

УДК 548.5:543.2

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА ГИДРОКСИЛАПАТИТА ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЕЙ

Бельская Л.В., Голованова О.А., Солоненко А.П.

Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, Омск, Россия

E-mail: LudaB2005@mail.ru

Проведена оптимизация методики получения синтетических гидроксилapatитов в условиях физиологической среды с целью моделирования различных патологических процессов в организме человека, в том числе процессов патогенного биоминералообразования, а также получения гидроксилapatита, максимально приближенного по составу к природным аналогам для биомедицинских целей.

Ключевые слова: Гидроксилapatит, моделирование, физиологическая среда, биоминералообразование, биомедицина, оптимизация.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что апатиты бывают физиогенного (кости, зубы) и патогенного (кальцификаты сердечных клапанов, мочевые, почечные, зубные, слюнные камни и др.) происхождения. В последнее время существенно возрос интерес к изучению данных минералов, поскольку неорганическая часть костей и большинства патогенных образований человека представлены минералом гидроксилapatитом - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ [1, 2]. Гидроксилapatит в химическом плане наиболее близок минеральной составляющей кости, он прекрасно совместим с мускульной тканью и с кожным покровом, после имплантации он может напрямую срастаться с костной тканью в организме [3].

Процесс минералообразования может идти не только в неживой природе, но и в организме человека. В случае, когда формирование минерала в живом организме протекает без биологического контроля, образуются агрегаты патогенного характера, которые оказывают негативное влияние на здоровье [1, 2]. В настоящее время отмечается рост числа заболеваний, связанных с появлением камней в различных органах, будь то: почки, желчный или мочевой пузырь, сердце, слюнные протоки, полость рта и др. Однако, не смотря на очевидную важность проблемы, к настоящему моменту она недостаточно изучена, ввиду сложности самого объекта исследования. Поэтому важным и перспективным направлением является экспериментальное и термодинамическое моделирование и изучение процесса кристаллизации из прототипов биологических жидкостей [4 – 6].

Кристаллы гидроксилapatита микро- и наноразмера, как правило, имеют нестехиометрический состав, в них широко развиты изоморфные замещения [7 – 9]. С целью изучения состава данных соединений осуществлен синтез гидроксилapatита в условиях, приближенных к биологическим, в присутствии

неорганических (ионы магния) и органических (аминокислоты, белок, глюкоза, мочевины) добавок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве физиологической среды для получения гидроксилапатита была выбрана слюна здорового взрослого среднестатистического человека, минерализующая функция которой является важнейшей по отношению к тканям зуба (табл.1). При проведении эксперимента использовались средние значения диапазона концентраций основных неорганических компонентов слюны человека [10, 11]. При этом изучалось поведение систем при температуре $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ и четырех значениях pH 5.50 ± 0.05 , 6.00 ± 0.05 , 7.00 ± 0.05 и 8.00 ± 0.05 .

Таблица 1
Минеральный состав слюны человека и "plaque fluid" [10, 11], ммоль/л

Компонент	Минимальная концентрация		Максимальная концентрация		Среднее значение концентрации	
	слюна	"plaque fluid"	слюна	"plaque fluid"	слюна	"plaque fluid"
Кальций	1.0	2.88	2.0	12.0	1.5	7.44
Натрий	3.5	18.6	24.3	35.1	13.9	26.9
Калий	14.4	61.5	37.9	85.1	26.2	73.3
Магний	0.4	3.7	0.9	4.1	0.65	3.9
Аммиак	1.2	35.6	6.0	52.0	3.6	43.8
Хлориды	8.5	28.5	16.9	42.8	12.7	35.7
Фториды	5.3	2.0	15.8	4.9	10.6	3.5
Карбонаты	4.5	5.0	10.2	13.9	7.4	9.5
Фосфаты	3.2	11.5	8.1	23.2	5.6	17.4

В качестве исходных реагентов использовались соли марки ч.д.а. и х.ч. и дистиллированная вода. Для синтеза гидроксилапатита в каждой серии экспериментов были приготовлены растворы, содержащие катионы и анионы, при совместном присутствии которых в данных условиях не образуются малорастворимые соединения. После приготовления раствора с заданными концентрациями основных компонентов проводили корректировку pH до физиологического значения (6.93 ± 0.05). Методика синтеза гидроксилапатита в физиологических условиях приведена на рис.1 [12].

Концентрации всех добавок варьировали, взяв в качестве исходных концентрации ионов, соответствующие их содержанию в ротовой жидкости и жидкой фазе зубного налета человека (Mg^{2+} - 0.4 моль/л; казеин - 1.0 г/л; глюкоза - 0.1008 г/л).

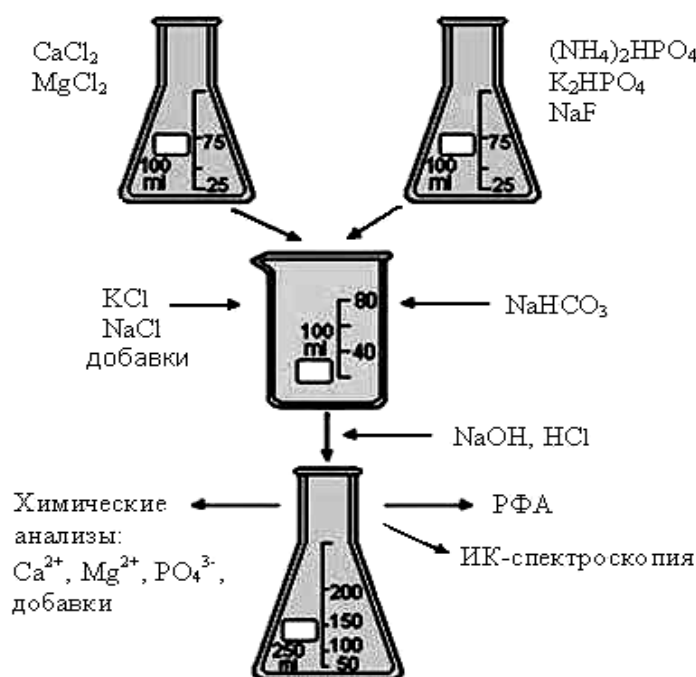


Рис. 1. Схема синтеза гидроксилапатита [12]

1. СИНТЕЗ ГИДРОКСИЛАПАТИТА БЕЗ ДОБАВОК ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА

По предварительному термодинамическому расчету в растворах, моделирующих состав слюны и жидкой фазы зубного налета вероятно образование следующих малорастворимых соединений: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (брушит); $\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ (октакальция фосфат) и $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (гидроксилапатит) [13]. Сопоставляя индексы пересыщения, рассчитанные для фосфатов кальция различного стехиометрического состава, следует отметить, что в рамках выбранной термодинамической модели в изучаемых системах (при pH 5.2 – 8.0) наибольшую степень пересыщения имеет гидроксилапатит. Известно, что брушит кристаллизуется при более низких значениях pH, чем апатит, и согласно нашим термодинамическим расчетам, является метастабильной фазой.

Результаты модельного эксперимента показали, что на первом этапе образуется брушит или смесь брушита и витлокита во всем диапазоне pH. При увеличении времени кристаллизации происходит переход брушита в более термодинамически стабильную фазу – гидроксилапатит, причем скорость этого перехода зависит от pH раствора (табл. 2). Во всех образцах присутствует рентгеноаморфная компонента, о чем свидетельствует существенное повышение фона в области $10^\circ - 20^\circ$ по 2θ по $\text{CuK}\alpha$.

Таблица 2

Результаты модельного эксперимента (слюна)

рН раствора	14 дней	90 дней	180 дней	270 дней
5.50±0.05	Брушит + гидроксилапатит	Гидроксилапатит (ГА)		
6.00±0.05	Брушит + гидроксилапатит		Гидроксилапатит	
7.00±0.05	Аморфный фосфат кальция + витлокит			гидроксилапатит
8.00±0.05	Аморфный фосфат кальция			

При сравнении данных, приведенных в табл.2 и 3, видно, что образование термодинамически стабильной фазы – гидроксилапатита – в среде жидкой фазы зубного налета происходит за более короткий промежуток времени и во всем диапазоне рН, тогда как для раствора, моделирующего состав слюны, при рН = 8.00±0.05 фаза гидроксилапатита так и не получена. Вероятно, более высокие концентрации неорганических компонентов в жидкой фазе зубного налета способствуют ускорению процессов минерализации в ротовой полости человека.

Таблица 3

Результаты модельного эксперимента (“plaque fluid”)

рН раствора	14 дней	90 дней	180 дней	270 дней
5,50±0,05	Брушит + гидроксилапатит	Гидроксилапатит (ГА)		
6,00±0,05	Брушит	Брушит + гидроксилапатит	Гидроксилапатит	
7,00±0,05	Брушит + гидроксилапатит	Аморфный фосфат кальция + гидроксилапатит		Гидроксилапатит
8,00±0,05	Аморфный фосфат кальция + гидроксилапатит + брушит			

Результаты экспериментального моделирования процесса образования гидроксилапатита, основного минерального компонента зубного камня, из прототипов биологических жидкостей имеют хорошее согласие с данными термодинамического расчета, а также реально наблюдаемым фазовым составом патогенных минералообразований полости рта [14, 15]. Следовательно, можно сделать вывод о том, что метод моделирования может быть применен для изучения биологических жидкостей, в том числе слюны.

Значительная роль при образовании гидроксилапатита принадлежит органическому веществу [16], поэтому следующим этапом модельного эксперимента было изучение влияния органических добавок на состав образующейся твердой фазы. Для этого были приготовлены три серии растворов с концентрациями основных элементов, равными таковым для слюны и жидкой фазы зубного налета, без добавок, а также с добавками белка (казеина), аминокислот (глутаминовой кислоты и серина) и глюкозы.

2. СИНТЕЗ ГИДРОКСИЛАПАТИТА В ПРИСУТСТВИИ БЕЛКА (КАЗЕИНА)

В полости рта кристаллизация гидроксилапатита происходит из многокомпонентного раствора (слюны), содержащего наряду с другими соединениями вещества белковой природы, как-то простые (альбумины, глобулины) и сложные (гликопротеиды) белки.

При сравнении масс осадков, полученных после 30 дней выдерживания из растворов без добавок и с белком (1 г/л - физиологическая концентрация белка в слюне), было отмечено уменьшение количества твердой фазы, кристаллизующейся из водно-белкового раствора (0.49 г, 0.11 г - для модельных растворов без добавки и с белком соответственно). В дальнейшем в обоих случаях наблюдалось увеличение массы осадков предположительно за счет дальнейшей кристаллизации из раствора, однако масса осадка из раствора с белком всегда была меньше, чем из раствора без добавок.

Согласно данным АЭС-ИСП, основными компонентами синтезированных образцов являются кальций и фосфор. Однако при кристаллизации из раствора, содержащего белок, выделяется фаза, обедненная фосфором. Для нее величина соотношения атомных количеств Са/Р составляет 3.69, что указывает на то, что основным компонентом является апатит с недостатком фосфора $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot n\text{Ca}(\text{OH})_2]$. На ИК-спектрах данного образца обнаруживаются колебания группировок, входящих в состав молекул казеина, как-то: широкая полоса валентных колебаний связи N-H в области $3600 - 3100 \text{ см}^{-1}$, перекрывающаяся частично с колебаниями связи O-H; дуплет, характерный для колебаний C-H связи – $2980, 2940 \text{ см}^{-1}$; слабое поглощение при 1580 см^{-1} , соответствующее колебаниям ионизированной группы COO. Следовательно происходит адсорбция белка поверхностью осадка (рис.2).

Известно, что слюна представляет собой структурированную биологическую жидкость, образованную мицеллами [17, 18]. Ядра этих коллоидных образований состоят из молекул фосфата кальция, окруженных водно-белковой оболочкой. Можно предположить, что наличие белка в среде стабилизирует коллоидные частицы за счет сил адсорбционного взаимодействия, тем самым, препятствуя коагуляции и образованию агрегатов, которые могут являться центрами кристаллизации. Как следствие наблюдается ухудшение кристаллической структуры осадка, а также замедление образования твердой фазы в присутствии белка в растворе. Все это в целом снижает скорость роста кристаллов гидроксилапатита.

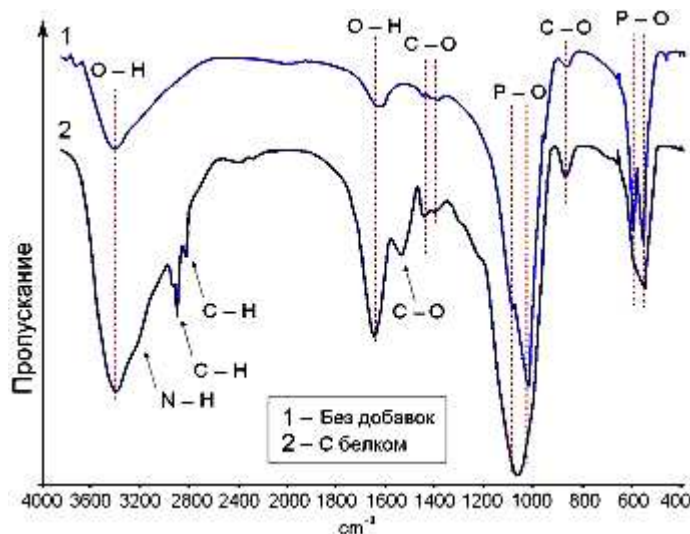


Рис. 2. ИК-спектры образцов гидроксилапатита из растворов без добавок и с белком (время выдерживания – 30 дней).

Результаты модельного эксперимента с добавками белка при разных исходных значениях кислотности среды показали, что скорость образования гидроксилапатита зависит от pH раствора. Данные исследования полученных твердых образцов методом АЭС-ИСП указывают на то, что максимальная скорость формирования минеральной компоненты наблюдается при $\text{pH} = 5.50 \pm 0.05$, при этом образуется кальций избыточный гидроксилапатит с молярным соотношением Ca/P равным 2.0. При кристаллизации из систем, для которых начальное значение pH раствора 7.00 ± 0.05 и 8.00 ± 0.05 , наблюдалось образование плохо окристаллизованного апатита с недостатком фосфора (Ca/P = 3.69) и аморфного фосфата кальция соответственно даже по истечении 90 дней выдерживания модельных растворов.

Это можно объяснить тем, что при pH выше изоэлектрической точки ($\text{pH} > 5.9$) казеин находится в анионной форме. В этом случае возможно взаимодействие кальция с карбоксильными группами казеина и стабилизация в слюне коллоидных кальциево-фосфатных частиц. Тогда как в диапазоне pH, близком к изоэлектрической точке казеина ($\text{pH} = 5.50$), количество отрицательных зарядов в молекуле белка мало и защитное действие ослаблено, при этом возможна кристаллизация кальциевых солей.

3. СИНТЕЗ ГИДРОКСИЛАПАТИТА В ПРИСУТСТВИИ ГЛЮКОЗЫ

После одного месяца выдерживания при комнатной температуре было отмечено достоверное увеличение массы полученной твердой фазы в модельных растворах с добавками глюкозы (табл. 4). При дальнейшем выдерживании модельных растворов масса осадков продолжала нарастать, но влияние глюкозы постепенно ослабевало, массы твердых фаз выравнивались.

Таблица 4

Характеристики твердых фаз из растворов с глюкозой

Концентрация глюкозы в модельном растворе, г/л	Масса осадка, г	Соотношение Са/Р в осадке
0.0108	0.37	1.20
0.1080	0.54	1.55
1.0800	0.90	1.74

При исследовании состава осадков АЭС-ИСП показал, что с увеличением концентрации глюкозы в растворе наблюдается рост отношения атомных количеств кальция и фосфора в твердой фазе (табл. 4). По значению этой характеристики принято судить об окристаллизованности гидроксилапатита разного происхождения. Для стехиометрического гидроксилапатита с идеальной формулой $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ Са/Р-коэффициент равен 1.67. Установленная экспериментально тенденция изменения соотношения Са/Р в осадках может косвенно свидетельствовать о повышении степени кристалличности образующего их соединения вследствие возрастания количества добавленной глюкозы, что подтверждается также данными РФА и ИК-спектроскопии.

По нашему мнению, увеличение количества осадка и улучшение его кристалличности происходит под влиянием глюкозы, присутствующей в растворах. Это может быть обусловлено образованием комплексов глюкозы с ионами кальция и переходом их в твердую фазу. Можно предположить, что глюкоза прототирует процесс кристаллизации гидроксилапатита. Поскольку гидроксилапатит является наиболее распространенной фосфатной солью кальция в составе зубных камней человека, то аналогичное воздействие глюкоза может оказывать и на образование дентолитов.

4. СИНТЕЗ ГИДРОКСИЛАПАТИТА В ПРИСУТСТВИИ АМИНОКИСЛОТ

При изучении кинетики кристаллизации гидроксилапатита *in vitro* в присутствии аминокислот (глутаминовая кислота – 0.107 г/л, серин – 0.128 г/л) было отмечено значительное уменьшение массы твердой фазы, полученной из растворов с добавками аминокислот, по сравнению с раствором без добавок (табл.5). Это связано с ингибированием процесса кристаллизации на стадии роста зародышей, вызванного адсорбцией аминокислот на растущей поверхности, а также конкуренцией органических молекул и твердой фазы за ионы кальция вследствие образования прочных растворимых комплексов с аминокислотами.

Таблица 5

Характеристики твердых фаз из растворов с аминокислотами

Аминокислота	Концентрация аминокислоты, г/л	Масса осадка, г	Соотношение Са/Р в осадке
Глутаминовая кислота	0.107	0.071	1.77
	0.396	0.080	1.80
	1.073	0.081	1.85
Серин	0.128	0.088	1.79
	0.215	0.092	1.83
	1.282	0.094	1.81
Без добавок	—	0.493	1.86

При исследовании состава осадков АЭА-ИСП показал, что для всех полученных твердых фаз отношение атомных количеств Са/Р превышает значение 1.67, характерное для стехиометрического гидроксилапатита с идеальной формулой $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$. Это может свидетельствовать об образовании осадков, основным компонентом которых является гидроксилапатит с избытком атомов кальция.

Исследование полученных фаз методом ИК-спектроскопии показало, что в их составе обнаруживаются колебания группировок, характерных для аминокислот (колебания С-Н, N-H связей, ионизированной группы COO^-). Следовательно, продукты взаимодействия между гидроксилапатитом и аминокислотами не являются механическими смесями индивидуальных компонентов, однако из-за большого размера молекул аминокислот невозможно также их встраивание в кристаллическую структуру гидроксилапатита, а лишь адсорбция на поверхности.

В интервале 30 – 90 дней происходят изменения в структуре гидроксилапатита; интенсивность полос поглощения карбонатов и воды уменьшается, что связано с созреванием осадка под маточным раствором и улучшением его структуры, т.к. процесс идет по механизму растворения – осаждения. При этом не наблюдается значительного увеличения массы твердой фазы, осаждающейся из раствора с добавками аминокислот при выдерживании модельных систем более одного месяца.

5. СИНТЕЗ ГИДРОКСИЛАПАТИТА В ПРИСУТСТВИИ МОЧЕВИНЫ

При сравнении масс осадков, полученных после одного месяца выдерживания из растворов без добавок и с мочевиной, было отмечено уменьшение количества твердой фазы, кристаллизующейся раствора с добавкой карбамида (0.49 г, ~ 0.08 г соответственно). При дальнейшем выдерживании наблюдалось увеличение массы осадков из растворов без добавок, предположительно за счет дальнейшей кристаллизации, тогда как количество твердой фазы из модельных систем с мочевиной незначительно уменьшалось. Следует отметить, что при увеличении содержания мочевины в моделируемом растворе относительно нормы в 5 и 10 раз,

массы полученных твердых фаз также возрастают (0.069, 0.077 и 0.121 г соответственно), что может быть результатом перехода мочевины в состав осадка.

При исследовании состава осадков АЭС-ИСП показал, что основными составными элементами полученных твердых фаз являются кальций и фосфор, причем для образцов без добавок и с нормальным содержанием мочевины отношение атомных количеств Са/Р превышает значение 1.67 (табл.6). Это может свидетельствовать об образовании осадков, основным компонентом которых является гидроксилapatит с избытком атомов кальция.

Таблица 6

Характеристики твердых фаз из модельных растворов

Добавка	Время созревания осадка	Соотношение Са/Р
Мочевина	30	1.70
	60	1.93
	120	1.95
Без добавок	30	1.70
	60	1.78
	120	1.82

При увеличении содержания мочевины в модельном растворе улучшается окристаллизованность осадка, о чем свидетельствует изменение соотношения Са/Р (в норме – 1.95, 5-кратный избыток – 1.92, 10-кратный избыток – 1.67).

По данным ИК-спектроскопии с увеличением времени выдерживания модельных растворов с добавками мочевины наблюдается уменьшение интенсивности полос поглощения, соответствующих колебаниям связей О–Н (широкая полоса валентных колебаний при 3440 см^{-1} и полоса деформационных колебаний при 1650 см^{-1} , указывающие на присутствие ее молекул в каналах структуры апатита) и С=О (дублет 1460 и $1420, 876\text{ см}^{-1}$). Показано, что карбонат-ионы замещают в решетке гидроксилapatита фосфатные тетраэдры (Б-тип замещения), таким образом, снижение интенсивности полос поглощения CO_3^{2-} может свидетельствовать о понижении количества карбонатов относительно фосфат-ионов в структуре апатита. Известно, что при таких закономерностях наблюдается увеличение размеров кристаллов и степени кристалличности осадка [9]. Кроме того, спектры инфракрасного поглощения синтезированных образцов содержат полосы поглощения связей N–H ($3300 - 3100\text{ см}^{-1}$, перекрывающиеся частично с колебаниями молекул воды) и C–H (дублет – $2940\text{ см}^{-1}, 2860\text{ см}^{-1}$). Следовательно, происходит адсорбция молекул мочевины на поверхности минеральной фазы.

Сравнение ИК-спектров осадков, полученных из растворов с разными начальными концентрациями мочевины, показывает, что с увеличением содержания карбамида в модельном растворе происходит рост интенсивности полос поглощения, характерных для связей C=O, O–H и N–H. Вероятно, это связано с увеличением их содержания в составе осадка, что подтверждается увеличением масс полученных твердых фаз.

Данные рентгенофазового анализа показывают, что окристаллизованность полученных соединений различна (в зависимости от количества добавки). Пики гидроксилапатита для осадков из раствора с физиологической концентрацией карбамида (5.89 ммоль/л) четкие, острые, не накладываются на другие сигналы. Осадок из раствора, в котором нормальное содержание мочевины превышено в 10 раз, дает более пологие, сглаженные рефлексy, что свидетельствует о присутствии большего количества органических веществ в сравнении с фазой полученной в присутствии меньшего количества мочевины.

Таким образом, добавка мочевины в физиологических концентрациях замедляет процесс образования гидроксилапатита зубных камней человека, тогда как 10-кратное увеличение содержания мочевины в модельном растворе способствует формированию стехиометрического гидроксилапатита с молярным соотношением Ca/P равным 1.67.

6. СИНТЕЗ ГИДРОКСИЛАПАТИТА В ПРИСУТСТВИИ ИОНОВ МАГНИЯ

В организме человека магний во многом «соперничает» с кальцием, что вызвано достаточно близкими значениями ионных радиусов ионов: $r(\text{Ca}^{2+}) = 1.05 \text{ \AA}$, $r(\text{Mg}^{2+}) = 0.73 \text{ \AA}$. К примеру, магний наряду с кальцием участвует в формировании скелета, а также входит в состав патогенных биоминералов (зубных, слюнных, почечных камней и др.). В связи с этим представляет интерес изучение влияния добавок ионов магния на процесс кристаллизации в системах, моделирующих состав ротовой жидкости здорового взрослого среднестатистического человека.

Процесс кристаллизации изучали *in vitro* в среде, по электролитному составу приближенной к слюне человека ($\text{pH} = 7.00 \pm 0.05$, $I = 0.04$). В отдельных опытах в модельных растворах концентрация ионов магния составляла 0.65, 1.95, 3.25 ммоль/л.

Установлено, что при увеличении содержания ионов Mg^{2+} происходит изменение фазового состава осадка. Так, при физиологической концентрации ионов магния ($C = 0.65$ ммоль/л) после одного месяца созревания твердая фаза представляет собой гидроксилапатит, при трехкратном его избытке – брушит, при пятикратном – смесь брушита и аморфного фосфата кальция, что свидетельствует об ингибирующем влиянии добавок ионов магния на процесс кристаллизации гидроксилапатита.

Также была отмечена тенденция уменьшения массы твердой фазы при увеличении содержания ионов магния относительно нормы. По нашему мнению, это может быть связано с постепенным растворением первично образовавшихся метастабильных фаз (брушита и аморфного фосфата кальция) и последующей кристаллизацией из раствора термодинамически более устойчивого

гидроксилапатита, что подтверждается данными атомно-эмиссионного анализа осадков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы было установлено, что присутствие исследуемых органических веществ (белок, глюкоза, аминокислоты) и ионов магния в ротовой жидкости человека оказывает влияние на структуру и состав гидроксилапатита, а также сроки его образования. Кристаллизация с белком протекает медленнее и окристаллизованность осадка хуже, чем в случае с глюкозой. Следовательно, можно говорить об ингибирующем действии белка и ионов магния и промотирующей роли глюкозы в процессе формирования гидроксилапатита в физиологических условиях.

На основе предложенной методики моделирования патологических процессов в организме человека (процесса образования зубного камня) ведется разработка медицинских препаратов для профилактики и лечения соответствующих заболеваний. Получение синтетических апатитов в условиях физиологической среды перспективно при разработке новых материалов для имплантации и тканевой инженерии.

Список литературы

1. Кораго А.А. Введение в биоминералогию / А.А. Кораго. – СПб: Недра, 1992. – 280 с.
2. Голованова О.А. Патогенные минералы в организме человека / О.А. Голованова. – Омск: изд-во ОмГУ, 2006. – 400 с.
3. Dorozhkin S.V. Biological and Medical Significance of Calcium Phosphates / S.V. Dorozhkin, M. Epple // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – P. 3130-3146.
4. Дуров В.А. Математическое моделирование химических равновесий в прототипах биологических сред / В.А. Дуров, Б.Д. Бурсулая, А.И. Новиков, Т.А. Матковская // *Журнал физической химии.* – 1993. – Т. 67. – № 12. – С. 2239-2344.
5. Tas A. Synthesis of biomimetic Ca-hydroxyapatite powders at 37⁰ C in synthetic body fluids / A. Tas // *Biomaterials.* – 2000. – V. 21. – P. 1429-1438.
6. Бельская Л.В. Моделирование процессов образования зубных и слюнных камней в ротовой полости человека / Л.В. Бельская, О.А. Голованова // *Известия ВУЗов. Химия и химическая технология.* – 2008. – Т. 51. – № 10. – С. 105-108.
7. Данильченко С.Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения (обзор) / С.Н. Данильченко // *Вестник СумДУ. Серия Физика, математика, механика.* – 2007. – № 2. – С. 33-59.
8. Пальчик Н.А. Сравнительный кристаллохимический анализ некоторых биогенных минералов и их природных аналогов / Н.А. Пальчик, В.Н. Столповская, Т.Н. Мороз, Т.Н. Григорьева // *Сыктывкар: "Минералогия и жизнь".* – 2000. – С. 112-114.
9. Вересов А.Г. Химия неорганических биоматериалов на основе фосфата кальция / А.Г. Вересов, В.И. Пуляев, Ю.Д. Третьяков // *Российский химический журнал.* – 2004. – Т. 48. – № 4. – С. 52-64.
10. Забросева Л.И. Биохимия слюны. / Л.И. Забросева, Н.Б. Козлов. – Омск, 1992. 44 с.
11. Margolis H.S. An assessment of recent advances in the study of the chemistry and biochemistry of dental plaque fluid / H.S. Margolis // *Journal of Dental Research.* – 1990. – V. 69. – P. 1337-1342.
12. Бельская Л.В. Способ моделирования процесса образования зубного камня / Л.В. Бельская, О.А. Голованова, А.В. Пушкарева, Р.В. Казанцева // *Патент РФ № 2342713.* – Заявл.: 09.04.2007. – Оpubл.: 27.12.2008. – Бюл. № 36.

13. Бельская Л.В. Термодинамическое моделирование процесса образования зубного камня / Л.В. Бельская, О.А. Голованова // Вестник Омского университета. – 2008. – № 4. – С. 49-53.
14. Бельская Л.В. Патогенные минералы в ротовой полости человека / Л.В. Бельская, О.А. Голованова // Уральская минералогическая школа, Екатеринбург: ИГГ УрО РАН. – 2008. – С. 77-81.
15. Бельская Л.В. Особенности фазового состава и кристаллической структуры зубных и слюнных камней / Л.В. Бельская, О.А. Голованова, В.И. Блинов, О.В. Франк-Каменецкая, В.Ю. Ельников, Р.К. Савченко // Вестник Омского университета. – 2006. – № 2. – С. 56-58.
16. Пальчик Н.А. Взаимосвязь органического и минерального вещества в слюнных, мочевых и желчных камнях / Н.А. Пальчик, В.Н. Столповская, Т.Н. Мороз // Органическая минералогия. Петрозаводск. – 2005. – С. 132-134.
17. Леонтьев В.К. О мицеллярном строении слюны / В.К. Леонтьев, М.В. Галиулина // Стоматология. – 1991. – № 5. – С. 17-20.
18. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Медицина, 1991. – 271 с.

Бельська Л.В. Оптимізація методики синтезу гідроксилапатиту для біомедицинських цілей / Бельська Л.В., Голованова О.А., Солоненко А.П. // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія: Фізика. – 2009. – Т. 22(61), № 1. – С. 170-181.

Проведена оптимізація методики одержання синтетичних гідроксилапатитів в умовах фізіологічного середовища з метою моделювання різних патологічних процесів в організмі людини, у тому числі процесів патогенного біомінералоутворення, а також одержання гідроксилапатиту, максимально наближеного по складу до природних аналогів для біомедицинських цілей.

Ключові слова: гідроксилапатит, моделювання, фізіологічне середовище, біомінералоутворення, біомедицина, оптимізація.

Belskaya L.V. Optimization of a hydroxyapatite synthesis for the biomedical purposes / L.V. Belskaya, O.A. Golovanova, A.P. Solonenko // Scientific Notes of Taurida National V.I. Vernadsky University. – Series: Physics. – 2009. – Vol. 22(61), No. 1. – P. 170-181.

Optimization of a technique of synthetic hydroxyapatites reception in the conditions of the physiological environment for the purpose of modeling of various pathological processes in a human body, including processes pathogenic biomineral formation, and also hydroxyapatite receptions, as much as possible approached on structure to natural analogues for the biomedical purposes is spent.

Keywords: hydroxyapatite, modeling, the physiological environment, biomineral formation, biomedicine, optimization.

Поступила в редакцию 21.11.2009 г.