных протезов [68].

Дальнейшие исследования Технологического института Веллурю проводилось на ряде гидроксидов $(\text{BiNaCa}_3(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, $\text{Bi}_{0.5}\text{M}_{0.5}\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ($\text{M} = \text{Na}$, Ag) и оксоапатитов $(\text{BiCa}_4(\text{PO}_4)_3\text{O}$ и его производных, замещенных Cu , Co , Mg , Mn , Zn) [64–67]. Было установлено, в частности, что $\text{BiCa}_4(\text{PO}_4)_3\text{O}$ обладает антимикробной активностью против бактерий и грибков, а значит может быть использован в качестве альтернативы традиционным антибиотикам.

В работе [78] были исследованы структурные, механические и термические свойства гидроксиапатита, замещенного ионами висмута и стронция. В результате исследования также было установлено, что гидроксиапатит с замещением ионами висмута и стронция обладает антимикробной активностью против бактерий и грибков.

Также был исследован наноструктурированный гидроксиапатит, замещенный ионами висмута и европия, который обладает высоким потенциалом для тераностики [79]: такой материал может использоваться для регенерации костной ткани и одновременно для диагностики заболеваний костей.

Несмотря на достаточное количество работ, посвященных исследованию висмут-апатитов, очень часто вопросы биосовместимости таких материалов с клетками человека оказываются вне фокуса исследователей. Кроме того, принципиальными аспектами получения, изучения и использования такого рода материалов является их структурная и термодинамическая характеристика. Также стоит отметить, что поскольку такие материалы используются в достаточно химически разнообразных средах, подверженных в том числе внешним воздействиям, особенности их поведения и устойчивости также требуют детального рассмотрения.

Глава 2 Объекты исследования, используемые реактивы, методы и аппаратура

2.1 Объекты исследования

Объектами исследования данной работы были индивидуальные соединения и твердые растворы составов $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4, 5$) и $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$). Система $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ представляет интерес в качестве химической основы потенциального биокерамического материала для стоматологических и ортопедических приложений. Система $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ построена на последовательном замещении кальция свинцом в рекомендованном к применению биоматериале $\text{Ca}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$, что является первым приближением моделирования устойчивости материала к изменению условий эксплуатации, в частности отравления организма свинцом по аналогии с ранее проводившимися исследованиями моделирования устойчивости костного материала при замещении изотопами стронция [80].

2.2 Выбор и классификация используемых реактивов

При выполнении диссертационной работы использовались стандартные реактивы квалификаций ХЧ и ЧДА. Выбор марки реактивов определялся имеющимися возможностями и удовлетворял поставленным в работе задачам (таблица 4).

Таблица 4. Виды и квалификация используемых реактивов

Название	Химическая формула	Квалификация
Нитраты натрия, кальция, висмута, свинца	NaNO_3 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	ЧДА
Гидрофосфат аммония	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	ЧДА
Фторид аммония	NH_4F	ХЧ

Взвешивание реактивов проводили на аналитических весах марки Shimadzu AUX 220 (точность $\pm 0,0001$ г).

2.3 Используемые методы исследования

2.3.1 Электронно-зондовый микроанализ

Электронно-зондовый микроанализ является аналитическим методом, используемым для неразрушающего определения химического состава малых объемов твердых материалов [81]. Он работает аналогично сканирующему электронному микроскопу: образец облучается электронным лучом, из-за чего он излучает рентгеновские лучи с длинами волн, характерными для анализируемых элементов. Это позволяет определять содержание элементов в малых объемах образца (обычно 10-30 мкм³ или менее) [82] при ускоряющем напряжении 15-20 кВ [83]. Концентрации элементов от лития до плутония могут быть измерены на уровне до 100 миллионных долей (ppm) в зависимости от природы исследуемого материала, хотя возможны уровни определения ниже 10 ppm [84].

Источником низкоэнергетических электронов могут быть вольфрамовая нить, катод из гексаборида лантана или источник электронов с полевой эмиссией. Эти электроны ускоряются положительно заряженной анодной пластиной до 3-30 кэВ. Анодная пластина имеет центральное отверстие, и электроны, проходящие через него, коллимируются и фокусируются серией магнитных линз и отверстий. Полученный электронный луч (диаметром примерно от 5 нм до 10 мкм) может быть растеризован по образцу или использоваться в режиме точечного освещения для возбуждения различных эффектов в образце. Среди этих эффектов: возбуждение фононных колебаний (тепло), катодолюминесценция (флуоресценция видимого света), непрерывное рентгеновское излучение, характеристическое рентгеновское излучение, вторичные электроны, отраженные электроны и Оже-электроны.

Когда электронный луч (и рассеянные электроны от образца) взаимодействует с связанными электронами во внутренних электронных оболочках атомов различных элементов в образце, они могут рассеять связанные электроны из электронной оболочки, создавая в этой оболочке вакансию. Эта вакансия неустойчива и должна быть заполнена электроном из либо более высокоэнергетической связанной оболочки атома (создавая другую вакансию, которая в свою очередь заполняется электронами из еще более

высокоэнергетических связанных оболочек), либо свободными электронами низкой энергии. Разница в энергии связывания между электронной оболочкой, в которой была создана вакансия, и оболочкой, из которой электрон приходит, чтобы заполнить вакансию, излучается в виде фотона. Энергия фотона находится в рентгеновской области электромагнитного спектра. Поскольку электронная структура каждого элемента уникальна, серия линий рентгеновского излучения, производимых вакансиями во внутренних оболочках, характерна для этого элемента, хотя линии разных элементов могут перекрываться. Поскольку в данных процессах участвуют внутренние оболочки, линии рентгеновского излучения обычно не подвержены химическим эффектам, вызванным связыванием между элементами в соединениях, за исключением элементов с низким атомным номером (В, С, N, О и F для K_{α} и от Al до Cl для K_{β}), где энергия линии может изменяться в результате участия электронной оболочки, из которой заполняются вакансии, в химическом связывании.

Характеристические рентгеновские лучи используются для химического анализа. Выбираются и подсчитываются определенные длины волн или энергии рентгеновских лучей, либо с помощью дисперсионной спектроскопии рентгеновских лучей по длине волны (WDS), либо с помощью дисперсионной спектроскопии рентгеновских лучей по энергии (EDS). WDS использует брэгговскую дифракцию на кристаллах для выбора интересующих длин волн рентгеновских лучей и направления их на газовые или герметические пропорциональные детекторы. В отличие от этого, EDS использует полупроводниковый детектор для накопления рентгеновских лучей всех длин волн, производимых образцом. В то время, как EDS дает больше информации и обычно требует гораздо меньшего времени подсчета, WDS является более точным и имеет более низкие пределы обнаружения из-за высокого разрешения пика рентгеновского излучения и большего отношения интенсивности пика к фону. Химический состав определяется путем сравнения интенсивностей характеристических рентгеновских лучей из образца с интенсивностями стандартов известного состава. Для количественных исследований должна быть

произведена корректировка регистрируемого излучения с учетом матричных эффектов [85,86]. Объем, с которого собирается химическая информация, составляет 0,3-3 мкм³.

В данной работе исследование топографии поверхности образцов проводили с использованием низкоэнергетичных вторичных электронов и отраженных электронов. Исследование элементного состава образцов проводили с помощью рентгеновского микрозондового анализа (РМА) с детектором X-MaxN 20 (Oxford Instruments).



Рисунок 10. Детектор X-MaxN 20 (Oxford Instruments).

2.3.2 Рентгенография

Рентгенометрический метод определения кристаллических веществ по рентгенодифракционным спектрам впервые был разработан в 1938 г. независимо друг от друга А. К. Болдыревым и В. П. Михеевым в СССР и Дж. Д. Ханавальтом, Х. В. Ринном и П. К. Фревелем в США. В основе рентгенофазового анализа (РФА) лежат следующие принципы:

1. Порошковая дифракционная картина является индивидуальной характеристикой кристаллического вещества;
2. Каждая кристаллическая фаза дает всегда одинаковый дифракционный спектр, характеризующийся набором межплоскостных расстояний $(hkl) d$ и соответствующих интенсивностей линий $(hkl) I$, присущим только данной кристаллической фазе;

3. Рентгенодифракционный спектр от смеси индивидуальных фаз является суперпозицией их дифракционных спектров;
4. По дифракционному спектру смеси возможна количественная оценка соотношения кристаллических фаз, присутствующих в изучаемом образце.

Рентгенофазовый анализ по дифракционным спектрам от поликристаллических образцов является эмпирическим методом, включающим количественное сопоставление значений $(hkl) d$ изучаемого образца с соответствующими значениями $(hkl) d$ одного или более эмпирических справочных стандартов при качественном сравнении интенсивностей линий в спектрах образца и стандартов. Из этого следует, что для проведения рентгенофазового анализа неизвестного вещества (идентификации вещества) требуется набор надежных справочных стандартов кристаллических фаз, представленных совокупностью величин $(hkl) d$ и $(hkl) I$ - «рентгенодифракционных спектров». Использование термина «рентгенодифракционный спектр» впервые было предложено М.М. Уманским. Под этим термином понимается совокупность следующих групп сведений об индивидуальной кристаллической фазе (химическом соединении, минерале, простом веществе и т.п.):

1. Идентификатор кристаллической фазы (название, химическая формула, номер по какому-либо каталогу);
2. Сведения о физико-химических свойствах фазы (внешний облик, цвет, оптические характеристики, твердость, плотность и др.) и химическом составе;
3. Сведения о структуре фазы (параметры элементарной ячейки, число формульных единиц, модель структуры);
4. Сведения об условиях получения и способах обработки рентгенодифракционного спектра;
5. Рентгенодифракционный спектр либо в сжатом виде (в форме штрих диаграммы), либо в виде таблицы $(hkl) d$, $(hkl) I$ и результаты его индцирования.

В данной работе рентгенографические исследования проводили на дифрактометре Shimadzu XRD-6000 с использованием излучения $\text{CuK}\alpha_{1,2}$, напряжение на трубке 30 кВ, сила тока 30 мА, скорость сканирования $2^\circ/\text{мин}$, диапазон углов $10\text{-}60^\circ$ (рисунок 11), геометрия $\theta\text{-}2\theta$.



Рисунок 11. Гониометр дифрактометра Shimadzu XRD-6000

Используя программное обеспечение Topas3 [90,91], проводили уточнение структуры изучаемых поликристаллических соединений методом полнопрофильного рентгеновского анализа (метод Ритвельда). Основной целью при уточнении структуры является установление максимального соответствия между экспериментальной и теоретической рентгенограммами. На основе модели предполагаемой структуры рассчитывается теоретическая рентгенограмма. Вычисление (уточнение) параметров кристаллической решетки, а именно - межплоскостных расстояний и углов между атомными плоскостями, изучаемого кристаллического соединения осуществляется с применением статистических моделей.

Метод Ритвельда проводится в два шага: 1) описание профиля рентгенограммы; 2) уточнение структурных параметров по интегральным интенсивностям. Для описания профиля пиков используют аналитические функции, такие как, функция Войта, функция Пирсона и др. Уточнение параметров кристаллической структуры и параметров формы дифракционных максимумов для конкретной рентгенограммы можно проводить, применяя эти функции. Для

описания профиля пиков в работе оперировали функцией псевдо-Войта PV_TCHZ, представляющей собой линейную комбинацию функций Коши-Лоренца и Гаусса. Данная функция хорошо описывает форму пика, а также удобна с программной точки зрения. В ходе проведения процедуры уточнения структуры был произведен расчет параметров, характеризующих асимметрию пика, координат атомов, их заселенности, а также индивидуальных тепловых параметров. Используя известные структурные данные подобных соединений, были заданы начальные координаты атомов. Кристаллическую структуру образцов уточняли увеличением числа определяемых параметров до момента стабилизации значений R-факторов при неизменном графическом моделировании фона.

Съемку рентгенограмм для полнопрофильного уточнения кристаллических структур по методу Ритвельда проводили на рентгеновском дифрактометре Shimadzu XRD-6000 с излучением $\text{CuK}\alpha_{1,2}$ (1 кВт), диапазон углов 2θ 0-120° с набором сигнала 11-13 с/точка с шагом 0,02°.

2.3.3 Метод высокотемпературной рентгенографии

Проведение съемки рентгенограмм при разных температурах является одним из важных методов экспериментального исследования, изучающим зависимость «состав – строение – свойство». Данный метод позволяет изучать качественный и количественный анализ поликристаллических образцов соединений, а также их поведение при нагреве и охлаждении (высокотемпературная и низкотемпературная рентгенография соответственно). Данный метод исследования обычно используют в совокупности с традиционными методами термического анализа для регистрации полиморфных переходов, процессов упорядочения-разупорядочения, окисления, восстановления, распада, а также изучения диаграмм состояния систем. Возможности термического анализа в изучении фазовых превращений вещества в твердом состоянии сопоставимы с возможностями данного метода, однако при расшифровке фазовых превращений и идентификации фаз рентгенография имеет неоспоримое преимущество. Кроме того, данный метод позволяет наблюдать изменения параметров элементарной ячейки вблизи фазового перехода.

Рентгенография в широком интервале температур позволяет оценить тепловое расширение вещества вдоль различных кристаллографических направлений. Параметры тензора термических деформаций, в том числе интегрированная термодинамическая функция, т.е. коэффициент объёмного теплового расширения соединения позволяют оценить термические деформации кристаллической решетки.

Высокотемпературные рентгеновские дифракционные измерения проводились с помощью дифрактометра PANalytical Empyrean (Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск) с приставкой для высокотемпературной камеры Anton Paar НТК 1200 (рисунок 12). Излучение трубки $\text{CuK}\alpha_{1,2}$ (1 кВт), диапазон 2θ – $10\text{-}60^\circ$ при скорости сканирования $2^\circ/\text{мин}$ с шагом $0,02^\circ$, диапазон температур – $298\text{-}1073\text{ К}$ с шагом 100 К .



Рисунок 12. Высокотемпературная приставка Anton Paar НТК 1200

Расчет коэффициентов теплового расширения и построение диаграмм теплового расширения проводили с использованием программного обеспечения ТТТ [92].

2.3.4. Вакуумная адиабатическая калориметрия

Вакуумная адиабатическая калориметрия используется для определения удельной теплоемкости веществ, которая затем используется при расчете термодинамических функций соединений и процессов с их участием.

Калориметрия – это совокупность методов и средств измерения тепловых эффектов, сопровождающих различные физические, химические и биологические процессы. Большое число работ по калориметрии связано с проблемами физики твердого тела. Результаты калориметрических исследований позволяют изучать полную термодинамическую характеристику интересующего нас явления и делать более категоричные выводы и предсказания.

В адиабатических калориметрах теплообмен реакционной камеры (калориметрической системы) с окружающей средой отсутствует (или он минимален). В этом случае внутренняя и внешняя оболочки отделены друг от друга почти совершенным термическим изолятором, так что калориметр является непроницаемым для тепла. В этих условиях теплота Q выделяемая в калориметре с начала опыта, практически вся идет на нагревание его содержимого. В конце опыта температура калориметра становится выше начальной на ΔT и $Q = C \cdot \Delta T$, где C — теплоемкость калориметра. Такой прибор является интегратором, суммирующим все количество теплоты, выделяющееся в нем в ходе опыта: теплоту реакции, механического перемешивания, испарения и т.д. Для обеспечения условий минимального теплообмена пространство между реакционной камерой и внешней оболочкой калориметра вакуумируют. При этом наиболее эффективно использование одного или нескольких охватывающих калориметрическую систему экранов, температура которых в процессе измерения поддерживается равной температуре внешней поверхности калориметрической системы. Равенство температур обеспечивается терморегулятором с датчиком разности температур и электрическим нагревателем. Практически адиабатические оболочки могут быть представлены сосудами Дьюара, применяемыми главным образом при температурах ниже окружающей. Однако они не могут быть использованы для опытов, продолжительность которых имеет порядок нескольких часов; к тому же теплоемкость сосудов Дьюара плохо определяется, так как она зависит от продолжительности опыта. Адиабатический метод был введен в практику Ричардсом в 1905 году и в настоящее время широко применяется [93].

Для изучения температурной зависимости теплоемкости в области 6,5 – 305,0 К в данной работе применялась теплофизическая автоматизированная установка БКТ – 3.0.

Калибровку калориметра проводили измерением теплоемкости высокочистой меди, синтетического корунда и бензойной кислоты марки К-2. Анализ результатов показал, что неопределенность результата измерения теплоемкости вещества при гелиевых температурах ($5 < T < 20$ К) составляет $\pm 2\%$, при росте температуры до 40 К неопределенность уменьшается до $\pm 0,5\%$, при $T > 40$ К она равна $\pm 0,2\%$.

2.3.5 Электронная микроскопия



Рисунок 13. Сканирующий электронный микроскоп JEOL JSM-IT3000LV

Сканирующий электронный микроскоп (СЭМ) или растровый электронный микроскоп (РЭМ) использует сфокусированный пучок электронов высокой энергии для генерации разнообразных сигналов на поверхности твердых образцов. Сигналы, возникающие при взаимодействии электронов с образцом, раскрывают информацию об образце, включая внешнюю морфологию (текстуру), химический состав, кристаллическую структуру и ориентацию частиц, из которых состоит образец. В большинстве случаев данные собираются на выбранной области поверхности образца, после чего из них создаются 2-мерные изображения, которые отображают пространственные изменения свойств. Области шириной

приблизительно от 1 см до 5 микрон могут быть отображены в режиме сканирования с использованием традиционных методов СЭМ (увеличение в диапазоне от 20X до приблизительно 30000X, пространственное разрешение от 50 до 100 нм). СЭМ также может выполнять анализ выбранных точек на образце; этот подход особенно полезен при качественном или количественном определении химических составов кристаллической структуры и ориентации кристаллов [94].

Микрофотографии и элементные карты частиц были сняты на сканирующем электронном микроскопе JEOL JSM-IT3000LV (рисунок 13) с приставкой для энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (ЭДС) Oxford Instruments Aztec в высоком вакууме с напряжением 20 кВ.

2.3.6 Материалы и методы исследования биосовместимости

2.3.6.1 Оценка жизнеспособности клеток

Микроизображения атомного сканирования поверхности керамического образца были получены на рабочей станции AURIGA CrossBeam (Carl Zeiss).

Для изучения биологического ответа клеток млекопитающих на воздействие тестируемого материала на модель *in vitro* был использован метод прямого контакта, поскольку материал предназначен для использования в прямом длительном контакте с кровью и тканями.

В качестве тестовой клеточной культуры использовали мезенхимальные стромальные клетки человека (МСК). Источником МСК были образцы биопсии жировой ткани здоровых добровольцев, взятые во время пластической операции. Каждый волонтер давал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Клетки выделяли термической ферментативной обработкой коллагеназой типа 1 (Sigma Aldrich) в течение часа при 37°C и культивировали в полной ростовой среде при стандартных условиях (абсолютная влажность, 37°C, 5% CO₂). Полная среда для выращивания имела следующий состав: среда α -MEM, 20% эмбриональная сыворотка теленка, глютамин, антибиотики пенициллин / стрептомицин. Использовались среда и реагенты фирмы «Gibco», пластик фирмы «Costar». По достижении монослоя субконфлюента (60-70%) культуру

пересаживали. Среда менялась каждые 2-3 дня. Для экспериментов использовали культуры третьего пассажа.

Перед экспериментом фиксировали морфологию клеток, их жизнеспособность с использованием жизненно важного красителя трипанового синего и концентрацию клеток в гемоцитометре.

Стерильность культуры определяли стандартными методами культивирования, микоплазма и вирусы - методом ПЦР (полимеразная цепная реакция). Для характеристики иммунофенотипа клеток культуры использовали панель моноклональных антител CD 90 FITC, CD 44 FITC, CD 105 PE, CD 73 PE, CD 45 PC5, CD 14 PC5, HLA-DR PC7, CD 34 PC7 с соответствующими изотипическими контролями (Becton Coulter, США) на проточном цитофлуориметре BD FACS CANTO II (Becton Dickinson, США).

Клетки культуры имели характерную фибробластоподобную морфологию, с типичной веретенообразной формой, были четко очерчены, с выраженными отростками, плотными ядрами.

Жизнеспособность клеток перед посевом на образец составляла 98-99%, иммунофенотип клеток был характерен для МСК: CD90 +, CD105 +, CD 73+, CD 44+, CD 45-, CD 14-, HLA DR -, CD 34 -[95]. Концентрация клеток перед посевом на образцы составляла $2 \cdot 10^5$. Культура была стерильной, микоплазмы и вирусы не были загрязнены.

Для визуализации клеток на поверхности образца $\text{Ca}_8\text{V}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ был использован метод флуоресцентной микроскопии, реализованный на многофункциональном фотометре Cytation 5 (BioTek, США).

Прижизненное окрашивание ядер клеток, прилипших к материалу, проводили с использованием флуорохрома Hoechst 3334 (BD Pharmingen TM), обладающего высокой специфичностью для двухцепочечной молекулы ДНК (длина волны возбуждения 377 нм, длина волны излучения 447 нм). Окрашивание проводили в соответствии с протоколом производителя. Кальцеин АМ (BD Pharmingen TM), обладающий свойством благодаря повышенной гидрофобности легко проникать в жизнеспособные клетки, был использован для маркировки

живых клеток и характеристики их морфологии. Внутри клеток эстеразы аминокислоты отщепляются от нефлуоресцентного кальцеина, который затем начинает флуоресцировать (длина волны возбуждения 469 нм, длина волны излучения 525 нм). Окрашивание кальцеином проводили после окрашивания ядер клеток Hoechst 3334 в соответствии с протоколом производителя.

2.3.6.2 Стандартный МТТ-тест

Для оценки цитотоксичности материала использовали стандартный МТТ-тест [96].

В качестве тестовой культуры использовали культуру дермальных фибробластов человека 4-5 пассажа, полученную в лаборатории биотехнологий университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Культура была стерильна, микоплазмами и вирусами не контаминирована. Жизнеспособность клеток в культуре перед вводом в эксперимент составляла 97%.

Испытуемые образцы заливали средой ДМЕМ с 1% антибиотиков (пенициллин/стрептомицин) и 2% телячьей эмбриональной сыворотки на 1 сутки и 7 суток для получения экстракта и помещали в CO₂ инкубатор при стандартных условиях (37°C). Через сутки или через 5 суток экстракт над образцами отбирали. Клетки в концентрации 1×10^5 /мл засеивали на лунки плоскодонного 96 луночного планшета в среде ДМЕМ с 1% антибиотиков и 10% инактивированной телячьей эмбриональной сыворотки и культивировали при 37°C, 5% CO₂ и абсолютной влажности в течение 3 дней. После 3 дней культивирования ростовая среда над клетками заменялась экстрактом от образцов в различной концентрации (1 : 1; 1 : 2; 1 : 4). Через 24 часа культивирования с экстрактом среда в лунках заменялась раствором МТТ и клетки инкубировались с МТТ еще 4 часа. Раствор МТТ готовился в концентрации 1 мг/мл в сбалансированном растворе Хенкса. Через 4 часа инкубации супернатант осторожно отбирали, добавляли диметилсульфоксид (ДМСО) (200 мкл), после чего регистрировали оптическую плотность (ОП) при 540 нм на анализаторе «Sunrise» (Австрия).

Относительную интенсивность роста (ОИР) клеток определяли по следующей формуле:

$$\text{ОИР (\%)} = \frac{\text{средняя ОП в тестовой культуре} \times 100}{\text{средняя ОП в контроле}}, \text{ где ОП – оптическая плотность}$$

Полученные данные оценивали, ориентируясь на шкалу оценки цитотоксичности (на ранговую шкалу оценки цитотоксичности) [64]. Шкала оценки цитотоксичности представлена в таблице 5.

Таблица 5. Шкала оценки цитотоксичности по относительной интенсивности роста клеток*

Относительная интенсивность роста (ОИР), %	Уровень цитотоксичности
100	0
75 – 99	1
50 – 74	2
25 - 49	3
1 - 24	4
0	5

*Уровень (ранг) цитотоксичности - 0 и 1 соответствуют нетоксичным материалам, 2-5 – цитотоксичным.

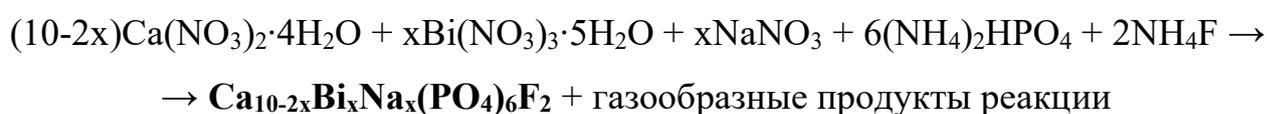
Глава 3 Синтез и результаты исследования некоторых висмут-апатитов

3.1 Получение объектов исследования

3.1.1 Синтез индивидуальных соединений и твердых растворов состава

$\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4, 5$)

Твердые растворы состава $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x = 1, 2, 3, 4, 5$) получали методом твердофазной реакции. Синтез соединений проводили согласно схеме реакции ниже:

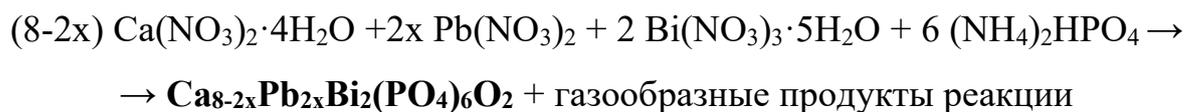


Реакционную смесь реагентов в стехиометрическом количестве помещали в алундовый тигель. Синтез проводился в три стадии. На первом этапе смесь прокачивали при температуре 573 К в течение трех часов до полного удаления гидратной воды и разложения нитрата висмута (348 К). Затем полученную смесь диспергировали и помещали в печь при температуре 873 К (6 часов) до разложения нитрата кальция (834 К). Использование тетрагидрата нитрата кальция позволяет значительно сократить время процесса и снизить его температуру за счет ряда факторов. Во-первых, температура разложения нитрата кальция (834 К) значительно ниже, чем температура разложения других соединений кальция [97]. Во-вторых, в результате разложения нитрата кальция образуется оксид кальция, который имеет повышенную поверхностную энергию из-за высокой дисперсности и дефектности поверхностного слоя частиц, что, в свою очередь, увеличивает его реакционную способность. Заключительную стадию синтеза проводили при температуре 1223 К до получения конечного продукта (8 часов).

3.1.2 Синтез индивидуальных соединений и твердых растворов состава

$\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$)

Соединения в системе $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$) были синтезированы путем твердофазной реакции между пентагидратом нитрата висмута, тетрагидратом нитрата кальция, нитратом свинца и гидрофосфатом аммония согласно следующей схеме реакции:



Стехиометрическую смесь реагентов помещали в керамический тигель и прокачивали при 573 К, 873 К и 1223 К последовательно в течение 42 часов с диспергированием в агатовой ступке на каждой стадии нагрева.

3.2 Исследование кристаллической структуры

3.2.1 Кристаллическая структура индивидуальных соединений и твердых растворов состава $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4, 5$)

В системе элементов Bi-Ca-Na-P-O-F при синтезе в описанных условиях могут образовываться различные соединения [98–102]. В исследуемых образцах, как следует из результатов рентгенофазового анализа (рисунок 14), кристаллических примесей не обнаружено.

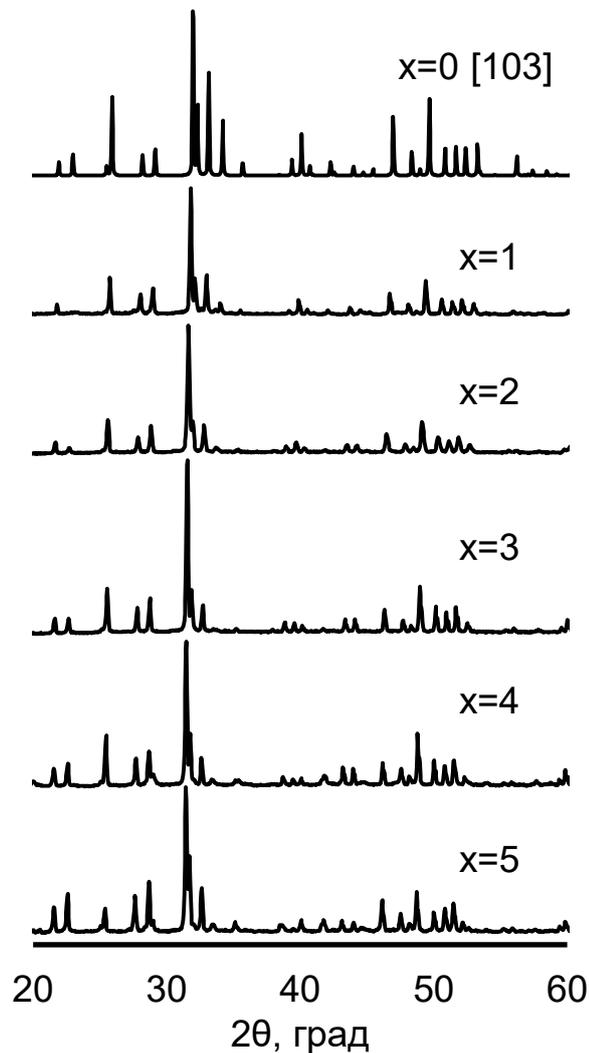


Рисунок 14. Рентгенограммы соединений состава $\text{Ca}_{10-2x}\text{VixNa}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4, 5$)

С помощью электронно-зондового микроанализа были определены соотношения катионов кальция, натрия, висмута и фосфата в полученных соединениях $\text{Ca}_{10-2x}\text{VixNa}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x = 1, 2, 3, 4, 5$) для дальнейшего уточнения кристаллической структуры. Пример спектра показан на рисунке 15.

Для определения особенностей кристаллической структуры соединений состава $\text{Ca}_{10-2x}\text{VixNa}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4, 5$) проведено уточнение их кристаллической структуры по методу Ритвельда на основе данных порошковой рентгенографии (таблицы 6-7).

Зависимость линейных и объемных параметров элементарных ячеек полученных твердых растворов состава $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4, 5$) представлена на рисунке 16. Из анализа представленных зависимостей можно сделать вывод о наличии положительных отклонений от правил Вегарда и Рётгера, что свидетельствует о более низкой прочности химических связей в твердых растворах по сравнению с конечными членами рассматриваемого ряда твердых растворов - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ и $\text{Bi}_5\text{Na}_5(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$.

Незначительные относительные значения этих отклонений можно объяснить тем, что, во-первых, замещение атомов происходит в одних и тех же кристаллографических позициях структуры апатита, а, во-вторых, близостью размеров замещаемых атомов: в этой системе выполняется основное правило изоморфизма Гольдшмидта о 15% разнице ионных радиусов замещаемых ионов (в положениях $4f$ и $6h$ - 0,8% и 3% для кальция и висмута, 5% и 6% для кальция и натрия соответственно). Согласно уточнению правила Гольдшмидта, сделанному Соболевым и Повареных, в такой системе ожидается непрерывный ряд твердых растворов в широком диапазоне составов, который наблюдался в эксперименте.

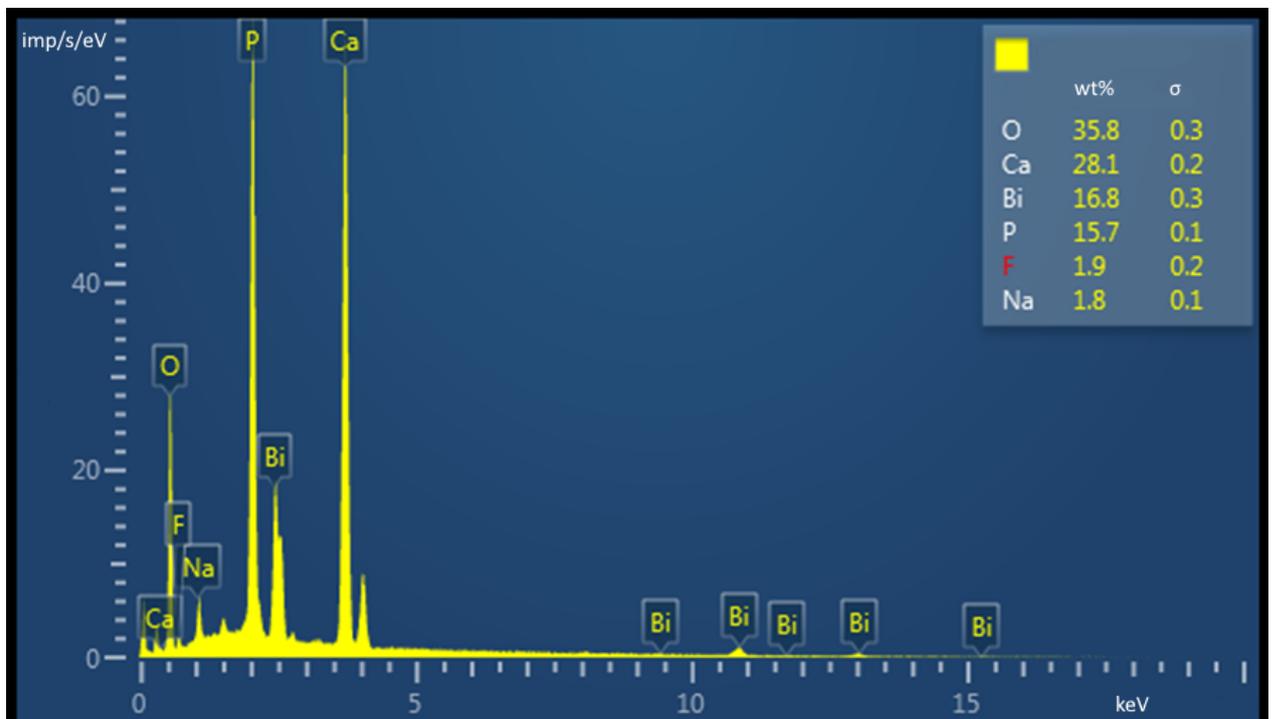


Рисунок 15. Спектр электронно-зондового микроанализа соединения C8NB (комментарий – в таблице 6)

Таблица 6. Некоторые результаты уточнения кристаллической структуры $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4, 5$) методом Ритвельда.

Обозначение	Уточненный состав	R-Bragg, %	a , Å	c , Å	V , Å ³
N5B5	$\text{Na}_{4,4}\text{Bi}_{5,6}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	4,354	9,4887(3)	7,0008(3)	545,87(4)
C2N4B4	$\text{Ca}_{1,3}\text{Na}_4\text{Bi}_{3,9}(\text{PO}_4)_6\text{F}_{1,6}$	8,975	9,4910(4)	6,9841(3)	544,84(5)
C4N3B3	$\text{Ca}_{3,9}\text{Na}_3\text{Bi}_3(\text{PO}_4)_6\text{F}_{1,8}$	4,078	9,4691(2)	6,9586(2)	540,34(3)
C6N2B2	$\text{Ca}_{5,8}\text{Na}_2\text{Bi}_{1,9}(\text{PO}_4)_6\text{F}_{1,4}$	4,688	9,4330(2)	6,9361(2)	534,50(3)
C8NB	$\text{Ca}_{7,8}\text{Na}_{0,9}\text{Bi}(\text{PO}_4)_6\text{F}_{1,5}$	5,940	9,3900(2)	6,9016(2)	527,00(3)
C10	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ [103]	7,35	9,353	6,870	520,462

Уточнение кристаллической структуры исследованных веществ подтвердило их соответствие кристаллическому типу апатита. Одной из основных особенностей этой структуры является ее квазислоистый характер: регулярно расположенные тетраэдры PO_4 образуют слои, перпендикулярные кристаллографическому направлению c (рисунок 17). В этом случае приставка «квази» появляется из-за того, что слои тетраэдров достаточно прочно связаны с полиэдрами катионов М.

Таблица 7. Координаты атомов в кристаллической структуре твердых растворов системы $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4, 5$).

Атом	Позиция Вайкоффа	x	y	z	Заселенность
N5B5					
Na	4 <i>f</i>	1/3	2/3	0,0322(7)	0,5203(4)
Bi					0,4797(4)
Na	6 <i>h</i>	0,2303(3)	-0,0157(4)	1/4	0,3855(5)
Bi					0,6145(5)
F	2 <i>a</i>	0	0	1/4	1
P	6 <i>h</i>	0,3735(2)	0,4064(2)	1/4	1
O	6 <i>h</i>	0,5056(3)	0,6057(3)	1/4	1
O	6 <i>h</i>	0,5084(3)	0,3577(3)	1/4	1
O	12 <i>i</i>	0,2494(2)	0,3327(2)	0,0409(2)	1
C2N4B4					
Na	4 <i>f</i>	1/3	2/3	0,0080(1)	1
Ca	6 <i>h</i>	0,2417(7)	-0,0033(1)	1/4	0,32
Bi					0,6533
F	2 <i>a</i>	0	0	1/4	0,8
P	6 <i>h</i>	0,3627(3)	0,3968(3)	1/4	1
O	6 <i>h</i>	0,3918(6)	0,5908(7)	1/4	1
O	6 <i>h</i>	0,5474(6)	0,3406(6)	1/4	1
O	12 <i>i</i>	0,2881(3)	0,3745(3)	0,1046(3)	1
C4N3B3					
Na	4 <i>f</i>	1/3	2/3	-0,0110(2)	0,75
Ca					0,7133(7)
Ca	6 <i>h</i>	0,2372(4)	-0,0012(6)	1/4	0,1745(5)
Bi					0,5
F	2 <i>a</i>	0	0	1/4	0,9
P	6 <i>h</i>	0,3714(1)	0,4012(1)	1/4	1
O	6 <i>h</i>	0,4553(2)	0,5679(2)	1/4	1
O	6 <i>h</i>	0,4941(2)	0,3407(2)	1/4	1
O	12 <i>i</i>	0,2543(1)	0,3468(1)	0,0656(1)	1
C6N2B2					
Na	4 <i>f</i>	1/3	2/3	-0,0114(10)	0,5
Ca					0,4264(1)
Bi					0,0736(1)
Ca	6 <i>h</i>	0,2372(2)	0,0003(3)	1/4	0,6824(6)
Bi					0,2743(6)
F	2 <i>a</i>	0	0	1/4	0,71
P	6 <i>h</i>	0,3691(6)	0,3998(6)	1/4	1
O	6 <i>h</i>	0,4627(11)	0,5868(1)	1/4	1

O	6h	0,4938(1)	0,3320(1)	1/4	1
O	12i	0,2568(6)	0,3379(6)	0,0550(6)	1
C8NB					
Na	4f	1/3	2/3	-0,0063(2)	0,225
Ca					0,7284(1)
Bi					0,0466(1)
Ca	6h	0,2397(3)	0,0052(4)	1/4	0,8127(7)
Bi					0,1356(7)
F	2a	0	0	1/4	0,74
P	6h	0,3649(6)	0,3949(6)	1/4	1
O	6h	0,4524(1)	0,5716(1)	1/4	1
O	6h	0,4889(1)	0,3330(1)	1/4	1
O	12i	0,2633(6)	0,3419(6)	0,0657(7)	1
Ca10 [103]					
Ca	4f	1/3	2/3	0,00000	1
Ca	6h	0,241	0	1/4	1
F	2a	0	0	1/4	1
P	6h	0,395	0,367	1/4	1
O	6h	0,323	0,484	1/4	1
O	6h	0,588	0,468	1/4	1
O	12i	1/3	1/4	0,073	1

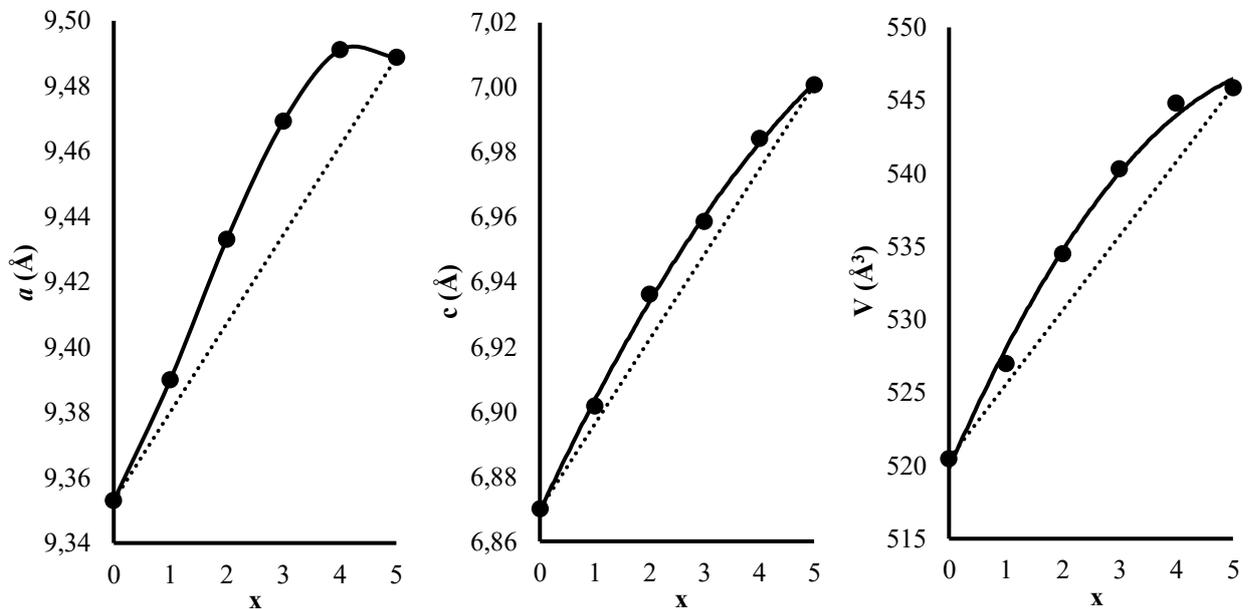


Рисунок 16. Зависимости линейных параметров (вверху) и объема (внизу) элементарных ячеек соединений $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4, 5$) от состава. Пунктиром обозначены зависимости в соответствии с эмпирическими правилами Вегарда и Рётгера соответственно.

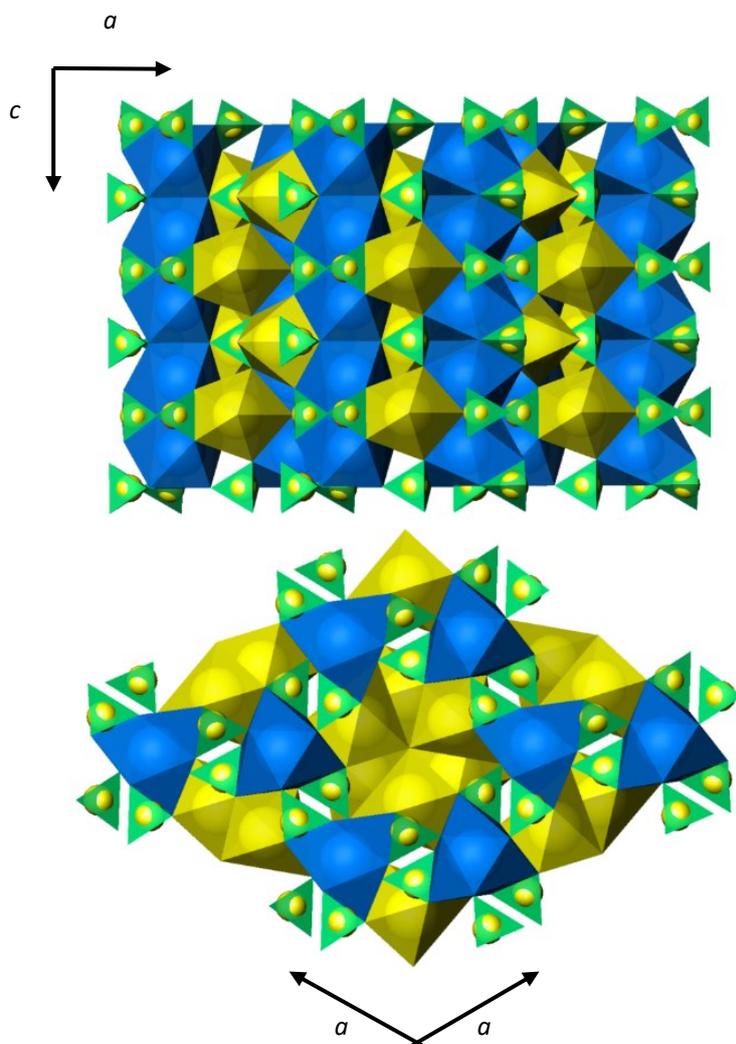


Рисунок 17. Кристаллическая структура исследуемых соединений в проекциях вдоль кристаллографической оси a (вверху) и оси c (внизу). Зеленые полиэдры - группы PO_4 , желтые - катионные полиэдры в позиции $6h$, синие - в позиции $4f$.

Кристаллическая структура апатита характеризуется двумя катионными позициями ионов M , различающимися множественностью и симметрией расположенных в них катионных полиэдров: $4f$ и $6h$, что подтверждается литературными данными [104]. В исследуемых соединениях ионы кальция, висмута и натрия распределены между этими позициями. Уточнение структуры показало, что ионы висмута расположены преимущественно в туннельной позиции структуры $6h$, что соответствует более низкому координационному числу (7), которое более характерно для висмута, по сравнению с положением $4f$ (9).

В то же время внедрение ионов натрия в кристаллическую структуру приводит к тому, что висмут преимущественно локализуется в положениях $6h$. В этом случае, согласно экспериментальным данным, ион натрия полностью занимает позицию $4f$.

Как правило, катионы в положении $4f$ имеют координационное окружение из 9 атомов кислорода, и в этом случае соответствующие координационные полиэдры можно представить в виде искаженных трехшапочных тригональных призм. В случае катиона, расположенного в позиции $6h$, форма многогранника будет определяться формой атома L. Если это фтор, то катионы преимущественно имеют координационное число 7, что соответствует многограннику в виде искаженной пятиугольной бипирамиды (рисунок 18) [12,105].

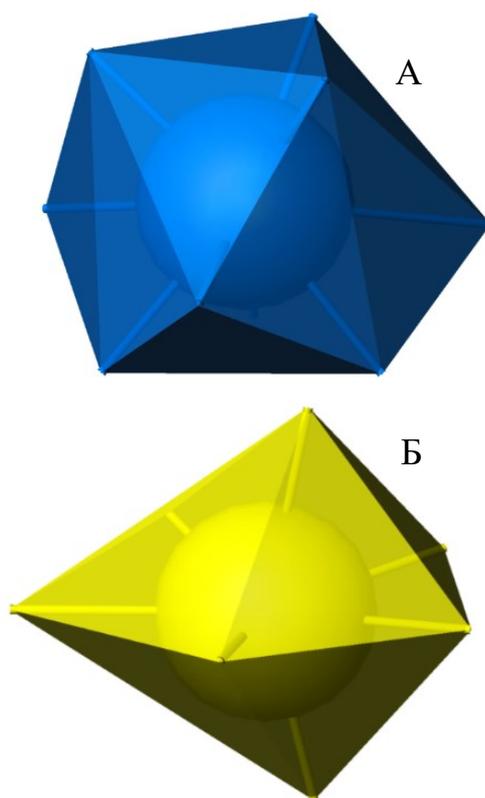


Рисунок 18. Типы катионных полиэдров в структуре апатита в положениях M1 ($4f$) (А) и M2 ($6h$) (Б)

По результатам уточнения кристаллических структур также проанализированы длины химических связей в координационных полиэдрах катионов (таблица 8). Из полученных данных следует, что максимальные

искажения в полиэдрах возникают именно тогда, когда в соединении одновременно присутствуют натрий, кальций и висмут, тогда как крайние члены рассматриваемого ряда в меньшей степени подвержены структурным искажениям. Это означает, что возрастающее искажение многогранников внутренних членов ряда является следствием статистического расположения трех катионов в кристаллографических положениях элементарных ячеек.

Таблица 8. Длины связей в кристаллической структуре твердых растворов системы $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4, 5$).

N5B5		C2N4B4		C4N3B3	
Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
M1 – O1x3	2,505(3)	M1 – O1x3	2,023(4)	M1 – O2x3	2,357(2)
M1 – O2x3	2,561(2)	M1 – O2x3	2,145(1)	M1 – O1x3	2,566(2)
M1 – O3x3	2,856(2)	M1 – O3x3	2,672(3)	M1 – O3x3	2,784(1)
<i>Среднее:</i>	<i>2,641</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,280</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,569</i>
M2 – O1	2,076(2)	M2 – F	2,310(2)	M2 – F	2,252(2)
M2 – O3x2	2,250(2)	M2 – O3x2	2,555(2)	M2 – O3x2	2,401(1)
M2 – F	2,263(3)	M2 – O3x2	2,715(2)	M2 – O3x2	2,446(1)
M2 – O3x2	2,431(2)	M2 – O1	2,988(5)	M2 – O1	2,543(2)
M2 – O2	3,188 (2)	M2 – O2	3,098(4)	M2 – O2	2,920(2)
<i>Среднее:</i>	<i>2,413</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,705</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,487</i>
P – O2	1,563(4)	P – O3x2	1,195(2)	P – O1	1,367(2)
P – O1	1,666(3)	P – O1	1,720(7)	P – O2	1,531(2)
P – O3x2	1,788(2)	P – O2	2,071(6)	P – O3x2	1,603(1)
<i>Среднее:</i>	<i>1,701</i>	<i>Среднее:</i>	<i>1,545</i>	<i>Среднее:</i>	<i>1,526</i>
C6N2B2		C8NB		Ca10 [103]	
Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
M1 – O2x3	2,319(3)	M1 – O2x3	2,368(6)	M1 – O1x3	2,390

M1 – O1x3	2,505(1)	M1 – O1x3	2,485(10)	M1 – O2x3	2,450
M1 – O3x3	2,849(5)	M1 – O3x3	2,823(4)	M1 – O3x3	2,855
<i>Среднее:</i>	<i>2,557</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,559</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,565</i>
M2 – F	2,236(2)	M2 – F	2,226(3)	M2 – O3x2	2,367
M2 – O3x2	2,288(5)	M2 – O3x2	2,341(5)	M2 – O2	2,369
M2 – O1	2,466(4)	M2 – O3x2	2,539(4)	M2 – O3x2	2,382
M2 – O3x2	2,512(5)	M2 – O1	2,565(1)	M2 – O1	2,725
M2 – O2	2,842(3)	M2 – O2	2,783(3)	M2 – F	2,254
<i>Среднее:</i>	<i>2,449</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,8476</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,406</i>
P – O1	1,525(1)	P – O1	1,437(1)	P – O3x2	1,542
P – O2	1,595(1)	P – O3x2	1,517(6)	P – O1	1,545
P – O3x2	1,633(4)	P – O2	1,540(1)	P – O2	1,564
<i>Среднее:</i>	<i>1,596</i>	<i>Среднее:</i>	<i>1,502</i>	<i>Среднее:</i>	<i>1,548</i>

3.2.2 Кристаллическая структура индивидуальных соединений и твердых растворов состава $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$)

3.2.2.1 Морфотропный переход в системе $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$)

Порошковые образцы соединений состава $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$) были получены реакцией в твердой фазе. Впервые получены и идентифицированы соединения состава $\text{Ca}_2\text{Pb}_6\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$, $\text{Ca}_4\text{Pb}_4\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$, $\text{Ca}_6\text{Pb}_2\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$. Образец $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ имеет дифрактограмму, которая существенно отличается от других соединений серии при указанных условиях (рисунок 19).

В ранее проведенных исследованиях были изучены три бинарные системы апатитов, в том числе одна с замещением Ca/Pb [106–108]. При исследовании системы $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2\text{-Pb}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ мы неожиданно столкнулись с невозможностью образования твердых растворов вблизи свинца-апатита, что впоследствии было объяснено несоблюдением правила Гольдшмидта. Но конечный член ряда имел структуру типа апатита, поэтому мы решили, что мы не

синтезировали $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ только из-за проведения процесса в неподходящих условиях. Однако изменение температуры и времени синтеза и даже смена реагентов не помогли добиться успеха. После долгих безуспешных попыток получить это вещество мы вернулись к анализу литературы и совершенно случайно нашли статью 1982 года об этом соединении [109].

Как следует из литературных данных, это соединение, несмотря на его изоформульность, кристаллизуется в пространственной группе $Pnma$ ромбической сингонии, что не характерно для структурного типа апатита. Таким образом, наблюдается явление морфотропии (резкое изменение кристаллической структуры в закономерном ряду химических соединений при сохранении количественного соотношения структурных единиц). Для соединений апатита такое явление было описано только один раз для серосодержащих веществ: $\text{Na}_6\text{Ca}_4(\text{SO}_4)_6\text{F}_2$ – апатит, но $\text{K}_6\text{Ca}_4(\text{SO}_4)_6\text{F}_2$ имеет свой структурный тип [38,39]. Но мы не обнаружили границы морфотропной трансформации в этой сульфатной системе, т.е. особого состава твердого раствора, при котором можно наблюдать изменения в кристаллической структуре. Поэтому было принято решение сделать это в системе $\text{Ca}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ - $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$.

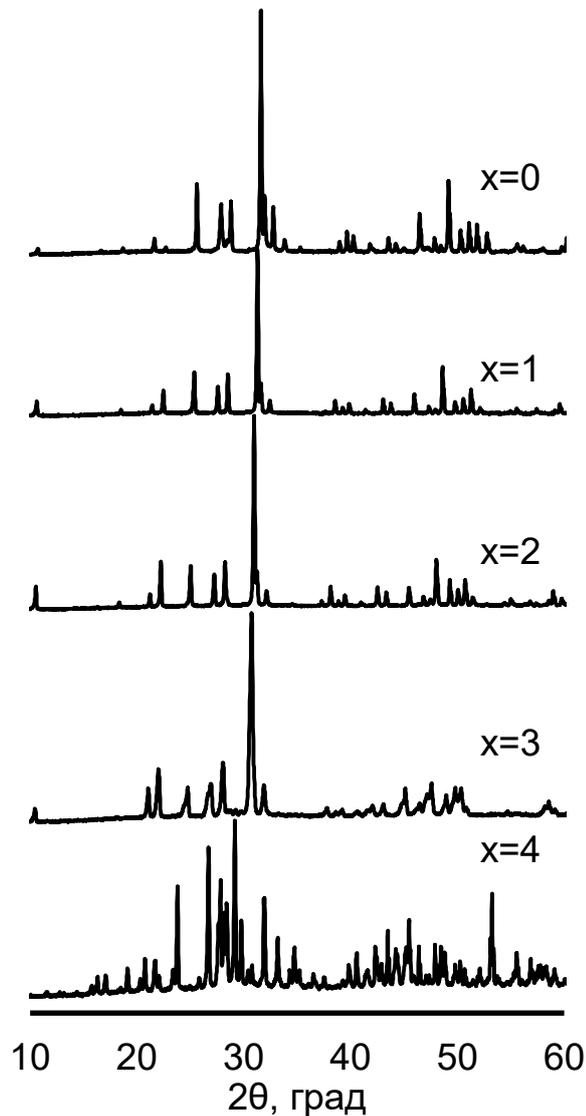


Рисунок 19. Рентгенограммы соединений $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$)

Для определения соотношения катионов ($\text{Ca}^{2+}/\text{Pb}^{2+}$), при котором гексагональная структура меняется на ромбическую, были предприняты попытки синтезировать соединения между «последним» апатитом $\text{Ca}_2\text{Pb}_6\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ и $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$: $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ с $x = 3,25; 3,5; 3,75$. Как следует из данных РФА, индивидуального вещества так и не было получено. Изменение температурных условий и времени синтеза также не привело к получению желаемого продукта. С помощью программы Topas 3.0 был проведен качественный и количественный фазовый анализ полученной смеси. Он показал, что в этом случае процесс имеет место с образованием смеси соединений

$\text{Pb}_8\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ и $\text{Ca}_2\text{Pb}_6\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ (рисунок 20), и процесс можно описать следующей схемой реакции:

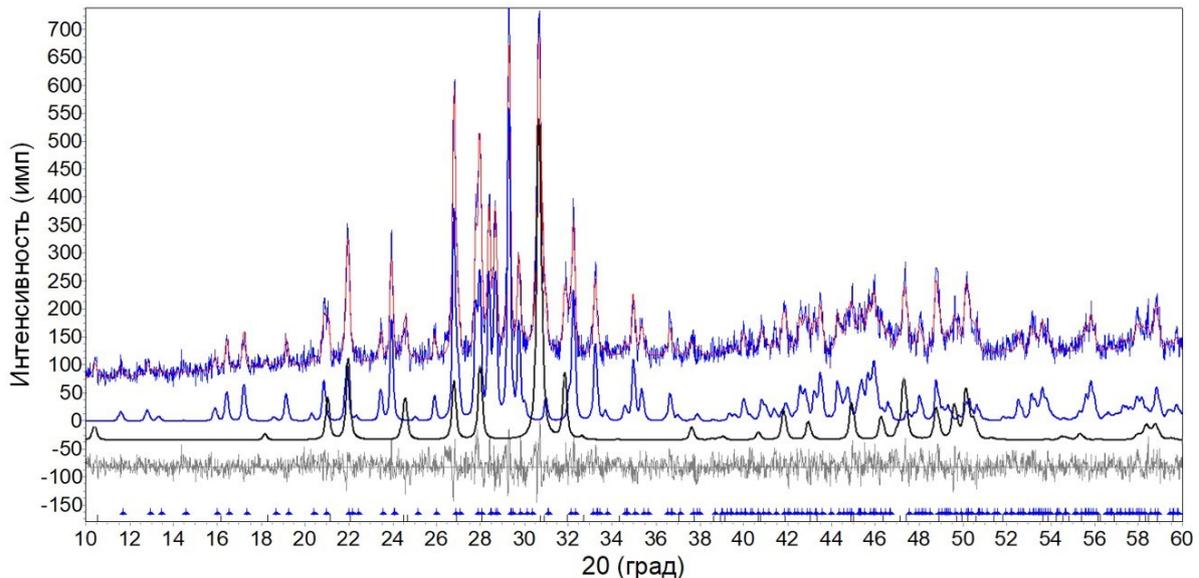
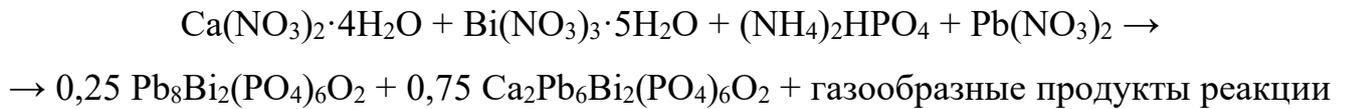


Рисунок 20. Фазовый анализ смеси $\text{Pb}_8\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2/\text{Ca}_2\text{Pb}_6\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$, полученной при синтезе $\text{Ca}_{1,5}\text{Pb}_{6,5}\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ (сверху вниз: синий - экспериментальная рентгенограмма смеси, красный - рассчитанная рентгенограмма смеси, синий - рентгенограмма $\text{Pb}_8\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$, черный - рентгенограмма $\text{Ca}_2\text{Vi}_2\text{Pb}_6(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$, серый - разностная рентгенограмма).

Дальнейшие попытки получить монофазные образцы соединений состава $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ при $3 < x < 4$ также привели к смеси фаз $\text{Pb}_8\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ и $\text{Ca}_2\text{Pb}_6\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ в различных соотношениях.

3.2.2.2 Кристаллическая структура индивидуальных соединений и твердых растворов состава $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$)

В ряду соединений $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3$) существует распределение катионов между кристаллографическими позициями катиона,

характерными для класса апатита, поэтому была поставлена задача выяснения особенностей этого распределения, поскольку это может определять некоторые структурно-зависимые свойства таких соединений.

Подробное описание условий уточнения кристаллических структур и полученных результатов можно найти в таблицах 9-11. Некоторые из этих результатов также можно найти на рисунке 21. Как видно из рисунка 21, зависимость «состав – параметры элементарной ячейки» для апатитов является линейной, как это наблюдалось в вышеупомянутой системе $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2\text{-Pb}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ [108].

Как следует из полученных данных, соединения $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ с $x = 0, 1, 2, 3$ кристаллизуются в гексагональной сингонии с пространственной группой $P6_3/m$, что характерно для большинства апатитов (рисунок 22) [104].

Что касается распределения катионов между позициями, то мы обнаружили, что даже при $x = 0$ ионы висмута преимущественно находятся в позиции $6h$, поскольку соответствующее данной позиции координационное число (7-8) более характерно для висмута в неорганических кристаллах. После появления в структуре ионов свинца весь висмут локализуется в положении $6h$. Напротив, ионы кальция перемещаются в положение $4f$. Это может быть связано с высокой симметрией положения, что более приемлемо для атомов Ca, как для s-элемента с симметричной электронной оболочкой.

Таблица 9. Некоторые результаты уточнения кристаллической структуры $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$) методом Ритвельда.

Обозначение	Уточненный состав	R-Bragg, %	<i>a</i> , Å	<i>b</i> , Å	<i>c</i> , Å	<i>V</i> , Å ³
<i>P6₃/m</i>						
C8B2	$\text{Ca}_{8,3}\text{Bi}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$	1,644	9,4299(1)	9,4299(1)	6,9210(1)	532,99(2)
C6P2B2	$\text{Ca}_{6,2}\text{Pb}_{2,0}\text{Bi}_{1,8}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$	4,231	9,5248(2)	9,5248(2)	6,9973(1)	549,76(2)
C4P4B2	$\text{Ca}_{4,0}\text{Pb}_{4,1}\text{Bi}_{1,9}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$	3,571	9,6121(2)	9,6121(2)	7,0856(2)	566,96(3)
C2P6B2	$\text{Ca}_2\text{Pb}_{6,0}\text{Bi}_{1,9}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$	2,746	9,6848(1)	9,6848(1)	7,1965(1)	584,56(2)
<i>Pnma</i>						
P8B2	$\text{Pb}_{7,9}\text{Bi}_{2,0}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$	3,455	13,2927(1)	10,2866(8)	9,2085(7)	1259,15(2)

Таблица 10. Координаты атомов в кристаллической структуре твердых растворов системы $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$)

Атом	Позиция Вайкоффа	x	y	z	Заселенность
C8B2					
Ca(1)	4 <i>f</i>	1/3	2/3	0,0057(3)	0,971(3)
Bi(1)					0,029(3)
Ca(2)	6 <i>h</i>	0,2271(2)	0,9966(3)	1/4	0,735(3)
Bi(2)					0,265(3)
P	6 <i>h</i>	0,4036(5)	0,3719(5)	1/4	1
O(1)	6 <i>h</i>	0,3354(1)	0,4940(4)	1/4	1
O(2)	6 <i>h</i>	0,5894(1)	0,4645(1)	1/4	1
O(3)	12 <i>i</i>	0,3465(6)	0,2626(5)	0,0647(5)	1
O(4)	4 <i>e</i>	0	0	0,2098(2)	0,5
C6P2B2					
Ca(1)	4 <i>f</i>	1/3	2/3	-0,0162(1)	0,872(5)
Pb(1)					0,128(4)
Ca(2)	6 <i>h</i>	0,2259(3)	0,9923(5)	1/4	0,418(3)
Bi(2)					0,330(3)
Pb(2)					0,252(3)
P	6 <i>h</i>	0,4223(1)	0,3863(1)	1/4	1
O(1)	6 <i>h</i>	0,3633(3)	0,5878(2)	1/4	1
O(2)	6 <i>h</i>	0,5481(2)	0,4336(2)	1/4	1
O(3)	12 <i>i</i>	0,3709(1)	0,2582(1)	0,0842(1)	1
O(4)	4 <i>e</i>	0	0	0,1594(2)	0,5
C4P4B2					
Ca(1)	4 <i>f</i>	1/3	2/3	0,0377(1)	0,806(6)
Pb(1)					0,194(5)
Ca(2)	6 <i>h</i>	0,2321(3)	1,0021(5)	1/4	0,130(4)
Bi(2)					0,330(4)
Pb(2)					0,540(4)
P	6 <i>h</i>	0,4156(2)	0,3803(2)	1/4	1
O(1)	6 <i>h</i>	0,4354(3)	0,5898(3)	1/4	1
O(2)	6 <i>h</i>	0,5624(3)	0,3490(3)	1/4	1
O(3)	12 <i>i</i>	0,4045(2)	0,3089(2)	0,0716(2)	1
O(4)	4 <i>e</i>	0	0	0,1189(2)	0,5
C2P6B2					
Ca(1)	4 <i>f</i>	1/3	2/3	0,0254(2)	0,472(6)
Pb(1)					0,528(6)
Ca(2)	6 <i>h</i>	0,2335(5)	0,9973(1)	1/4	0,022(4)
Bi(2)					0,333(4)
Pb(2)					0,648(4)

P	6h	0,4190(4)	0,3774(4)	1/4	1
O(1)	6h	0,1880(5)	0,5847(6)	1/4	1
O(2)	6h	0,4952(5)	0,3760(1)	1/4	1
O(3)	12i	0,3686(3)	0,2735(4)	0,0489(4)	1
O(4)	4e	0	0	0,1216(4)	0,5
P8B2					
Bi(1)	4c	0,2290(6)	3/4	0,3051(6)	1
Pb(1)	8d	0,4308(5)	0,4474(6)	0,1982(2)	1
Pb(2)	4c	0,9817(3)	1/4	0,9653(1)	1
Pb(3)	4c	0,2248(7)	1/4	0,3452(7)	1
P(1)	8d	0,1474(3)	0,4506(5)	0,0341(4)	1
P(2)	4c	0,9824(4)	3/4	0,4242(7)	1
O(1)	4c	0,4136(7)	1/4	0,3100(2)	1
O(2)	8d	0,1784(5)	0,6094(6)	0,1242(7)	1
O(3)	4c	-0,0178(6)	1/4	0,4600(3)	1
O(4)	8d	0,3397(6)	0,5659(7)	0,4227(2)	1
O(5)	8d	0,1087(5)	0,4225(6)	0,1767(4)	1
O(6)	8d	0,2341(6)	0,4349(5)	0,1566(1)	1
O(7)	4c	0,3989(7)	3/4	0,1190(1)	1
O(8)	8d	-0,0153(6)	0,6157(5)	0,4000(5)	1

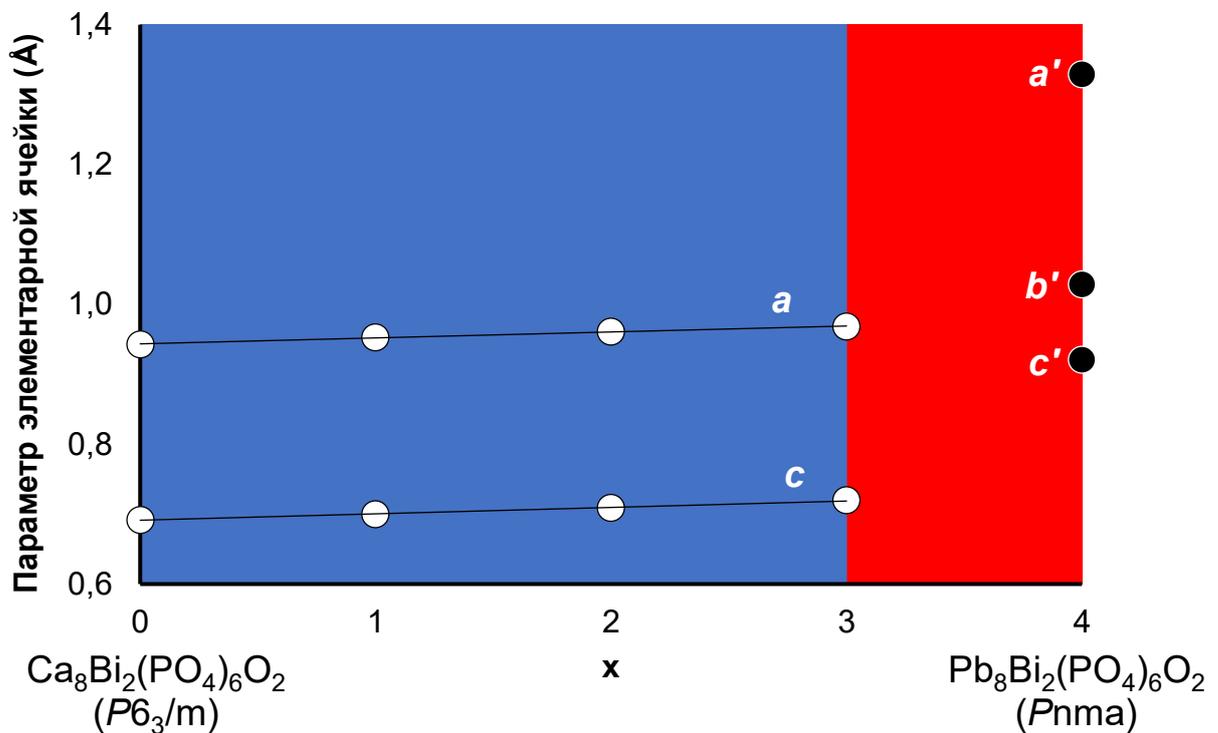


Рисунок 21. Параметры элементарной ячейки в зависимости от состава твердых растворов $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ (белые точки для $x = 0, 1, 2, 3$; черные точки для $x = 4$; синяя область - соединения со структурой апатита; красная область - смесь $\text{Ca}_2\text{Pb}_6\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ и $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$

Таблица 11. Длины связей в кристаллической структуре твердых растворов системы $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$)

С8В2		С6Р2В2		С4Р4В2	
Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
M1 – O1x3	2,354(8)	M1 – O1x3	2,081(1)	M1 – O2x3	2,120(2)
M1 – O2x3	2,469(1)	M1 – O2x3	2,438(2)	M1 – O1x3	2,310(1)
M1 – O3x3	2,791(5)	M1 – O3x3	2,581(1)	M1 – O3x3	2,532(2)
<i>Среднее:</i>	<i>2,539</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,367</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,321</i>
M2 – O1	2,858(7)	M2 – O4x2	2,279(4)	M2 – O4x2	2,408(5)
M2 – O2	2,544(8)	M2 – O3x2	2,484(2)	M2 – O3x2	2,704(1)
M2 – O3x2	2,379(5)	M2 – O3x2	2,621(1)	M2 – O3x2	2,855(1)
M2 – O3x2	2,527(5)	M2 – O1	2,562(2)	M2 – O1	2,787(2)
M2 – O4x2	2,176(5)	M2 – O2	2,846(2)	M2 – O2	2,669(3)
<i>Среднее:</i>	<i>2,446</i>	<i>Среднее:</i>		<i>Среднее:</i>	<i>2,673</i>
P – O1	1,575(3)	P – O3x2	1,548(2)	P – O1	1,525(4)
P – O2	1,517(2)	P – O1	1,573(4)	P – O2	1,583(4)
P – O3x2	1,562(6)	P – O2	1,454(3)	P – O3x2	1,517(2)
<i>Среднее:</i>	<i>1,554</i>	<i>Среднее:</i>	<i>1,531</i>	<i>Среднее:</i>	<i>1,536</i>
С2Р6В2		Р8В2			
Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
M1 – O1x3	2,326(2)	Vi – O2x2	2,307(6)	Pb1 – O1x2	2,666(1)
M1 – O2x3	2,698(3)	Vi – O4x3	2,631(7)	Pb1 – O2x2	2,703(5)
M1 – O3x3	2,745(6)	Vi – O7x2	2,830(1)	Pb1 – O4x2	3,061(7)
<i>Среднее:</i>	<i>2,590</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,595</i>	<i>Среднее:</i>	<i>2,810</i>
M2 – O4x2	2,455(3)	Pb2 – O8	2,080(5)	Pb2 – O4	2,688(8)
M2 – O3x2	2,435(2)	Pb2 – O1	2,290(5)	Pb2 – O8	3,037(3)
M2 – O1	2,926(5)	Pb2 – O3	2,589(7)		
M2 – O3x2	2,731(3)	Pb2 – O5	2,642(8)		
M2 – O2	2,585(3)	Pb2 – O6	2,646(8)		
<i>Среднее:</i>	<i>2,594</i>		<i>Среднее:</i>	<i>2,567</i>	
P – O1	1,505(8)	P1 – O4	1,554(7)	P2 – O3	1,570(2)
P – O2	1,546(8)	P1 – O5	1,439(8)	P2 – O7	1,581(2)
P – O3x2	1,589(3)	P1 – O6	1,621(7)	P2 – O8x2	1,499(5)
		P1 – O2	1,578(6)		
<i>Среднее:</i>	<i>1,558</i>	<i>Среднее:</i>	<i>1,548</i>	<i>Среднее:</i>	<i>1,537</i>

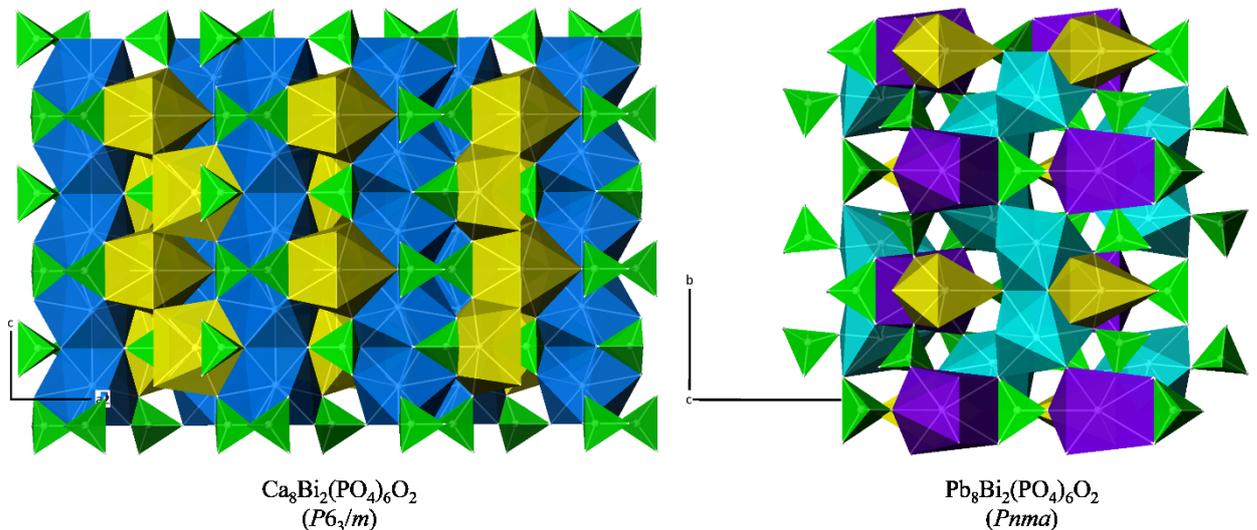


Рисунок 22. Фрагменты кристаллических структур $\text{Ca}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ (синий $\text{Ca}/\text{Bi}^{4f}\text{O}_9$, желтый $\text{Ca}/\text{Bi}^{6h}\text{O}_8$, зеленый PO_4) и $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ (фиолетовый Bi^{4c}O_7 , бирюзовый Pb^{4c}O_7 , желтый Pb^{8d}O_6 , зеленый PO_4)

Напротив, кристаллическая структура $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ представляет собой каркас с независимыми положениями для ионов Bi и Pb (рисунок 22). Более того, в этой структуре координационные числа для обоих катионов меньше.

3.3 Тепловое расширение индивидуальных соединений и твердых растворов состава $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$)

Лучший способ проанализировать, как кристаллическая структура влияет на физические свойства соединений, — это использовать *in situ* высокотемпературную рентгенографию (или НТХРД) [110,111]. В предыдущих работах было показано, что такие исследования могут помочь обнаружить различные явления в апатитах: от полиморфных переходов до вероятного образования сверхструктуры [16,112–114].

Подробные данные эксперимента приведены в таблице 12. Расчетные параметры анизотропии теплового расширения для обоих типов рассматриваемых структур приведены в таблице 13.

Прежде всего, следует отметить, что полиморфные переходы в интервале температур 298-1073 К методом HTXRD обнаружены не были. Абсолютные значения коэффициентов теплового расширения апатитов хорошо согласуются с ранее установленными для веществ одного структурного типа: таким образом, все они могут быть охарактеризованы как сильно расширяющиеся. Более того, мы показали, что Са-apatиты имеют относительно изотропное расширение, в то время как Рb-apatиты имеют выраженное преобладание расширения вдоль оси *c* над расширением вдоль оси *a*. Это также хороший повод называть структуру апатита квазислоистой, а не каркасной: при нагреве слои, образованные тетраэдрами TO_4 и многогранниками M_2 (*6h*), удаляются друг от друга вдоль оси *c*.

Таблица 12. Параметры элементарной ячейки и коэффициенты теплового расширения как функция температуры для соединений $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$) *

T, K	$a, \text{Å}$	$\alpha_a (\text{K}^{-1}) \cdot 10^5$	$b, \text{Å}$	$\alpha_b (\text{K}^{-1}) \cdot 10^5$	$c, \text{Å}$	$\alpha_c (\text{K}^{-1}) \cdot 10^5$	$V, \text{Å}^3$	$\alpha_V (\text{K}^{-1}) \cdot 10^5$
C8B2								
298	9,4299(1)	1,0	9,4299(1)	1,0	6,9210(1)	1,1	532,99(2)	3,1
373	9,4551(8)	1,1	9,4551(8)	1,1	6,937(1)	1,2	537,09(9)	3,3
473	9,4663(7)	1,2	9,4663(7)	1,2	6,946(1)	1,3	539,04(9)	3,6
573	9,4785(9)	1,2	9,4785(9)	1,2	6,954(1)	1,4	541,0(1)	3,8
673	9,4901(8)	1,3	9,4901(8)	1,3	6,965(1)	1,5	543,2(1)	4,0
773	9,504(1)	1,3	9,504(1)	1,3	6,974(1)	1,6	545,5(1)	4,3
873	9,5169(9)	1,4	9,5169(9)	1,4	6,984(1)	1,7	547,8(1)	4,5
973	9,5266(7)	1,5	9,5266(7)	1,5	6,9944(9)	1,8	549,74(8)	4,7
1073	9,5463(7)	1,5	9,5463(7)	1,5	7,0093(9)	1,9	553,20(9)	5,0
C6P2B2								
298	9,5248(1)	1,1	9,5248(1)	1,1	6,9973(1)	1,1	549,76(2)	3,3
373	9,5472(5)	1,2	9,5472(5)	1,2	7,0148(7)	1,2	553,73(6)	3,5
473	9,5581(5)	1,2	9,5581(5)	1,2	7,0245(7)	1,4	555,76(6)	3,8
573	9,5710(5)	1,3	9,5710(5)	1,3	7,0344(7)	1,6	558,05(6)	4,2
673	9,5833(5)	1,4	9,5833(5)	1,4	7,0451(7)	1,7	560,34(6)	4,5
773	9,5982(4)	1,5	9,5982(4)	1,5	7,0574(6)	1,9	563,07(5)	4,8
873	9,6121(4)	1,6	9,6121(4)	1,6	7,0727(6)	2,1	565,92(5)	5,2
973	9,6246(3)	1,6	9,6246(3)	1,6	7,0861(4)	2,2	568,46(4)	5,5
1073	9,6442(5)	1,7	9,6442(5)	1,7	7,1047(8)	2,4	572,29(7)	5,8
C4P4B2								
298	9,6121(2)	1,0	9,6121(2)	1,0	7,0856(2)	0,9	566,96(3)	2,9
373	9,6344(6)	1,1	9,6344(6)	1,1	7,1018(9)	1,1	570,89(8)	3,3
473	9,6344(6)	1,2	9,6344(6)	1,2	7,1018(9)	1,4	570,89(8)	3,8
573	9,6594(6)	1,3	9,6594(6)	1,3	7,1237(9)	1,6	575,62(8)	4,3

673	9,6737(6)	1,4	9,6737(6)	1,4	7,1348(9)	1,9	578,22(8)	4,8
773	9,6875(6)	1,5	9,6875(6)	1,5	7,1494(8)	2,2	581,07(8)	5,2
873	9,7026(6)	1,6	9,7026(6)	1,6	7,1663(8)	2,5	584,26(8)	5,7
973	9,7168(6)	1,7	9,7168(6)	1,7	7,1829(8)	2,7	587,33(8)	6,2
1073	9,7378(7)	1,8	9,7378(7)	1,8	7,210(1)	3,0	592,10(9)	6,7
C2P6B2								
298	9,6848(1)	1,2	9,6848(1)	1,2	7,1965(1)	1,1	584,56(2)	3,4
373	9,694(1)	1,3	9,694(1)	1,3	7,186(2)	1,3	584,8(2)	3,8
473	9,708(1)	1,4	9,708(1)	1,4	7,195(2)	1,6	587,2(2)	4,4
573	9,723(1)	1,5	9,723(1)	1,5	7,208(2)	1,9	590,1(2)	5,0
673	9,736(1)	1,7	9,736(1)	1,7	7,224(1)	2,1	593,0(1)	5,5
773	9,751(1)	1,8	9,751(1)	1,8	7,237(2)	2,4	596,0(2)	6,1
873	9,768(1)	2,0	9,768(1)	2,0	7,256(2)	2,7	599,5(2)	6,6
973	9,783(1)	2,1	9,783(1)	2,1	7,272(2)	3,0	602,7(2)	7,2
1073	9,812(3)	2,2	9,812(3)	2,2	7,303(6)	3,2	608,9(4)	7,7
P8B2								
298	13,2927(1)	1,0	10,2866(1)	2,0	9,2085(1)	2,0	1259,15(2)	5,1
373	13,337(2)	1,1	10,332(1)	2,0	9,236(1)	2,0	1272,7(2)	5,1
473	13,360(2)	1,2	10,352(2)	2,0	9,252(1)	2,0	1279,5(2)	5,2
573	13,393(2)	1,3	10,378(1)	2,0	9,268(1)	1,9	1288,1(2)	5,2
673	13,386(2)	1,4	10,405(1)	2,1	9,292(1)	1,9	1294,2(2)	5,3
773	13,399(2)	1,4	10,428(1)	2,1	9,309(1)	1,8	1300,7(2)	5,3
873	13,429(2)	1,5	10,450(1)	2,1	9,327(1)	1,8	1309,0(2)	5,4
973	13,464(2)	1,6	10,461(1)	2,1	9,3360(9)	1,7	1314,9(2)	5,4
1073	13,479(2)	1,7	10,497(3)	2,1	9,357(1)	1,7	1323,9(3)	5,5

*стандартные неопределенности $u(T) = 1 \text{ K}$, $u(\alpha) = 0.1 \cdot 10^{-6} \text{ K}^{-1}$.

Таблица 13. Анизотропия теплового расширения как функция температуры для соединений $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$)

Т (К)	C8B2	C6P2B2	C4P4B2	C2P6B2	P8B2		
	α_a / α_c				α_a / α_b	α_a / α_c	α_b / α_c
298	0,9	1,0	1,1	1,1	0,5	0,5	1,0
373	0,9	1,0	1,0	1,0	0,6	0,6	1,0
473	0,9	0,9	0,9	0,9	0,6	0,6	1,0
573	0,9	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	1,1
673	0,9	0,8	0,7	0,8	0,7	0,7	1,1
773	0,8	0,8	0,7	0,8	0,7	0,8	1,2
873	0,8	0,8	0,6	0,7	0,7	0,8	1,2
973	0,8	0,7	0,6	0,7	0,8	0,9	1,2
1073	0,8	0,7	0,6	0,7	0,8	1,0	1,2

Как видно из таблицы 13, добавление р-элементов (Bi, а затем Pb) в структуру кальциевого оксоапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$) приводит к увеличению скорости роста параметра c в течение нагрева по сравнению с изменением параметра a . Кроме того, чем больше свинца в составе, тем больше эта разница (рисунок 23).

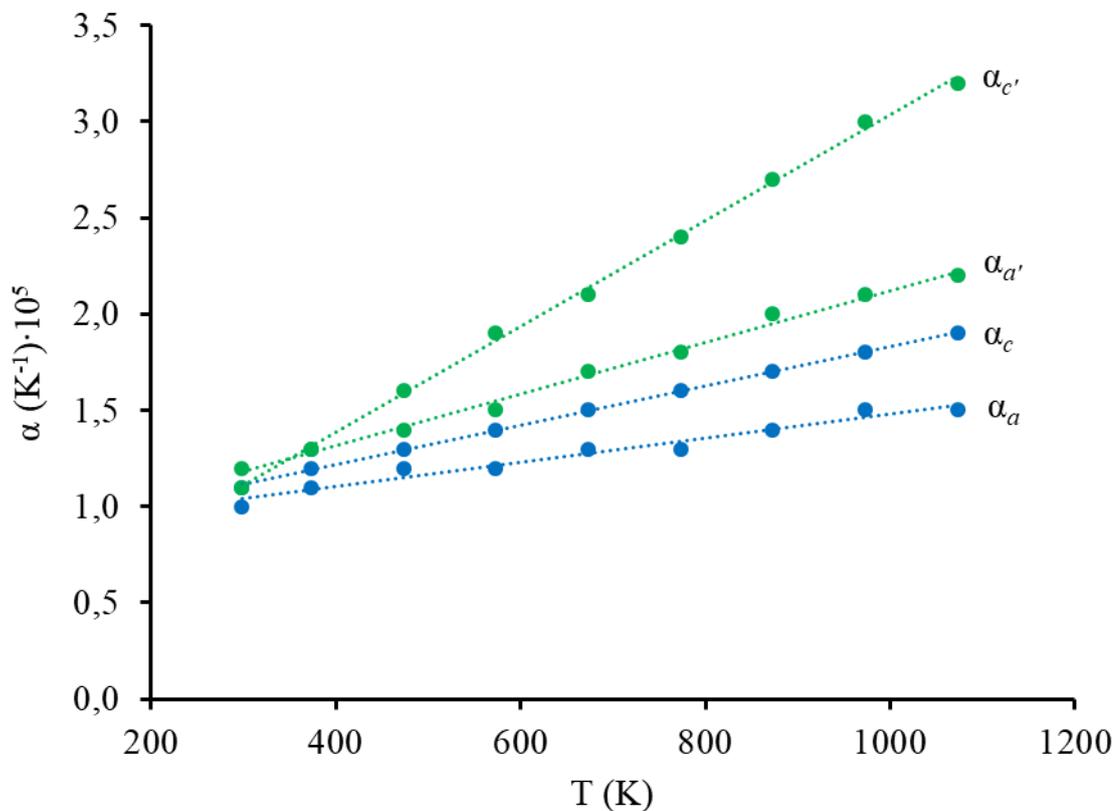


Рисунок 23. Параметры элементарной ячейки $\text{Ca}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ (a , c) и $\text{Ca}_2\text{Pb}_6\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ (a' , c') как функция температуры

Также следует отметить, что для $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$, как для каркасного соединения, изменение анизотропии при нагревании не столь критично, и его расширение остается относительно изотропным, несмотря на отсутствие кальция (рисунок 24).

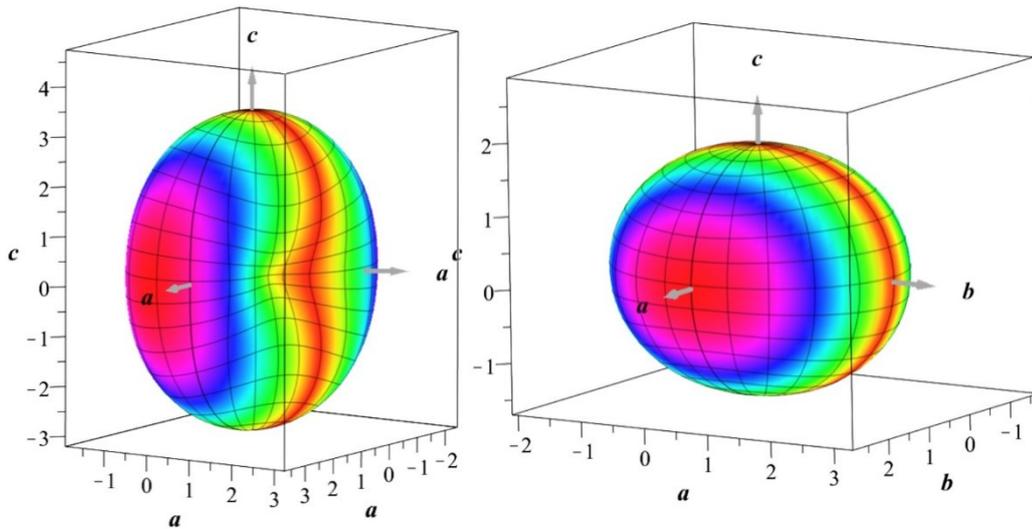


Рисунок 24. Диаграммы теплового расширения $\text{Ca}_2\text{Pb}_6\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ (слева) и $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ (справа) при 1073 К.

3.4 Термодинамические исследования

Не менее важным направлением работы является моделирование процессов с участием изучаемых соединений. После имплантации материала его химический состав может изменяться под действием ионов в крови, что может привести к изменению структуры и, как следствие, механических и термофизических свойств материала. Необходимо понять, будут ли стабильны вещества в долгосрочной перспективе, или они могут преобразоваться в другие фазы.

Для проведения данных работ будет использоваться термодинамический подход, основанный на расчёте минимальной функции Гиббса фаз, которые могут образовываться в системе. В качестве исходных данных требуются стандартные термодинамические функции этих веществ.

Для определения термодинамических функций $\text{Ca}_{8,3}\text{Bi}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$, используются расчетные подходы, а также непосредственно экспериментальное определение. Первым шагом в этом исследовании было измерение теплоемкости для дальнейшего расчета стандартной энтропии образования.

На рисунке 25 представлена кривая температурной зависимости изобарной теплоемкости $C_{p,m}^0$ для $\text{Ca}_{8,3}\text{Bi}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$.

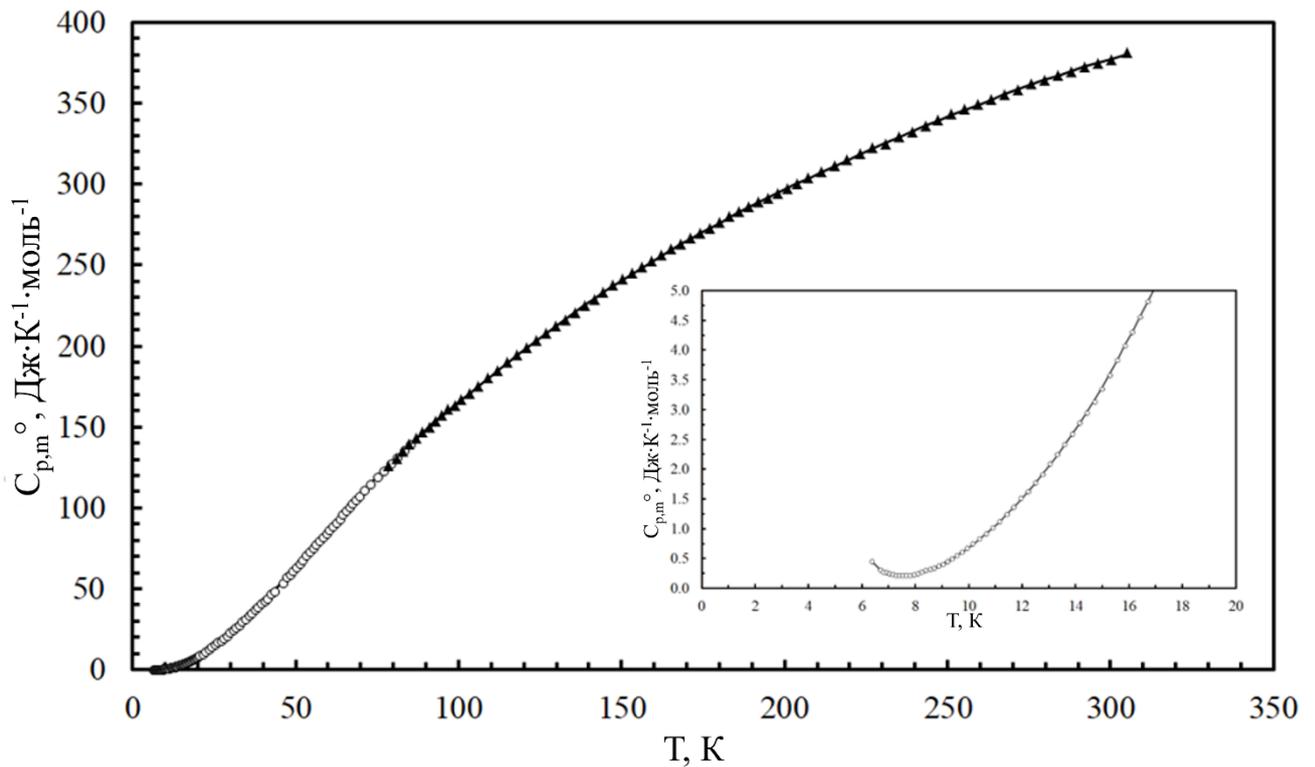


Рисунок 25. Кривая температурной зависимости изобарной теплоемкости $\text{Ca}_{8,3}\text{Vb}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$.

Можно наблюдать увеличение теплоемкости образца при температурах ниже 8 К. Такие эффекты ранее наблюдались и описывались для соединений с структурами перовскитного типа: например, $\text{Gd}_2\text{SrCo}_2\text{O}_7$ [115], NaGdTlO_4 и $\text{Na}_2\text{Gd}_2\text{Tl}_3\text{O}_{10}$ [116]. Эта аномалия ранее объяснялась спиновым упорядочением магнитных ионов Gd^{3+} или Co^{3+} , где в области низких температур в материалах наблюдаются фазовые переходы магнитного упорядочения-разупорядочения.

Для большинства висмутсодержащих соединений не было зафиксировано никаких аномалий в низкотемпературном диапазоне теплоемкости, за исключением феррита VbFeO_3 , который проявлял сходные аномалии [117]. Увеличение теплоемкости ниже 8 К объясняется вкладом фононов висмута или, как вариант, эффектом от стереохимически активной пары $6s^2$ электронов, которые будут исключительно доминировать в теплоемкости решетки при низких температурах. Более того, вклады в теплоемкость обусловлены фононными модами в области частот ~ 0 -1 ТГц при 5 К.

Данные теплоемкости $C_{p,m}^0$ описывались в трех температурных интервалах с использованием следующего полинома [118]:

$$\frac{C_{p,m}^0}{\text{Дж}\cdot\text{К}^{-1}\cdot\text{моль}^{-1}} = k_0 + k_1 \cdot \left(\frac{T}{\text{К}}\right)^{-3} + k_2 \cdot \left(\frac{T}{\text{К}}\right)^{-2} + k_3 \cdot \left(\frac{T}{\text{К}}\right)^{-0.5} + k_4 \cdot \left(\frac{T}{\text{К}}\right) + k_5 \cdot \left(\frac{T}{\text{К}}\right)^2 + k_6 \cdot \left(\frac{T}{\text{К}}\right)^3 .$$

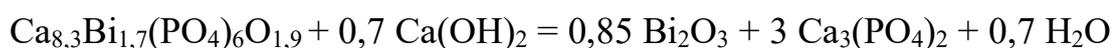
В таблице 14 представлены значения $C_{p,m}^0(T)$ в интервале $T = 6,5 - 305,0$ К, а также значения S_m^0 , и функций $[H_m^0(T) - H_m^0(6.5)]$ и $[G_m^0(T) - G_m^0(6.5)]$ для $\text{Ca}_{8,3}\text{Vi}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$.

Таблица 14. Стандартные мольные термодинамические функции $\text{Ca}_{8,3}\text{Vi}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$ при $p = 0,1$ МПа.

$T/\text{К}$	$C_{p,m}^0(T)/\text{Дж}\cdot\text{К}^{-1}\cdot\text{моль}^{-1}$	$[H_m^0(T) - H_m^0(6,5)]/\text{Дж}\cdot\text{моль}^{-1}$	$S_m^0(T)/\text{Дж}\cdot\text{К}^{-1}\cdot\text{моль}^{-1}$	$-[G_m^0(T) - G_m^0(6,5)]/\text{Дж}\cdot\text{моль}^{-1}$
6,5	0,386	0	0	0
10,0	0,682	1,206	0,142	0,219
15,0	3,385	10,86	0,876	2,278
20,0	8,241	38,67	2,447	10,27
25,0	15,11	97,10	5,012	28,16
30,0	23,25	191,9	8,453	61,73
35,0	32,23	331,2	12,71	113,8
40,0	41,94	515,4	17,63	189,9
45,0	52,30	751,8	23,17	291,0
50,0	63,22	1039	29,23	422,4
60,0	86,05	1785	42,77	781,0
70,0	108,7	2760	57,75	1283
80,0	128,9	3950	73,61	1939
90,0	148,5	5341	89,97	2756
100,0	165,4	6912	106,5	3739
110,0	181,6	8647	123,0	4887
120,0	197,4	10543	139,5	6199
130,0	212,6	12593	155,9	7677
140,0	227,0	14792	172,2	9317

150,0	240,6	17131	188,3	11120
160,0	253,3	19601	204,3	13084
170,0	265,1	22194	220,0	15205
180,0	276,3	24901	235,5	17483
190,0	286,8	27717	250,7	19914
200,0	296,8	30635	265,7	22496
210,0	306,5	33652	280,4	25226
220,0	315,7	36763	294,8	28102
230,0	324,7	39965	309,1	31122
240,0	333,3	43255	323,1	34283
250,0	341,7	46630	336,9	37583
260,0	349,7	50087	350,4	41019
270,0	357,4	53623	363,8	44590
273,2	359,7	54753	367,9	45742
280,0	364,6	57233	376,9	48294
290,0	371,3	60913	389,8	52127
298,15	376,3	63960	400,2	55346
300,0	377,4	64657	402,5	56089
305,0	380,1	66550	408,7	58117

Дальнейшие исследования будут направлены на определение стандартной энтальпии образования $\text{Ca}_{8,3}\text{Vi}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$ методом реакционной калориметрии по одной из возможных термохимических схем, например:



Все оставшиеся участники такой схемы должны характеризоваться известными стандартными энтальпиями образования и быть растворимыми в одном растворителе.

Комплекс полученных термодинамических функций образования исследуемого вещества потенциально может использоваться для проведения термодинамического моделирования поведения вещества в условиях живого организма с целью определения стабильности фазового состава потенциального имплантата.

3.5 Результаты биологических исследований

3.5.1 Исследование биосовместимости кальций-висмут оксоапатита на модели *in vitro*

Следующим шагом исследования было изучение биосовместимости соединения состава $\text{Ca}_{8,3}\text{Bi}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$, чтобы доказать возможность его практического использования.

Для получения керамических образцов порошок апатита смешивали с карбонатом аммония. Экспериментально было установлено, что оптимальное содержание $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ составляет 40 мас.%. Более высокое содержание карбоната аммония приводит к разрушению керамики в процессе спекания. Смесь апатита и карбоната аммония прессовали под давлением 5 атм с помощью гидравлического пресса и прокаливали в печи Snol со скоростью нагрева 1 град / мин до 873 К.

Характеристики полученных образцов таблеток приведены в таблице 15.

Таблица 15. Характеристика керамических образцов $\text{Ca}_{8,3}\text{Bi}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$
($\rho_{\text{рент}} = 4,1748 \text{ г/см}^3$)

	до прокаливания				после прокаливания					
	m (г)	d (мм)	h (мм)	V (см ³)	m (г)	d (мм)	h (мм)	V (см ³)	ρ (г/см ³)	пористость (%)
1	0,315	9,80	2,20	0,17	0,186	9,70	2,10	0,16	1,20	71,2
2	0,318	9,80	2,20	0,17	0,193	9,70	2,10	0,16	1,25	70,1
3	0,318	9,80	2,20	0,17	0,194	9,70	2,10	0,16	1,25	70,0
4	0,320	9,80	2,20	0,17	0,194	9,70	2,10	0,16	1,25	70,0
5	0,316	9,80	2,20	0,17	0,194	9,80	2,10	0,16	1,22	70,7
	$0,318 \pm 0,002$	$9,8 \pm 0,05$	$2,20 \pm 0,05$	$0,17 \pm 0,03$	$0,192 \pm 0,004$	$9,72 \pm 0,05$	$2,10 \pm 0,05$	$0,16 \pm 0,03$	$1,23 \pm 0,17$	$70,4 \pm 0,1$

Антимикробность висмутсодержащих апатитов была проверена на *E.coli*, *S.aureus* и *C.albicans* [64,65], а их цитотоксичность была исследована *in vitro* с использованием метода МТТ-анализа на клеточной линии фибробластов НИИ ЗТЗ. Для изучения биологического ответа клеток млекопитающих на воздействие

тестируемого материала на модель *in vitro* был использован метод прямого контакта, поскольку материал предназначен для использования в прямом длительном контакте с кровью и тканями.

В связи с тем, что до 1473 К в соединении отсутствуют фазовые переходы, химический состав образцов таблеток при указанных условиях не изменился. Полученную керамику после прокаливания стерилизовали повторным промыванием в физиологическом солевом растворе с добавлением антибиотиков (пенициллин / стрептомицин) в течение 24 часов. МСК часто используются для моделирования поведения остеогенных клеток на ортопедических и зубных биоматериалах. В нашем исследовании были оценены адгезионные свойства апатитового материала с использованием мезенхимальных стромальных клеток.

Клетки в концентрации $2 \cdot 10^5$ инокулировали на образцы керамики для испытаний и затем подвергали мониторингу через три дня после начала взаимодействия. Методы флуоресцентной микроскопии были использованы для визуализации клеток на поверхности образцов.

Через 72 часа после посева клеток на образцах фиксируется большое количество ядер клеток синего цвета (рисунок 26).

При использовании окраски кальцеином на поверхности образцов определяется большое количество флуоресцентных клеток, представленных на рисунке 27.

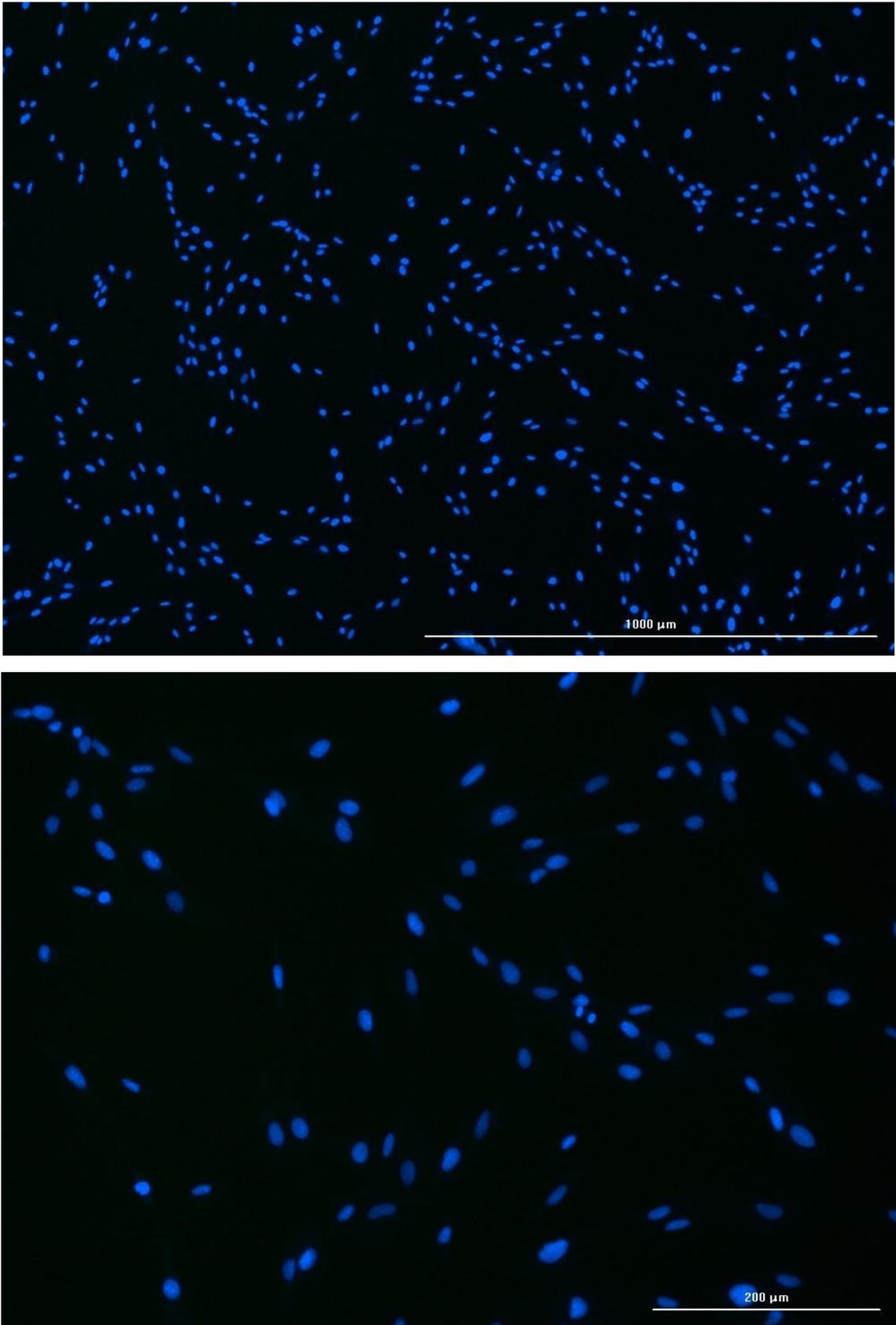


Рисунок 26. Ядра мезенхимальных стромальных клеток человека на поверхности и в объеме керамических образцов $\text{Ca}_{8,3}\text{V}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$.

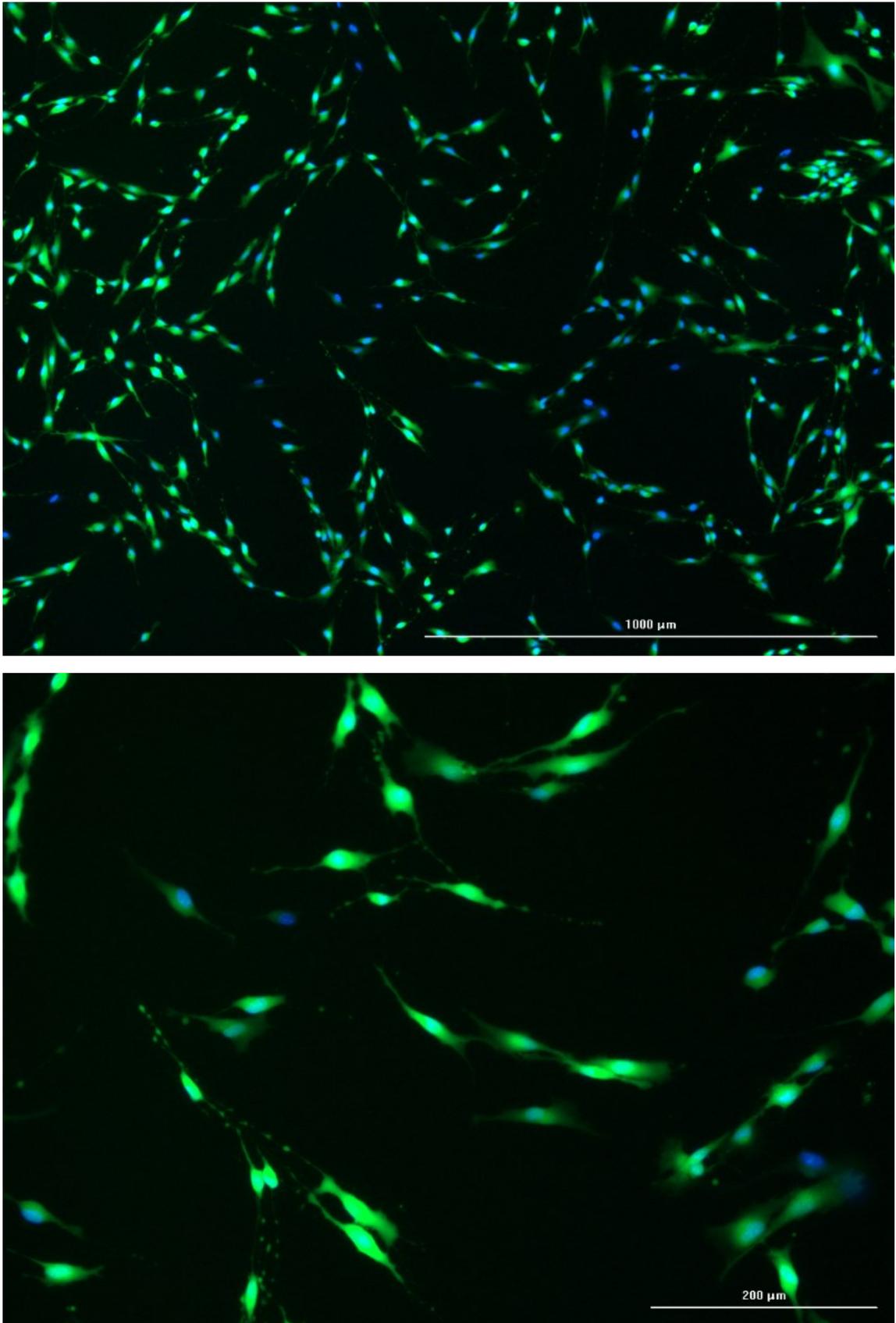


Рисунок 27. Мезенхимальные стромальные клетки человека на поверхности и в объеме керамических образцов $\text{Ca}_{8,3}\text{Bi}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$: синий - ядра клеток (окрашены с помощью Hoechst 33334); зеленый - цитоплазма (окрашена с помощью Calcein AM)

Известно, что кальцеин окрашивает цитоплазму только живых клеток. Окрашивание цитоплазмы клеток позволяет одновременно фиксировать их морфологию на поверхности образцов. Флуоресцентные клетки имеют типичную форму веретена с ярко выраженными отростками, что характерно для фибробластоподобных клеток. Полученные результаты свидетельствуют об адгезии МСК на поверхности испытываемого материала и сохранении их высокой жизнеспособности в процессе культивирования в стандартных условиях культивирования.

Следует отметить, что высокая пористость образцов (таблица 15, рисунок 28) позволяет клеткам легче проникать в апатитовую керамику.

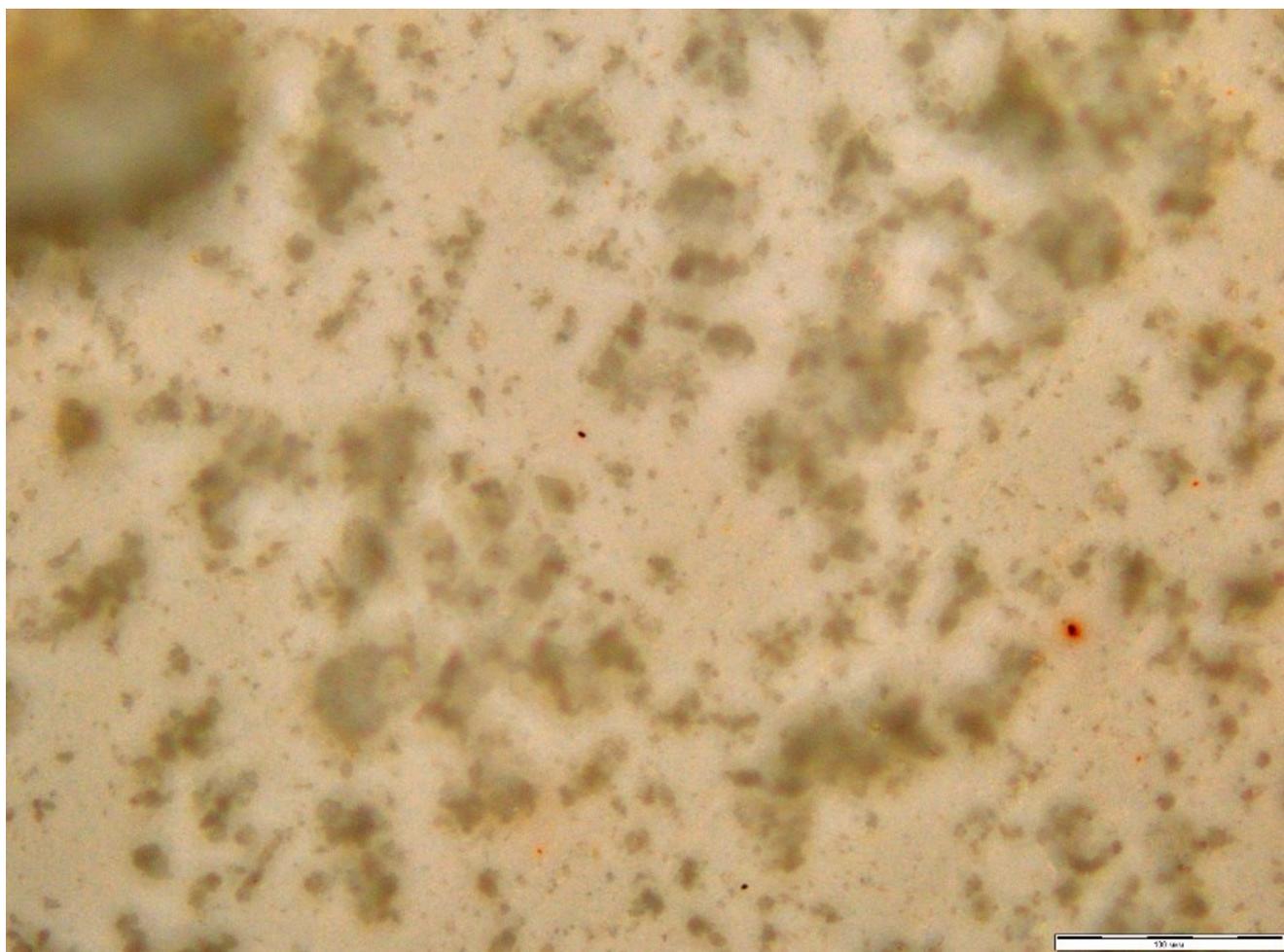


Рисунок 28. Пористая структура керамических образцов $\text{Ca}_{8,3}\text{V}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$

Высокая пористость образцов в сочетании с высокими сорбционными свойствами материала является важнейшей качественной характеристикой, что свидетельствует о его эффективности в клиническом применении.

Микропористость материала позволит обеспечить циркуляцию биологических жидкостей, увеличит площадь поверхности и ускорит процесс резорбции. Связанные поры создадут капиллярные сетки, которые будут активно способствовать проникновению клеток и питательных веществ в центральную часть имплантата. Макропористость обеспечит проникновение клеток и сосудов и последующее врастание кости [119].

Известно, что для регенерации поврежденного участка кости МСК должны быть завербованы в область травмы, а затем дифференцированы в остеобласты. Поэтому разработка новых материалов, способных привлечь МСК, представляет большой интерес для клинической практики [120]. Адгезия МСК к исследуемому материалу и поддержание клеток с характерной морфологией при их культивировании на нем *in vitro* указывает на то, что в будущем (*in vivo*) имплантаты на основе апатита будут способствовать регенерации поврежденной кости. Полученные результаты согласуются с литературными данными, что висмутсодержащие материалы на основе гидроксиапатита могут характеризоваться отсутствием цитотоксичности, высоким остеогенным потенциалом и хорошей биомиметической микроэкологией для минерализации каркаса [121]. На основании представленных данных можно предположить, что исследуемый материал является перспективным для клинического использования при лечении дефектов кости в будущем.

3.5.2 Кристаллохимическая и морфологическая интерпретация биосовместимости соединений $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4$)

Исследованиям *in vitro* были подвергнуты только твердые растворы при $x = 1, 2, 3, 4$, как наиболее перспективные для медицинского применения (таблицы 16-17).

Таблица 16. Оценка цитотоксичности материалов $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ (экстракция 1 сутки)

Материал		Состав			
		C8NB	C6N2B2	C4N3B3	C2N4B4
Контроль (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,28 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,03$
	ОИР, %	100	100	100	100
	Уровень цитотоксичности	0	0	0	0
Экстракт (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,32 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,04$
	ОИР, %	114	100	100	110
	Уровень цитотоксичности	0	0	0	0
Экстракт 1:1 (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,30 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,04$	$0,35 \pm 0,04$
	ОИР, %	107	97	117	116
	Уровень цитотоксичности	0	1	0	0
Экстракт 1:2 (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,29 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,02$
	ОИР, %	104	120	100	103
	Уровень цитотоксичности	0	0	0	0
Экстракт 1:3 (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,25 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,04$
	ОИР, %	89	100	86	100
	Уровень цитотоксичности	1	0	1	0
Экстракт 1:4 (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,27 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,03$
	ОИР, %	96	110	93	103
	Уровень цитотоксичности	1	0	1	0

Таблица 17. Оценка цитотоксичности материалов $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ (экстракция 7 сутки)

Материал		Состав			
		C8NB	C6N2B2	C4N3B3	C2N4B4
Контроль (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,21 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,03$
	ОИР, %	100	100	100	100
	Уровень цитотоксичности	0	0	0	0
Экстракт (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,25 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,04$	$0,26 \pm 0,04$
	ОИР, %	119	96	123	104
	Уровень цитотоксичности	0	1	0	0
Экстракт 1:1 (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,28 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,04$
	ОИР, %	133	117	115	120
	Уровень цитотоксичности	0	0	0	0
Экстракт 1:2 (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,25 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,03$
	ОИР, %	119	121	112	124
	Уровень цитотоксичности	0	0	0	0
Экстракт 1:3 (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,26 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,04$
	ОИР, %	124	108	96	108
	Уровень цитотоксичности	0	0	1	0
Экстракт 1:4 (n=8)	ОП ($A \pm \Delta A$)	$0,24 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,02$
	ОИР, %	114	142	104	96
	Уровень цитотоксичности	0	0	0	1

Данные, полученные в ходе эксперимента, демонстрируют отсутствие цитотоксичности на модели *in vitro* в стандартном МТТ-тесте всех исследованных образцов материалов при обоих сроках экстракции, поскольку во всех сериях ранг цитотоксичности составляет 0 - 1.

Также заслуживают внимания аномальные значения относительной интенсивности роста клеток в случае составов $\text{Ca}_{7,8}\text{Vi}_{1,0}\text{Na}_{0,9}(\text{PO}_4)_6\text{F}_{1,5}$ (С8НВ) и $\text{Ca}_{5,8}\text{Vi}_{1,9}\text{Na}_{2,0}(\text{PO}_4)_6\text{F}_{1,4}$ (С6Н2В2).

Одной из возможных причин наблюдаемого явления может быть особенности морфологии указанных фаз. Как видно из рисунка 29, именно в случае С8НВ (рис. 29А) и С6Н2В2 (рис. 29Б) частицы имеют сфероидальную форму, что, как показано в ряде работ [122–125], может способствовать проникновению их отдельных мельчайших представителей (до нескольких нм в поперечнике) сквозь клеточную мембрану и, как следствие, сказываться на метаболизме клеток.

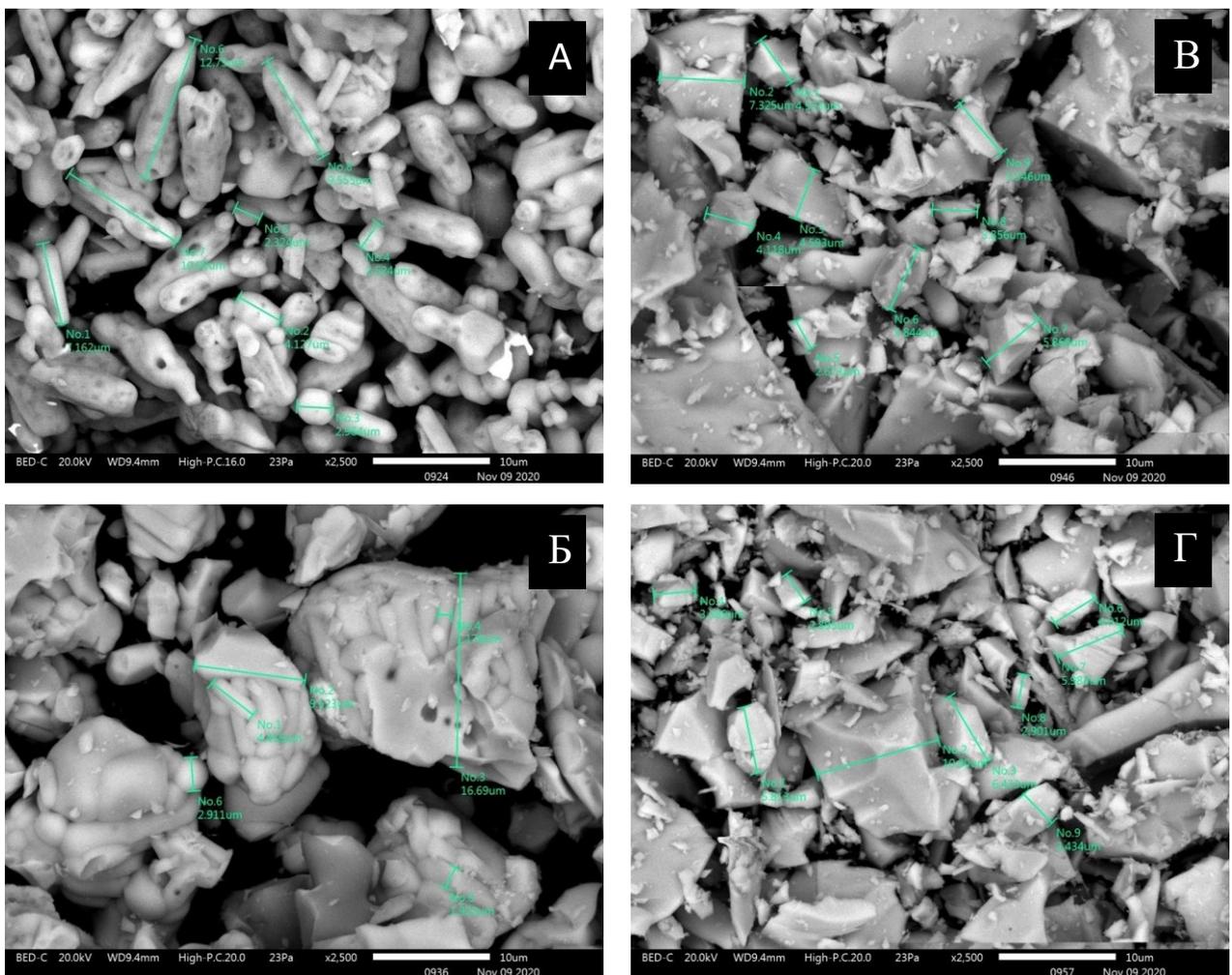


Рисунок 29. Микрофотографии С8НВ (А), С6Н2В2 (Б), С4Н3В3 (В), С2Н4В4 (Г)

Также влиянию на относительную интенсивность роста клеток можно дать кристаллохимическое объяснение. По результатам уточнения распределения

катионов по позициям кристаллической структуры в указанных образцах (таблица 7) ионы висмута находятся не только в позиции $6h$, что более предпочтительно с точки зрения координационного окружения, но и в $4f$. Этот факт, возможно, способствует выщелачиванию висмута из данных позиций кристаллической структуры, что также отражается на метаболизме клеток и их жизнеспособности. Кроме того, возможно, именно эти процессы лежат в основе бактерицидной активности висмутсодержащих апатитов.

Выводы

1. Получены новые висмутсодержащие апатиты составов $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4, 5$) и $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3$), а также соединение с собственным структурным типом состава $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$.
2. С помощью полнопрофильного уточнения кристаллической структуры (метода Ритвельда) объектов исследования установлено, что ионы Bi^{3+} располагаются преимущественно в позиции M2 (6h) структуры апатита, которая характеризуется меньшими координационными числами по сравнению с позицией M1 (4f), в которой располагаются в основном другие катионы рассматриваемых систем (Ca^{2+} , Pb^{2+} , Na^+).
3. При рассмотрении гетеровалентного изоморфизма ($2\text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Bi}^{3+} + \text{Na}^+$) экспериментально подтверждено существование непрерывного ряда твердых растворов в системе $\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($0 < x < 5$). Исследование изовалентного ($\text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Pb}^{2+}$) изоморфизма в системе $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3, 4$) привело к обнаружению морфотропного перехода. При $0 < x \leq 3$ наблюдается формирование непрерывного ряда твердых растворов со структурой апатита (пр.гр. $R\bar{6}_3/m$), при $x = 4$ формируется соединение состава $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$, обладающее собственным структурным типом (пр.гр. $Pnma$). Область $3 < x < 4$ представляет собой механическую смесь $\text{Ca}_2\text{Pb}_6\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ и $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ в разных соотношениях.
4. Исследование теплового расширения твердых растворов в системе $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ ($x = 0, 1, 2, 3$) показало, что в температурном интервале 298-1073 К не наблюдается полиморфных превращений. Апатиты в данной системе характеризуются относительно невысокими по сравнению с ранее изученными изоструктурными соединениями значениями анизотропии расширения α_d/α_c , а температурочувствительность данного параметра увеличивается по мере увеличения содержания свинца.
5. Впервые методом вакуумной адиабатической калориметрии для $\text{Ca}_{8,3}\text{Bi}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$ была определена изобарная теплоемкость в интервале температур 6,5-305,0 К. На кривой изобарной теплоемкости кальций-висмут-apatита обнаружено аномальное увеличение теплоемкости в области температур

ниже 8К, которое может быть объяснено вкладом фононов висмута и эффектом стереохимически активной свободной $6s^2$ парой электронов.

6. Исследование *in vitro* биологической совместимости апатитов $\text{Ca}_{8,3}\text{Vi}_{1,7}(\text{PO}_4)_6\text{O}_{1,9}$ и $\text{Ca}_{10-2x}\text{Vi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1, 2, 3, 4$) показало, что они не обладают цитотоксичностью по отношению к мезенхимальным стромальным клеткам человека. Соединения $\text{Ca}_{7,8}\text{Vi}_{1,0}\text{Na}_{0,9}(\text{PO}_4)_6\text{F}_{1,5}$ и $\text{Ca}_{5,8}\text{Vi}_{1,9}\text{Na}_{2,0}(\text{PO}_4)_6\text{F}_{1,4}$ также стимулируют клеточную пролиферацию, что, возможно, обусловлено морфологическими свойствами (сфероидальность частиц) и особенностями кристаллохимии (наличие ионов Vi^{3+} в нетипичных для него положениях M1(4f) кристаллической структуры апатита).

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования экспериментально обнаружены апатиты из класса фторида (трис)-фосфатов кальция-натрия-висмута ($\text{Ca}_{7,8}\text{Vi}_{1,0}\text{Na}_{0,9}(\text{PO}_4)_6\text{F}_{1,5}$ и $\text{Ca}_{5,8}\text{Vi}_{1,9}\text{Na}_{2,0}(\text{PO}_4)_6\text{F}_{1,4}$), которые являются наиболее перспективными для дальнейших исследований как химическая основа медицинской биокерамики с точки зрения их нецитотоксичности и потенциальной бактерицидной активности. Следующие исследования будут направлены на более детальное моделирование и экспериментальное получение состава фторапатита с максимальным проявлением обнаруженных свойств, а также создание керамики с заданной пористостью, обеспечивающей оптимальную выживаемость керамического материала после имплантации в нативную кость.

Также в ходе исследования впервые проведено моделирование изменений апатитоподобного материала при изовалентном изоморфном замещении $\text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Pb}^{2+}$, которое привело к обнаружению границы морфотропного перехода в данном структурном типе: при $x > 3$ кристаллическая структура $\text{Ca}_{8-2x}\text{Pb}_{2x}\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ совершает «скачок» от гексагональной структуры апатита к ромбической структуре $\text{Pb}_8\text{Vi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$. Однако, вопреки ожиданиям, это не оказывает значительного влияния на природу такого физического свойства, как тепловое расширение. В ходе уточнения кристаллической структуры методом Ритвельда были определены пропорции распределения катионов по кристаллографическим позициям структуры апатита и, кроме того, установлено, что это распределение связано с особенностями термических деформаций структуры. Данный факт позволяет *a priori* моделировать химический состав материалов с требуемыми значениями теплового расширения.

Следует отметить не только прикладную, но и фундаментальную важность исследований в области применения неорганических фосфатных материалов в биологических системах. Изучение кристаллической структуры и изоморфизма в системах сложных фосфатов могут способствовать детализации роли неорганических минералов и абиогенных минерально-органических структур в

происхождении и ранней эволюции живого вещества. Решающая роль минералов в абиогенном происхождении живых систем рассматривалась с середины XIX века, что привело к последующей систематизации теоретических положений и предложений по экспериментальному подтверждению возможного минерально-опосредованного возникновения различных макромолекулярных систем и живых организмов [126,127]. Особое внимание было уделено неорганическим фосфатам со структурами апатита и витлокита, которые рассматриваются не только как катализаторы и дегидратирующие агенты, но и как матрицы, обеспечивающие стереохимический отбор мономеров, их адсорбцию и даже последующую конформацию вторичной и третичной структур образующихся полимеров [128,129]. Возможно, неорганические минеральные и абиогенные минерально-органические фосфатные структуры играют ключевую роль в происхождении и ранней эволюции трансляционного аппарата [130,131].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. White T. et al. Apatite - an adaptive framework structure // *Micro- Mesoporous Miner. Phases*. Walter de Gruyter GmbH, 2018. Vol. 57. P. 307–401.
2. Bulanov E.N. et al. Structure and Thermal Expansion of Calcium–Thorium Apatite, $[\text{Ca}_4]^{\text{F}}[\text{Ca}_2\text{Th}_4]^{\text{T}}[(\text{SiO}_4)_6]\text{O}_2$ // *Inorg. Chem.* 2015. Vol. 54, № 23. P. 11356–11361.
3. Engel G., Fischer U. Die kristallstruktur von $\text{Na}_3\text{Pb}_2(\text{BeF}_4)_3\text{F}$, einem fluoroberyllat mit apatitstruktur // *J. Less Common Met.* Elsevier, 1990. Vol. 158, № 1. P. 123–130.
4. Guo Q. et al. A novel apatite, $\text{Lu}_5(\text{SiO}_4)_3\text{N}:(\text{Ce},\text{Tb})$, phosphor material: Synthesis, structure and applications for NUV-LEDs // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. Vol. 18, № 23. P. 15545–15554.
5. Hata M., Marumo F., Iwai S. Structure of a Lead Apatite $\text{Pb}_9(\text{PO}_4)_6$ // *Acta Cryst.* 1980. Vol. B36. P. 2128–2130.
6. Rakovan J.F., Pasteris J.D. A technological gem: Materials, medical, and environmental mineralogy of apatite // *Elements*. 2015. Vol. 11, № 3. P. 195–200.
7. Hartnett T.Q., Ayyasamy M. V., Balachandran P. V. Prediction of new iodine-containing apatites using machine learning and density functional theory // *MRS Commun.* 2019. Vol. 9, № 3. P. 882–890.
8. Pasero M. et al. Nomenclature of the apatite supergroup minerals // *Eur. J. Mineral.* 2010. Vol. 22, № 2. P. 163–179.
9. Pan Y., Fleet M.E. Compositions of the apatite-group minerals: Substitution mechanisms and controlling factors // *Phosphates: Geochemical, Geobiological and Materials Importance*. 2019. Vol. 48. P. 13–50.
10. White T.J., ZhiLi D. Structural derivation and crystal chemistry of apatites // *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* 2003. Vol. 59, № 1. P. 1–16.
11. Буланов Е.Н. Синтез, строение, физико-химическое исследование и применение некоторых соединений со структурой апатита // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. Н.Новгород, 2012. 162 с.

12. Буланов Е.Н., Петров С.С., Сюй Ц., Князев А.В., Скобликов Н.Э. Синтез и кристаллическая структура некоторых Ва-апатитов // Журнал неорганической химии. 2021. Т. 65. № 4. С. 427-431.
13. Hughes J.M., Cameron M., Crowley K.D. Structural variations in natural F, OH, and Cl apatites // Am. Mineral. 1989. Vol. 74, № 7–8. P. 870–876.
14. Noe D.C. et al. The crystal structure of monoclinic britholite-(Ce) and britholite-(Y) // Zeitschrift für Krist. - New Cryst. Struct. 1993. Vol. 206, № Part-2. P. 233–246.
15. Hughes J.M., Drexler J.W. Cation substitution in the apatite tetrahedral site: crystal structures of type hydroxyllestadite and type fermorite // Neues Jahrb. für Mineral. 1991. Vol. 1991. P. 327–336.
16. Черноруков Н.Г., Князев А.В., Буланов Е.Н. Изучение фазовых переходов и теплового расширения некоторых соединений со структурой апатита // Неорганические материалы. 2011. Том 47. № 2. С. 215-220.
17. Knyazev A.V., Chernorukov N.G., Bulanov E.N. Apatite-structured compounds: Synthesis and high-temperature investigation // Mater. Chem. Phys. 2012. Vol. 132, № 2–3.
18. Dai Y., Hughes J.M., Moore P.B. The crystal structures of mimetite and clinomimetite, $Pb_5(AsO_4)_3Cl$ // Can. Mineral. 1991. Vol. 29. P. 369–376.
19. Rakovan J. Growth and surface properties of apatite // Rev. Mineral. Geochemistry. 2002. Vol. 48. P. 51–86.
20. Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review // Ceram. Int. 2015. Vol. 41, № 8. P. 9203–9231.
21. McConnell D. Apatite – its Crystal Chemistry, Mineralogy, Utilization, and Geologic and Biologic Occurrences. New York: Springer, 1973. 111 p.
22. Trombe J.C., Montel G. On the existence of bivalent ions in the apatite channels: A new example-Phosphocalcium cyanamido-apatite // J. Solid State Chem. 1981. Vol. 40, № 2. P. 152–160.
23. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates / ed.

- Elliott J.C. Amsterdam: Elsevier B.V., 1994. 384 p.
24. Physique D. De, Lacabanne C., Young A. DIPOLE CO-OPERATIVE MOTIONS IN AN A-TYPE CARBONATED APATITE, $\text{Sr}_5(\text{AsO}_4)_3\text{CO}_2$. 1986. Vol. 47, № 5. P. 507–515.
 25. Nobes R.H. et al. An ab initio study of hydrogarnets // *Am. Mineral.* 2000. Vol. 85. P. 1706–1715.
 26. Armbruster T. et al. Structure, compressibility, hydrogen bonding, and dehydration of the tetragonal Mn^{3+} hydrogarnet, henritermierite // *Am. Mineral.* 2001. Vol. 86, № 1–2. P. 147–158.
 27. Suetsugu Y. et al. Structure analysis of A-type carbonate apatite by a single-crystal X-ray diffraction method // *J. Solid State Chem.* 2000. Vol. 155, № 2. P. 292–297.
 28. Ivanova T.I. et al. Crystal structure of calcium-deficient carbonated hydroxyapatite. Thermal decomposition // *J. Solid State Chem.* 2001. Vol. 160, № 2. P. 340–349.
 29. Rakovan J. et al. Structural characterization of U(VI) in apatite by x-ray absorption spectroscopy // *Environ. Sci. Technol.* 2002. Vol. 36, № 14. P. 3114–3117.
 30. Wilson R.M., Elliott J.C., Dowker S.E.P. Rietveld refinement of the crystallographic structure of human dental enamel apatites // *Am. Mineral.* 1999. Vol. 84, № 9. P. 1406–1414.
 31. Cherniak D.J. Rare earth element diffusion in apatite // *Geochim. Cosmochim. Acta.* 2000. Vol. 64, № 22. P. 3871–3885.
 32. Chen N., Pan Y., Weil J.A. Electron paramagnetic resonance spectroscopic study of synthetic fluorapatite: Part I. Local structural environment and substitution mechanism of Gd at the Ca2 site. // *Am. Miner.* 2002. Vol. 87. P. 37–46.
 33. Chen N. et al. Electron paramagnetic resonance spectroscopic study of synthetic fluorapatite: Part II. Gd^{3+} at the Ca1 site, with a neighboring Ca2 vacancy // *Am. Miner.* 2002. Vol. 87. P. 47–55.
 34. Buvaneswari G., Varadaraju U.V. Synthesis and characterization of new apatite-related phosphates // *J. Solid State Chem.* 2000. Vol. 149. P. 133–136.
 35. Huang J., Sleight A.W. The apatite structure without an inversion center in a new

- bismuth calcium vanadium oxide: $\text{BiCa}_4\text{V}_3\text{O}_{13}$ // *J. Solid State Chem.* 1993. Vol. 104, № 1. P. 52–58.
36. Mayer I., Semadja A. Bismuth Substituted Calcium, Strontium, and Lead Apatites. 1983. Vol. 46. P. 363–366.
37. Schneider W. Caracolit, das $\text{Na}_3\text{Pb}_2(\text{SO}_4)_3\text{Cl}$ mit Apatit struktur // *Neues Jahrb. Miner.* 1976. P. 284–286.
38. Fayos J., Watkin D.J., Perez-Mendez M. Crystal structure of the apatite-like compound $\text{K}_3\text{Ca}_2(\text{SO}_4)_3\text{F}$ // *Am. Mineral.* 1987. Vol. 72, № 1–2. P. 209–212.
39. Князев А.В., Буланов Е.Н., Корокин В.Ж. Синтез и тепловое расширение соединений $\text{M}_3^{\text{I}}\text{M}_2^{\text{II}}(\text{SO}_4)_3\text{L}$ (L-галоген) со структурой апатита // *Неорганические материалы.* 2014. Т. 50. № 5. С. 559-567.
40. Naray-Szabo S. The structure of $(\text{CaF})\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_3$ // *Zeitschrift fur Krist.* 1930. Vol. 75. P. 387–398.
41. Filippelli G.M. The global phosphorus cycle: past, present and future // *Elements.* 2008. Vol. 4. P. 89–95.
42. Cordell D., Drangert J.O., White S. The story of phosphorus: Global food security and food for thought // *Glob. Environ. Chang.* 2009. Vol. 19, № 2. P. 292–305.
43. Brown G.E., Calas G. Environmental mineralogy - Understanding element behavior in ecosystems // *Comptes Rendus - Geosci. Academie des sciences,* 2011. Vol. 343, № 2–3. P. 90–112.
44. Orlova A.I. Crystalline phosphates for HLW immobilization - composition, structure, properties and production of ceramics. Spark Plasma Sintering as a promising sintering technology // *J. Nucl. Mater. Elsevier B.V.,* 2022. Vol. 559.
45. Orlova A.I., Ojovan M.I. Ceramic mineral waste-forms for nuclear waste immobilization // *Materials (Basel).* 2019. Vol. 12, № 16.
46. Suetsugu Y. Synthesis of lead vanadate iodoapatite utilizing dry mechanochemical process // *J. Nucl. Mater. Elsevier B.V.,* 2014. Vol. 454, № 1–3. P. 223–229.
47. Chew D.M., Spikings R.A. Geochronology and thermochronology using apatite: Time and temperature, lower crust to surface // *Elements.* 2015. Vol. 11, № 3. P.

- 189–194.
48. Cao Y. et al. Controlling the color with different excitations in a dysprosium-activated apatite oxynitride phosphor // *Ceram. Int. Techna Group S.r.l.*, 2020. Vol. 46, № 10. P. 15242–15248.
 49. Zuev M.G., Arpov A.M., Shkvarin S. Synthesis and spectral characteristics of $\text{Sr}_2\text{Y}_8(\text{SiO}_4)_6\text{O}_2$: Eu polycrystals // *J. Solid State Chem.* 2011. Vol. 184, № 1. P. 52–58.
 50. Payne S.A. et al. Ytterbium-doped apatite-structure crystals: A new class of laser materials // *J. Appl. Phys.* 1994. Vol. 76, № 1. P. 497–503.
 51. Steinbruegge K.B. et al. Laser Properties of Nd^{+3} and Ho^{+3} Doped Crystals with the Apatite Structure // *Appl. Opt.* 1972. Vol. 11, № 5. P. 999–1012.
 52. LeGeros R.Z. Calcium phosphatebased osteoinductive materials // *Chem. Rev.* 2008. Vol. 108. P. 4742–4753.
 53. Weiner S., Wagner H.D. The material bone: Structure-mechanical function relations // *Annu. Rev. Mater. Sci.* 1998. Vol. 28, № 1. P. 271–298.
 54. Pasteris J.D., Wopenka B., Valsami-Jones E. Bone and tooth mineralization: Why apatite? // *Elements.* 2008. Vol. 4, № 2. P. 97–104.
 55. Skinner H.C.W., Ehrlich H. Biomineralization // *Treatise on Geochemistry: Second Edition.* 2013. Vol. 10. 105–162 p.
 56. Gross K.A., Berndt C.C. Biomedical application of apatites // *Phosphates Geochemical, Geobiol. Mater. Importance.* 2019. Vol. 48, № Negami 1988. P. 631–672.
 57. Best S.M. et al. Bioceramics: Past, present and for the future // *J. Eur. Ceram. Soc.* 2008. Vol. 28, № 7. P. 1319–1327.
 58. Dorozhkin S. V. Nanometric calcium orthophosphates (CaPO_4): preparation, properties and biomedical applications // *Adv. Nano-Bio-Materials Devices.* 2019. Vol. 3, № 4. P. 422–513.
 59. Mohd Pu'ad N.A.S. et al. Synthesis method of hydroxyapatite: A review // *Mater. Today Proc. Elsevier Ltd.*, 2019. Vol. 29, № November 2018. P. 233–239.
 60. Arokiasamy P. et al. Synthesis methods of hydroxyapatite from natural sources: A

- review // *Ceram. Int.* 2022. Vol. 48, № 11. P. 14959–14979.
61. Roy M. et al. Mechanical, in vitro antimicrobial, and biological properties of plasma-sprayed silver-doped hydroxyapatite coating // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2012. Vol. 4, № 3. P. 1341–1349.
 62. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphate cements and concretes // *Materials (Basel).* 2009. Vol. 2, № 1. P. 221–291.
 63. Pajor K., Pajchel L., Kolmas J. Hydroxyapatite and fluorapatite in conservative dentistry and oral implantology-a review // *Materials (Basel).* 2019. Vol. 12, № 7.
 64. Shanmugam S., Gopal B. Antimicrobial and cytotoxicity evaluation of aliovalent substituted hydroxyapatite // *Appl. Surf. Sci. Elsevier B.V.*, 2014. Vol. 303. P. 277–281.
 65. Sumathi S., Gopal B. A new insight into biomedical applications of an apatite like oxyphosphate - $\text{BiCa}_4(\text{PO}_4)_3\text{O}$ // *Ceram. Int. Elsevier*, 2015. Vol. 41, № 3. P. 4852–4860.
 66. Sumathi S., Gopal B. In vitro degradation of multisubstituted hydroxyapatite and fluorapatite in the physiological condition // *J. Cryst. Growth. Elsevier*, 2015. Vol. 422. P. 36–43.
 67. Shanmugam S., Gopal B. Copper substituted hydroxyapatite and fluorapatite: Synthesis, characterization and antimicrobial properties // *Ceram. Int. Elsevier*, 2014. Vol. 40, № 10. P. 15655–15662.
 68. Webster T.J. et al. Osteoblast response to hydroxyapatite doped with divalent and trivalent cations // *Biomaterials.* 2004. Vol. 25, № 11. P. 2111–2121.
 69. Duffin R.N., Werrett M. V., Andrews P.C. Antimony and bismuth as antimicrobial agents // *Advances in Inorganic Chemistry.* 1st ed. Elsevier Inc., 2020. Vol. 75. 207–255 p.
 70. Yukhin Y.M., Mikhailov Y.I. Chemistry of bismuth compounds and materials. Novosibirsk: Publishing house of SB RAS, 2001. 360 p.
 71. Минушкин О.Н., Топчий Т.Б. Хронический гастрит, новые возможности терапии // *Журнал гастроэнтерологии Санкт-Петербурга.* 2014. Т. 1–2. С. 15–

- 19.
72. Иванов С.Ю. и др. Синтетические материалы, используемые в стоматологии для замещения дефектов костной ткани // Современные проблемы науки и образования. 2013. Vol. 1. P. 55–59.
73. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Препараты висмута — фармакологические основы клинического эффекта // Лечащий Врач. 2015. Т. 10. С. 1–7.
74. Плотникова Е.Ю. Препараты висмута в практике врача // Российский биотерапевтический журнал. 2015. № 1. P. 55–59.
75. Хомерики Н.М., Морозов И.А. Особенности цитопротекции в желудке и некоторые аспекты фармакологического действия препаратов висмута // Медицинский Совет. 20117. № 11. P. 110–114.
76. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. Москва: Медицина, 1975. 376 с.
77. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically-induced oxidative injury in human gastric mucosal cells // Gastroenterology. 1998. Vol. 114. P. 62–65.
78. Ahmed M.K. et al. Structural, mechanical and thermal features of Bi and Sr co-substituted hydroxyapatite // J. Mater. Sci. Springer US, 2019. Vol. 54, № 3. P. 1977–1991.
79. Targonska S. et al. Theranostic Applications of Nanostructured Silicate-Substituted Hydroxyapatite Codoped with Eu^{3+} and Bi^{3+} Ions - A Novel Strategy for Bone Regeneration // ACS Biomater. Sci. Eng. 2020. Vol. 6, № 11. P. 6148–6160.
80. Bulanov E.N., Knyazev A.V., Lelet M.I. Thermodynamic Modeling of Integration of Strontium into Bone Tissue Hydroxyapatite // Appl. Solid State Chem. 2017. Vol. 1, № 1. P. 42–47.
81. Cosslett V.E., Duncumb P. Micro-analysis by a flying-spot x-ray method // Nature. 1956. Vol. 177, № 4521. P. 1172–1173.
82. Wittry D.B. Electron Probe Microanalyzer: pat. US Patent No 2916621 USA. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office, 1958.
83. Merlet C., Llovet X. Uncertainty and capability of quantitative EPMA at low

- voltage - A review // IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng. 2012. Vol. 32, № 1.
84. Donovan J.J., Lowers H.A., Rusk B.G. Improved electron probe microanalysis of trace elements in quartz // Am. Mineral. 2011. Vol. 96, № 2–3. P. 274–282.
 85. Reed S.J.B. Electron microprobe analysis. Cambridge University Press, 1993.
 86. Electron probe quantitation / ed. Heinrich K.F.J., Newbury D.E. Plenum Press, 1991.
 87. Langhoff N. et al. X-Ray Sources // Handbook of Practical X-Ray Fluorescence Analysis. Springer Berlin Heidelberg, 2007. P. 33–83.
 88. Scholze F. et al. X-Ray Detectors and XRF Detection Channels // Handbook of Practical X-Ray Fluorescence Analysis. Springer Berlin Heidelberg, 2007. P. 199–308.
 89. Sitko R., Zawisz B. Quantification in X-Ray Fluorescence Spectrometry // X-Ray Spectroscopy. InTech, 2012. P. 138–151.
 90. Coelho A.A. TOPAS and TOPAS-Academic: An optimization program integrating computer algebra and crystallographic objects written in C++: An // J. Appl. Crystallogr. International Union of Crystallography, 2018. Vol. 51, № 1. P. 210–218.
 91. Dinnebier R.E., Leineweber A., Evans J.S.O. Rietveld Refinement. Practical Powder Diffraction Pattern Analysis using TOPAS. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH, 2019. 349 p.
 92. Bubnova R.S., Firsova V.A., Filatov S.K. Software for Determining the Thermal Expansion Tensor and the Graphic Representation of its Characteristic Surface (Theta to Tensor- TTT) // Glas. Phys. Chem. 2013. Vol. 39, № 3. P. 347–350.
 93. Кирьянов К.В. Современные методы исследования новых материалов электроники и оптоэлектроники для информационно-телекоммуникационных систем. 2007. 76 с.
 94. Argast A., Tennis C.F. A web resource for the study of alkali feldspars and perthitic textures using light microscopy, scanning electron microscopy and energy dispersive x-ray spectroscopy // J. Geosci. Educ. 2004. Vol. 52, № 3. P. 213–217.

95. Dominici M. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy*. Elsevier, 2006. Vol. 8, № 4. P. 315–317.
96. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays // *J. Immunol. Methods*. 1983. Vol. 65. P. 55–63.
97. Manku G. *Theoretical Principles of Inorganic Chemistry*. 1980.
98. Boudin S. et al. Redetermination of the β - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ structure // *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun. International Union of Crystallography*, 1993. Vol. 49, № 12. P. 2062–2064.
99. Avdontceva M.S. et al. High-temperature order–disorder phase transition in nacaphite, $\text{Na}_2\text{CaPO}_4\text{F}$ // *Phys. Chem. Miner. Springer Berlin Heidelberg*, 2015. Vol. 42, № 8. P. 671–676.
100. Thompson R.M. et al. A comparison of the $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ and CaSiO_3 systems, with a new structure refinement of tuite synthesized at 15 GPa and 1300 °C // *Am. Mineral.* 2013. Vol. 98, № 8–9. P. 1585–1592.
101. Achary S.N. et al. Experimental and theoretical investigations on the polymorphism and metastability of BiPO_4 // *Dalt. Trans.* 2013. Vol. 42, № 42. P. 14999–15015.
102. Bennazha J., Boukhari A., Holt E.M. Synthesis and crystal structure of $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ // *Solid State Sci.* 1999. Vol. 1, № 6. P. 373–380.
103. Sghir B. et al. Structure electronic and ionic conductivity study versus Ca content in $\text{Ca}_{10-x}\text{Sr}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ apatites // *Mater. Res. Bull.* 2009. Vol. 44, № 7. P. 1592–1595.
104. White T. Apatite - An Adaptive Framework Structure // *Rev. Mineral. Geochemistry*. 2005. Vol. 57, № 1. P. 307–401.
105. Князев А.В., Буланов Е.Н., Корокин В.Ж. Синтез, строение и тепловое расширение апатитов $\text{Sr}_5(\text{AO}_4)_3\text{L}$ ($\text{A} = \text{P}, \text{V}, \text{Cr}$; $\text{L} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$) // *Неорганические материалы*. 2015. № 3. С. 245–256.
106. Черноруков Н.Г., Князев А.В., Буланов Е.Н. Изучение изоморфизма и фазовой диаграммы системы $\text{Pb}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl} - \text{Pb}_5(\text{VO}_4)_3\text{Cl}$ // *Журнал неорганической*

- химии. 2010. Том 55. № 9. С. 1549-1556.
107. Knyazev A.V., Chernorukov N.G., Bulanov E.N. Isomorphism and phase diagram of $\text{Pb}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}-\text{Pb}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$ system // *Thermochim. Acta*. 2011. Vol. 513, № 1–2. P. 112–118.
 108. Knyazev A.V., Chernorukov N.G., Bulanov E.N. Phase diagram of apatite system $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2-\text{Pb}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ // *Thermochim. Acta*. 2011. Vol. 526, № 1–2. P. 72–77.
 109. Moore E.P. et al. The crystal structure of $\text{Pb}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ // *Mater. Res. Bull.* Pergamon, 1982. Vol. 17, № 5. P. 653–660.
 110. Biryukov Y.P. et al. Thermal behavior of polymorphic modifications of LuBO_3 // *Solid State Sci.* Elsevier Masson SAS, 2020. Vol. 99, № July 2019. P. 106061.
 111. Shablinskii A.P. et al. Novel $\text{CaBi}_2\text{B}_4\text{O}_{10}:\text{Eu}^{3+}$ red phosphor: Synthesis, crystal structure, luminescence and thermal expansion // *Solid State Sci.* Elsevier Masson SAS, 2020. Vol. 106, № April. P. 106280.
 112. Knyazev A. V., Chernorukov N.G., Bulanov E.N. Apatite-structured compounds: Synthesis and high-temperature investigation // *Mater. Chem. Phys.* Elsevier B.V., 2012. Vol. 132, № 2–3. P. 773–781.
 113. Bulanov E.N., Knyazev A.N. High-temperature in situ XRD investigations in apatites. Structural interpretation of thermal deformations // *Apatite: Synthesis, Structural Characterization and Biomedical Applications* / ed. Iafisco M., Delgado-Lopez J.M. Nova Science Publishers, Inc, 2014. P. 173–200.
 114. Knyazev A. V., Bulanov E.N., Korokin V.Z. Thermal expansion of solid solutions in apatite binary systems // *Mater. Res. Bull.* 2015.
 115. Akiyama K. et al. Low temperature thermodynamic properties of $\text{Gd}_2\text{SrCo}_2\text{O}_7$ // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2005. Vol. 81, № 3. P. 583–586.
 116. Markin A. V. et al. Heat Capacity and Standard Thermodynamic Functions of NaGdTiO_4 and $\text{Na}_2\text{Gd}_2\text{Ti}_3\text{O}_{10}$ over the Range from (6 to 630) K // *J. Chem. Eng. Data*. 2015. Vol. 60, № 11. P. 3069–3076.
 117. Wang Y. et al. First-principles lattice dynamics and heat capacity of BiFeO_3 // *Acta*

- Mater. Acta Materialia Inc., 2011. Vol. 59, № 10. P. 4229–4234.
118. Dachs E., Geiger C.A. Heat capacities and entropies of mixing of pyrope-grossular ($\text{Mg}_3\text{Al}_2\text{Si}_3\text{O}_{12}$ - $\text{Ca}_3\text{Al}_2\text{Si}_3\text{O}_{12}$) garnet solid solutions: A low-temperature calorimetric and a thermodynamic investigation // *Am. Mineral.* 2006. Vol. 91. P. 894–906.
 119. Bayazit V., Bayazit M., Bayazit E. Evaluation of biochemical materials in biology and medicine // *Dig. J Nanomater Biostruct.* 2010. Vol. 7. P. 67–73.
 120. Lock J., Nguyen T.Y., Liu H. Nanophase hydroxyapatite and poly(lactide-co-glycolide) composites promote human mesenchymal stem cell adhesion and osteogenic differentiation in vitro // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2012. Vol. 23, № 10. P. 2543–2552.
 121. Selvakumar M. et al. On-Demand Guided Bone Regeneration with Microbial Protection of Ornamented SPU Scaffold with Bismuth-Doped Single Crystalline Hydroxyapatite: Augmentation and Cartilage Formation // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016. Vol. 8, № 6. P. 4086–4100.
 122. Champion J.A., Mitragotri S. Role of target geometry in phagocytosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006. Vol. 103, № 13. P. 4930–4934.
 123. Champion J.A., Katare Y.K., Mitragotri S. Particle Shape: A New Design Parameter for Micro- and Nanoscale Drug Delivery Carriers // *J Control Release.* 2007. Vol. 12, № 10. P. 3–9.
 124. Paul D. et al. Phagocytosis dynamics depends on target shape // *Biophys. J. Biophysical Society*, 2013. Vol. 105, № 5. P. 1143–1150.
 125. Richards D.M., Endres R.G. Target shape dependence in a simple model of receptor-mediated endocytosis and phagocytosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2016. Vol. 113, № 22. P. 6113–6118.
 126. Bernal J. *The physical basis of life.* London: Routledge and Paul, 1951.
 127. Cairns-Smith A. *Genetic Takeover and the Mineral Origins of Life.* Cambridge University Press, 1982. 477 p.
 128. Acevedo O.L., Orgel L.E. Template-directed oligonucleotide ligation on

- hydroxylapatite // *Nature*. 1986. Vol. 321, № 6072. P. 790–792.
129. Wächtershäuser G. From volcanic origins of chemoautotrophic life to Bacteria, Archaea and Eukarya // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2006. Vol. 361, № 1474. P. 1787–1806.
130. Skoblikow N.E., Zimin A.A. Hypothesis of Lithocoding: Origin of the Genetic Code as a “Double Jigsaw Puzzle” of Nucleobase-Containing Molecules and Amino Acids Assembled by Sequential Filling of Apatite Mineral Cellules // *J. Mol. Evol.* Springer US, 2016. Vol. 82, № 4–5. P. 163–172.
131. Skoblikow N.E., Zimin A.A. Mineral Grains, Dimples, and Hot Volcanic Organic Streams: Dynamic Geological Backstage of Macromolecular Evolution // *J. Mol. Evol.* Springer US, 2018. Vol. 86, № 3–4. P. 172–183.