

## Моделирование и компьютерные исследования свойств Гидроксиапатита

Быстров В.С.<sup>1</sup>, Парамонова Е.В.<sup>1</sup>, Лихачев И.В.<sup>1</sup>, Филиппов С.В.<sup>1</sup>, Быстрова А.В.<sup>1</sup>,  
Авакян Л.А.<sup>2</sup>, Толчина Д.Б.<sup>2</sup>, Макарова С.В.<sup>3</sup>, Исаев Д.Д.<sup>3</sup>, Булина Н.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Институт математических проблем биологии РАН – филиал ФИЦ Институт  
прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, 142290 Пущино, Россия*

<sup>2</sup>*Физический факультет, Южный Федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия*

<sup>3</sup>*Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия*

[vsbys@mail.ru](mailto:vsbys@mail.ru) ; [bystrov@impb.ru](mailto:bystrov@impb.ru)

В работе рассмотрены модели, приведены результаты расчетов и проанализированы структурные и физические свойства ГАП как исходного чистого, так и с дефектами типа вакансий и замещений атомов Са на другие атомы (Sr, Mg, Fe, др.). Моделирование и расчеты свойств ГАП проводились методами теории функционала плотности в различных приближениях в комбинации с квантовыми полумпирическими методами расчета PM3, PM7, PM6-D3H4. Изучены изменения структурных, механических и оптических свойств при различных дефектах: рассчитаны постоянные решетки, значения упругих, полярных, пьезоэлектрических, электронных и оптических характеристик; данные колебательных вибрационно-ротационных спектров; методами молекулярной динамики дана оценка температурного поведения ГАП. Все полученные результаты анализируются в сравнении с данными экспериментов. Полученные результаты позволяют оценить влияние дефектов и замещений атомов Са в ГАП на изменения его оптических, механических, пьезоэлектрических свойств и также на улучшение его биосовместимости.

*Ключевые слова: гидроксиапатит, дефекты, вакансии, замещения, моделирование, теория функционала плотности, структурные и оптические свойства, поляризация и пьезоэффект.*

### Modeling and computational research of the Hydroxyapatite properties

Bystrov V.S.<sup>1</sup>, Paramonova E.V.<sup>1</sup>, Likhachev I.V.<sup>1</sup>, Filippov S.V.<sup>1</sup>, Bystrova A.V.<sup>1</sup>, Avakyan L.A.<sup>2</sup>,  
Tolchina D.B.<sup>2</sup>, Makarova S.V.<sup>3</sup>, Isaev D.D.<sup>3</sup>, Bulina N.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Institute for Mathematical Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, branch of the Federal Research  
Center Institute of Applied Mathematics, Russian Academy of Sciences M.V. Keldysh Russian Academy of Sciences,  
142290 Pushchino, Russia*

<sup>2</sup>*Physics Department, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia*

<sup>3</sup>*Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,  
Novosibirsk, 630128 Russia*

[vsbys@mail.ru](mailto:vsbys@mail.ru) ; [bystrov@impb.ru](mailto:bystrov@impb.ru)

The paper considers models, presents calculation results, and analyzes the structural and physical properties of HAP, both pure and with defects such as vacancies and substitutions of Ca atoms for other atoms (Sr, Mg, Fe, etc.). Modeling and calculations of HAP properties were carried out by methods of density functional theory in various approximations in combination with quantum semi-empirical methods for calculating PM3, PM7, PM6-D3H4. Changes in structural, mechanical and optical properties for various defects are studied: lattice constants, values of elastic, polar, piezoelectric, electronic and optical characteristics are calculated; data of vibration-rotational spectra; molecular dynamics simulation method have been used to estimate the temperature behavior of HAP. All obtained results are analyzed in comparison with experimental data. The results obtained make it possible to evaluate the effect of defects and substitutions of Ca atoms in HAP on changes in its optical, mechanical, and piezoelectric properties, as well as to improve its biocompatibility.

*Keywords: hydroxyapatite, defects, vacancies, substitutions, modeling, density functional theory, structural and optical properties, polarization and piezoelectric effect.*

## 1. Введение

Гидроксиапатит (ГАП) является широко используемым биоматериалом в различных медицинских применениях, благодаря своей естественной биосовместимости с костными тканями организма человека, как минеральный компонент костей и зубов человека [1]. В настоящее время ГАП используют и в других целях, например, в качестве гетерогенного катализатора, в фотокатализе [2], в носителях для доставки лекарств и для мониторинга высвобождения лекарств, благодаря его фотолуминесцентным свойствам [3]. Также важным новым направлением может стать и развитие адресной доставки наночастиц ГАП магнитным полем, при внедрении/замещении ионов железа в ГАП, и проведение локальной антираковой гипертермии в переменном магнитном поле [4–6]. Проведенные ранее исследования, моделирование и расчеты структуры и свойств ГАП показали, что свойства реальных образцов ГАП определяются наличием в нем различных структурных дефектов (вакансий кислорода и гидроксильных групп, внедрений и замещений ионов различных атомов и атомных групп в структуре ГАП) и особенностями его нековалентных взаимодействий и молекулярно-подобной внутренней конфигурации с тубулярными каналами, состоящих из цепочек гидроксильных групп, связанных водородными связями [1, 2, 4, 7]. Важным моментом являются и особенности термической стабильности ГАП [8, 9], которые сильно зависят и от концентраций этих ОН-групп.

В данной работе рассмотрены модели, проведены расчеты и проанализированы структурные и физические свойства ГАП с вакансиями кислорода и ОН-групп, с замещениями атомов Са на другие атомы (Sr, Mg, Fe, Zn и другие) [1, 2, 4, 7].

Полученные результаты анализируются в сравнении с известными данными экспериментов. Изучена роль и влияние ОН-групп. Показано также, что изменения поляризации и пьезо-коэффициентов коррелируют с изменениями поверхностного потенциала, работы выхода и с адгезией костных клеток на поверхности ГАП. Отмечено, что легирование ГАП атомами Sr увеличивает адгезию костных клеток к поверхности ГАП, наблюдаемую в эксперименте [10, 11]. Полученные результаты моделирования позволяют оценить влияние различных дефектов и замещений атомов Са в ГАП на изменения его оптических, механических, пьезоэлектрических свойств и также на его биосовместимость. Это создает возможности управления биосовместимостью ГАП в различных технологических процессах и в биомедицинских применениях.

## 2. Основные модели, методы и подходы

### 2.1 Программная часть

Моделирование и расчеты физических свойств модифицированного ГАП, изменяющихся при под влиянием дефектов типа вакансий, замещении атомов Са другими атомами, проводились методами теории функционала плотности (DFT), аналогично нашим работам [1, 2, 4, 7]. Изучены изменения структурных, механических и упругих свойств при замещениях: рассчитаны постоянные решетки и объема ячейки, значения объемного модуля и ряда упругих характеристик. Исследованы особенности полярных, электронных, оптических и пьезоэлектрических свойств ГАП методами DFT (с применением программных средств AIMPRO [12], VASP [13], Quantum ESPRESSO [15]) в комбинации с квантовыми полуэмпирическими методами расчета PM3 (HyperChem) [14] и PM7, PM6-D3H4 (MOPAC) [16]. Рассчитаны структуры энергетических зон, локальных уровней энергии, изменения ширины запрещенной зоны, поляризации и пьезо-электрических коэффициентов ГАП при различных дефектах и замещениях.

### 2.2 Исходные данные по исследованным моделям

Были построены модели структур гидроксиапатита, из первой элементарной ячейки и супер-ячейки, состоящая из  $2 \times 2 \times 2$  элементарных ячеек (рис. 1).

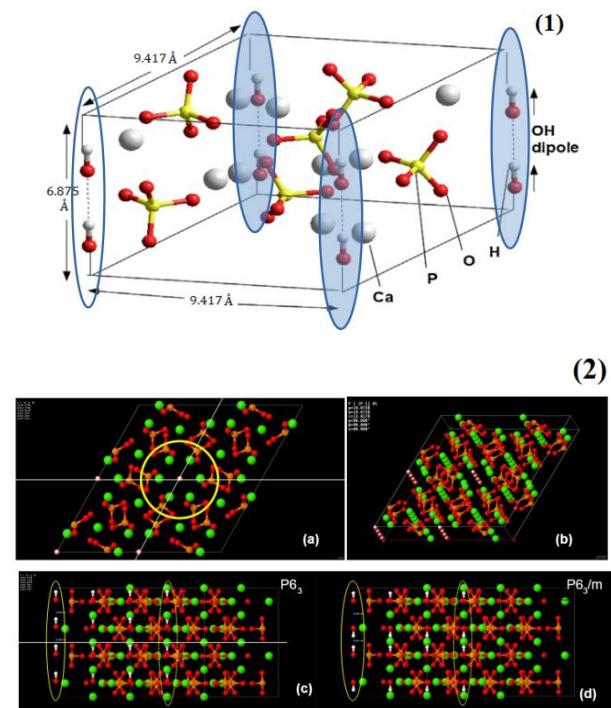


Рис. 1. Модели: 1) элементарной гексагональной ячейки; 2) супер-ячеек из  $2 \times 2 \times 2$  эл. ячеек ГАП.

### 2.3 Основные модели дефектов

Были рассмотрены и проведены расчеты для ряда моделей дефектов: 1) вакансий (рис. 2 и 3); 2) типа замещений, например, Sr/Ca и Se/Ca2 (рис. 4) в модели супер-ячейки.

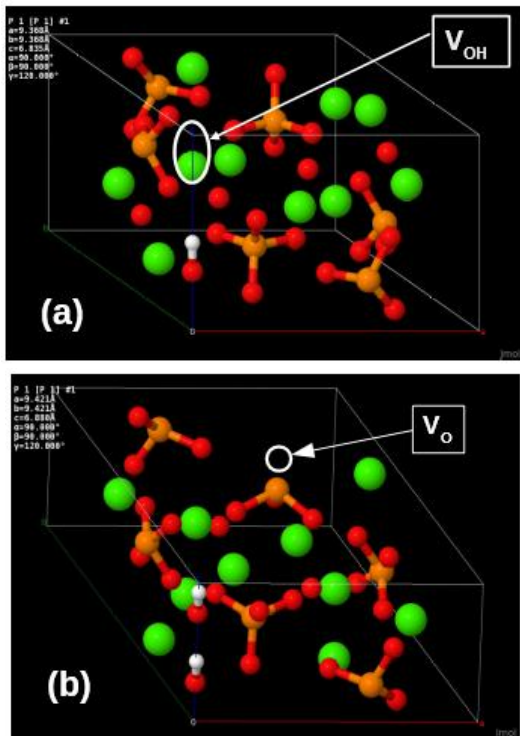


Рис. 2. Модели вакансий в элементарной ячейке ГАП: а) вакансии OH, б) вакансии O из группы PO<sub>4</sub>.

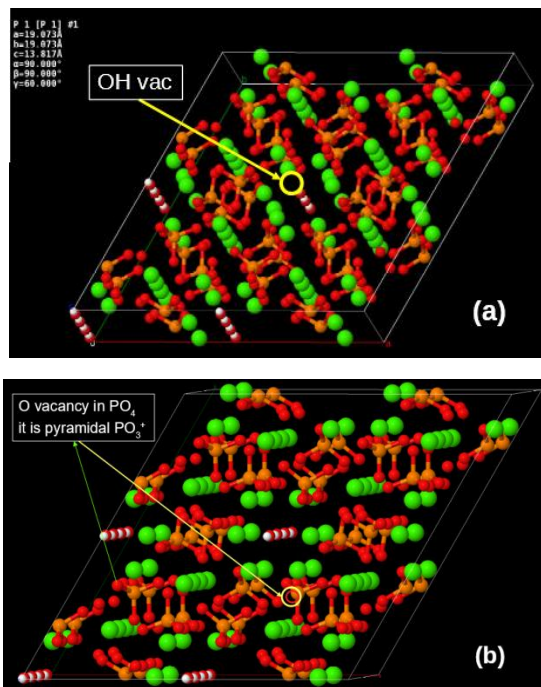


Рис. 3. Модели вакансий в супер-ячейке ГАП: а) OH вакансия, б) пирамидальная вакансия O группы PO<sub>4</sub>.

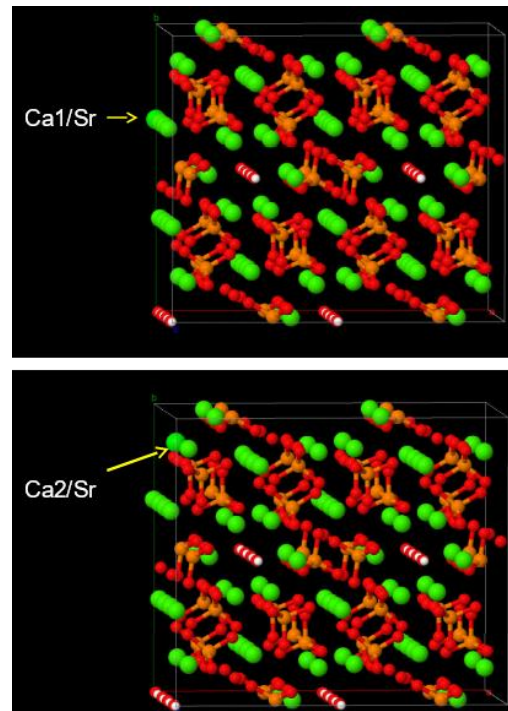


Рис. 4. Дефекты типа замещений атомов кальция: замещения Ca на Sr в 2-х позициях Ca1/Sr Ca2/Sr.

### 2.3 Основные результаты. ГАП без дефектов

Выполненные высокоточные расчеты методами DFT (PBE, HSE, G<sub>0</sub>W<sub>0</sub>) приводят к значительно большей величине ширины запрещенной зоны E<sub>g</sub> (рис. 5) для идеальной чистой структуры ГАП, чем для значений E<sub>g</sub> на различных экспериментальных образцах. При этом внутри запрещенной зоны нет уровней энергии и структура энергетических зон имеет вид рис. 6.

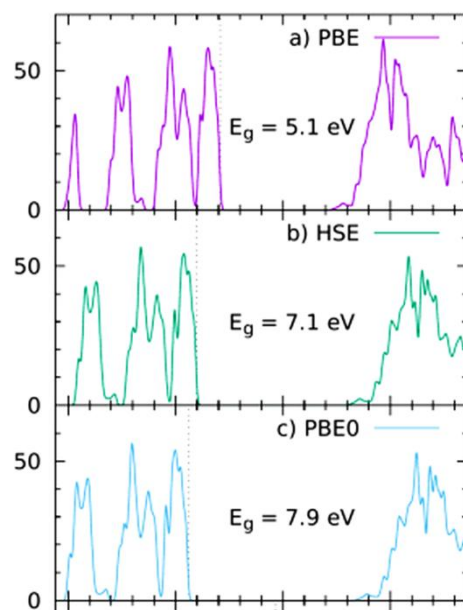


Рис. 5. Изменение ширины запрещенной зоны E<sub>g</sub> при различных методах DFT по расчетам плотности состояний DOS.

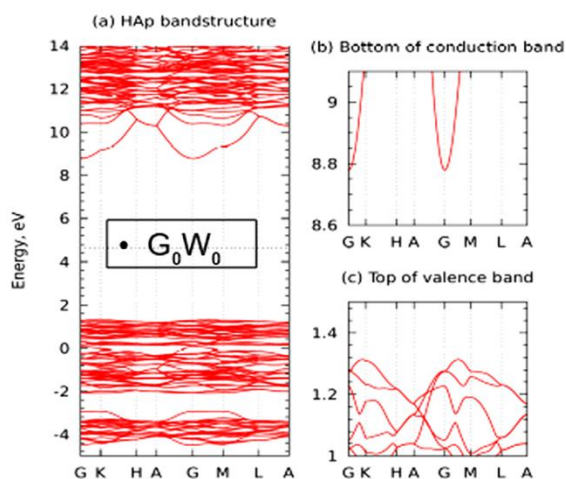


Рис. 6. Структура энергетических зон идеального чистого гексагонального ГАП по DFT расчету  $G_0W_0$ .

Таким образом результаты расчетов дают значения  $E_g \sim 7.5-7.9$  эВ; при этом в эксперименте  $E_g^* \sim 3.5-4.5$  эВ. Но известно, что все экспериментальные образцы имеют те или иные дефекты. Результаты расчетов дефектов ГАП снимают эти противоречия.

#### 2.4 Влияние дефектов на свойства ГАП.

Расчеты DFT методами для моделей с вакансиями показали, что эти дефекты создают уровни энергии  $E_i$  внутри запрещенной зоны  $E_g$ , что и изменяет все фотоэлектронные свойства ГАП (рис. 7, для PBE).

Расчеты разными DFT методами показывают, что дефекты типа вакансий создают внутри  $E_g$  ГАП уровни энергии  $E_i$ , которые приводят к изменению эффективной ширины запрещенной зоны  $E_g^* = E_c - E_i$  и наблюдаемым значениям  $E_g^* \sim 3.5-4.5$  эВ. Для вакансий OH получено также  $E_g^* \sim 1.7-2.7$  эВ.

Замещения атомов могут создавать в ГАП дефекты 2-х типов: не дающие уровней энергии внутри  $E_g$  (в случае, когда атомные радиусы близки или не дают существенных искажений решетки); создающие уровни энергии  $E_i$  внутри  $E_g$  (когда атомные радиусы различны и создают заметные искажения решетки). В случае Ca/Sr замещения – радиусы атомов таковы, что не создают заметных искажений и атом Sr хорошо входит в решетку ГАП вместо Ca. Здесь есть две различные позиции атома Ca: Ca1 и Ca2 (рис. 4). В обоих случаях происходит увеличение ширины запрещенной зоны на величину  $\Delta E_g \sim 0.85$  эВ. Это приводит к изменению работы выхода и поверхностного потенциала на величину  $\sim 0.1$  В, что улучшает адгезию костных клеток и ускоряет рост костной ткани [10, 11]. Пьезоэффект ГАП также стимулирует адгезию клеток, рост кости.

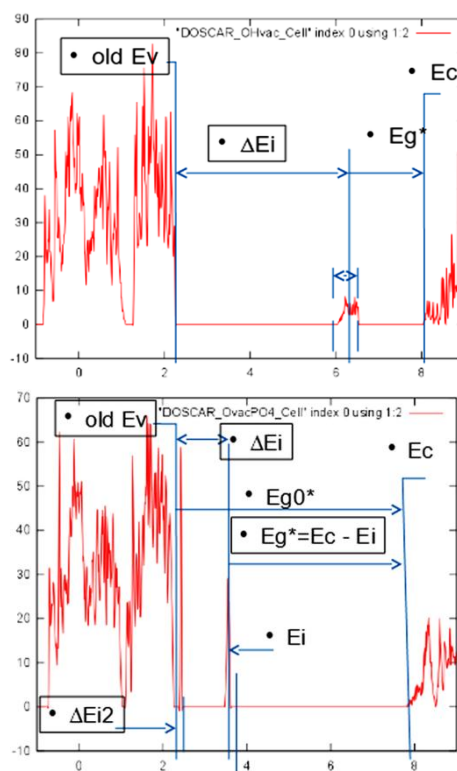


Рис. 7. Расчеты плотности состояний DOS для ГАП с дефектами, показывающие уровни  $E_i$  внутри  $E_g$ , для вакансий OH (верхний рисунок) и для вакансий O из PO<sub>4</sub> (нижний рисунок). Модель одной ячейки.

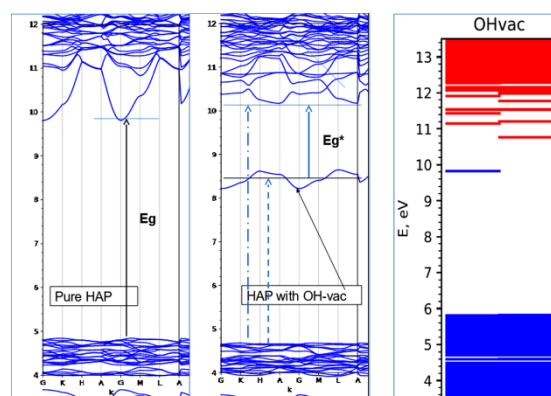


Рис. 8. Изменение структуры энергетических зон ГАП при возникновении вакансии OH: DFT расчет с функционалами PBE на супер-ячейке ГАП.

Для упорядоченных фаз ГАП (гексагональной P6<sub>3</sub> и моноклинной P2<sub>1</sub>) поляризация, рассчитанная методами PM3, PM7 и PM6-D3H4 из пакета МОРАС имеет значения  $P \sim 0.073-0.093$  C/m<sup>2</sup>, что хорошо согласуется с DFT расчетами других авторов [17] и данными эксперимента [18, 19]. Значения пьезоэлектрических коэффициентов, рассчитанные по методике работ [20, 21] методами из МОРАС [16] имеют значения  $d_{yy} \sim 10$  pm/V для P6<sub>3</sub> и  $\sim 30$  pm/V для P2<sub>1</sub>, что близко к ранее полученным значениям из HyperChem [14]: 6.4 pm/V и 15.7 pm/V [20, 21] и к данным эксперимента: 8 pm/V и 16 pm/V [18, 19].

### 3. Заключение

Получены новые результаты высокоточных DFT расчетов (с применением различных функционалов и на разных моделях структур ГАП) структурных и физических свойств ГАП чистого и ГАП с разными дефектами. Установлено, что чистый ГАП имеет  $E_g \sim 7.5\text{--}7.9$  эВ, а введение разных дефектов типа вакансий и замещений создает дополнительные уровни энергии  $E_i$  внутри  $E_g$ , что приводит к эффективной  $E_g^* \sim 3.5\text{--}4.5$  эВ, соответствующей наблюдаемым значениям в эксперименте [2, 3, 7]. Фотолуминесценция ГАП [3] недавно показала значения  $E_g^* \sim 1.89\text{--}3.1$  эВ для вакансий OH, что близко к нашим расчетам. Дефекты замещений зависят от типа атомов: могут создавать уровни внутри запрещенной зоны, а могут только изменить ее ширину. Полученные результаты анализируются в сравнении с экспериментами и расчетами других авторов. Известно, например, что легирование ГАП атомами Sr увеличивает адгезию костных клеток к поверхности ГАП. Наши расчеты показали, что это обусловлено увеличением ширины запрещенной зоны и, соответствующим изменением работы выхода и поверхностного потенциала, что приводит к лучшей адгезии клеток и росту костной ткани. Пьезоэффект ГАП также стимулирует эти процессы. Полученные результаты моделирования позволяют оценить влияние дефектов (вакансий, замещений атомов) в ГАП на изменения всех его физических свойств, улучшение биосовместимости.

### 4. Благодарности

Работа поддержана также грантом РФФ проект № 21-12-00251.

### 5. Список литературы

1. Bystrov V., Paramonova E., Avakyan L., Coutinho J., Bulina N. Simulation and Computer Study of Structures and Physical Properties of Hydroxyapatite with Various Defects. *Nanomaterials*. 2021. V. 11. P. 2752. doi: [10.3390/nano11102752](https://doi.org/10.3390/nano11102752)
2. Bystrov V.S., Piccirillo C., Tobaldi D.M., et al. Oxygen vacancies, the optical band gap ( $E_g$ ) and photocatalysis of hydroxyapatite: comparing modelling with measured data. *Applied Catalysis B: Environmental*. 2016. V. 196. P. 100–107. doi: [10.1016/j.apcatb.2016.05.014](https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2016.05.014)
3. Figueroa-Rosales E.X., Martínez-Juárez J., García-Díaz E., et al. Photoluminescent Properties of Hydroxyapatite and Hydroxyapatite/Multi-Walled Carbon Nanotube Composites. *Crystals*. 2021. V. 11. P. 832. doi: [10.3390/cryst11070832](https://doi.org/10.3390/cryst11070832)
4. Avakyan L., Paramonova E., Bystrov V. et al. Iron in Hydroxyapatite: Interstitial or Substitution Sites? *Nanomaterials*. 2021. V. 11. P. 2978. doi: [10.3390/nano11112978](https://doi.org/10.3390/nano11112978)
5. Yi Wen, Jinsheng Li, Haotian Lin et al. Improvement of Drug-Loading Properties of Hydroxyapatite Particles Using Triethylamine as a Capping Agent: A Novel Approach. *Crystals*. 2021. V. 11. P. 703. doi: [10.3390/cryst11060703](https://doi.org/10.3390/cryst11060703)
6. Tampieri A., D'Alessandro T., Sandri M. et al. Intrinsic magnetism and hyperthermia in bioactive Fe-doped hydroxyapatite. *Acta Biomater*. 2012. V. 8. P. 843–851. doi: [10.1016/j.actbio.2011.09.032](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.09.032)
7. Bystrov V.S., Coutinho J., Bystrova A.V., et al. Computational study of hydroxyapatite structures, properties and defects. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2015. V. 48. P. 195302. doi: [10.1088/0022-3727/48/19/195302](https://doi.org/10.1088/0022-3727/48/19/195302)
8. Bulina N.V., Makarova S.V., Baev S.G., et al. A Study of Thermal Stability of Hydroxyapatite. *Minerals*. 2021. V. 11. P. 1310.
9. Eremina N.V., Makarova S.V., Isaev D.D., Bulina N.V. Soft mechanochemical synthesis and thermal stability of hydroxyapatites with different types of substitution. *Chimica Techno Acta*. 2022. V. 9. No. 3. doi: [10.15826/chimtech.2022.9.3.05](https://doi.org/10.15826/chimtech.2022.9.3.05)
10. Capuccini C., Torricelli P., Boanini E., et al. Interaction of Sr-doped hydroxyapatite nanocrystals with osteoclast and osteoblast-like cells. *J. Biomed. Mater. Res*. 2009. V. 89. P. 594–600. doi: [10.1002/jbm.a.31975](https://doi.org/10.1002/jbm.a.31975)
11. Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review. *Ceramics International*. 2015. V. 41. P. 9203–9231. doi: [10.1016/j.ceramint.2015.03.316](https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.316)
12. AIMPRO. 2010. URL: <http://aimpro.ncl.ac.uk/> (accessed 23.09.2022).
13. VASP (Vienna Ab initio Simulation Package). URL: <https://www.vasp.at/> (accessed 23.09.2022).
14. HyperChem. Tools for Molecular Modeling (Release 8); Hypercube, Inc.: Gainesville, 2011.
15. Quantum Espresso. URL: <https://www.quantum-espresso.org/> (accessed 23.09.2022).
16. Stewart J.J.P. *Computational Chemistry. MOPAC2016*. 2016. <http://openmopac.net/MOPAC2016.html> (accessed 23.09.2022)
17. Hu S., Jia F., Marinescu C. et al. Ferroelectric polarization of hydroxyapatite from density functional theory. *RSC Adv*. 2017. V. 7. P. 21375. doi: [10.1039/c7ra01900a](https://doi.org/10.1039/c7ra01900a)
18. Lang S.B., Tofail S.A., Kholkin A.L. et al. Ferroelectric polarization in anocrystalline hydroxyapatite thin films on silicon. *Sci. Rep*. 2013. V. 3. P. 2215. doi: [10.1038/srep02215](https://doi.org/10.1038/srep02215)
19. Lang S.B. et al., Pyroelectric, piezoelectric, and photoeffects in hydroxyapatite thin films on silicon. *Appl. Phys. Lett*. 2011. V. 98. No. 12. P. 123703. doi: [10.1063/1.3571294](https://doi.org/10.1063/1.3571294)
20. Bystrov V.S. Piezoelectricity in the ordered monoclinic hydroxyapatite. *Ferroelectrics*. 2015. V. 475. doi: [10.1080/00150193.2015.995581](https://doi.org/10.1080/00150193.2015.995581)
21. Bystrov V.S. Piezoelectricity and pyroelectricity in the hydroxyapatite. *Ferroelectrics*. 2019. V. 541. P. 25–29. doi: [10.1080/00150193.2019.1574638](https://doi.org/10.1080/00150193.2019.1574638)