

МОДЕЛЬНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ ПАТОГЕННОЙ МИНЕРАЛИЗАЦИИ**Солоненко А.П., Бельская Л.В., Голованова О.А.** (хим. ф-т ОмГУ)*anna.petrovna@bk.ru*

Ключевые слова: *Патогенные минеральные образования, гидроксилapatит, моделирование, условия синтеза, кристаллизация*

В последнее время существенно возрос интерес к изучению минералов физиогенного и патогенного (кальцификаты сердечных клапанов, мочевые, почечные, зубные, слюнные камни и др.) происхождения. Это вызвано ростом числа заболеваний, связанных с появлением камней в различных органах и тканях. Однако к настоящему моменту проблема патогенной минерализации недостаточно изучена, ввиду сложности самого объекта исследования.

Основной неорганической частью костей, зубов и большинства патогенных образований в организме человека является минерал гидроксилapatит - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. В химическом плане он наиболее близок к минеральной составляющей кости, прекрасно совместим с мускульной тканью и с кожным покровом, после имплантации он может напрямую срастаться с костной тканью в организме.

К настоящему времени существует большое количество работ посвященных синтезу гидроксилapatита [1-3 и др.]. При этом следует отметить, что условия, при которых осуществляют тот или иной синтез, зависят от целей и специфики работы исследователя.

Способ синтеза гидроксилapatита в среде синтетической биологической жидкости (SBF), в качестве которой выбрана плазма крови человека, предложен в публикации [4]. В данной работе описан способ синтеза гидроксилapatита для замещения костной ткани с использованием среды, моделирующей состав плазмы крови человека (по справочным данным), при физиологических значениях pH и температуры и была установлена стабильность полученных фаз при нагревании до 1600°C . Данный способ не связывает протекание различных патологических процессов (в том числе и образование зубного камня) с изменением состава биологической жидкости, а также не моделирует систему при отклонениях состава физиологического раствора от нормы.

Цель работы - разработка методики синтеза гидроксилapatита для моделирования процессов патогенного биоминералообразования в организме человека и получения гидроксилapatита, максимально приближенного по составу к физиогенным аналогам для биомедицинских целей.

Методика эксперимента. В качестве физиологической среды для получения гидроксилapatита была выбрана слюна здорового взрослого среднестатистического человека, минерализующая функция которой является важнейшей по отношению к тканям зуба (табл. 1).

Таблица 1

Минеральный состав слюны человека [5], ммоль/л

Компонент	Минимальная концентрация	Максимальная концентрация	Среднее значение концентрации
Кальций	1.0	2.0	1.5
Натрий	3.5	24.3	13.9
Калий	14.4	37.9	26.2
Магний	0.4	0.9	0.7
Аммиак	1.2	6.0	3.6
Хлориды	8.5	16.9	12.7
Карбонаты	4.5	10.2	7.4
Фосфаты	3.2	8.1	5.6

При проведении эксперимента использовали средние значения диапазона концентраций

основных неорганических компонентов слюны человека. Пересыщение по ионам Ca^{2+} и PO_4^{3-} в растворе было создано равным пятидесяти ($C_{\text{Ca}} = 4.78$ ммоль/л, $C_{\text{PO}_4} = 23.7$ ммоль/л). В качестве исходных реагентов использовали соли $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 , NaCl марки ч.д.а. и х.ч. и дистиллированную воду. В модельных растворах, содержащих перечисленные катионы и анионы, не происходит образование малорастворимых соединений, кроме гидроксилapatита и фаз, предшествующих его формированию (брушита – $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, аморфного фосфата кальция $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y$ и октакальция фосфата $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$).

При приготовлении систем с заданными концентрациями основных компонентов проводили корректировку кислотности среды до выбранного значения из диапазона физиологических значений pH слюны человека (5.5; 6.0; 7.0; 8.0). Готовые растворы, общий объем каждого из которых составлял 1 л, переливали в конические колбы на 250 мл с притертой пробкой, плотно закрывали и оставляли для кристаллизации при комнатной температуре на время от 14 до 360 дней. По истечении указанного времени выдерживания осадки отделяли от раствора фильтрованием, просушивали при 100°C , взвешивали на аналитических весах, а затем анализировали методами ИК-спектроскопии, РФА и атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. Остаточные концентрации кальция и фосфат-ионов в надосадочной жидкости определяли химическими методами.

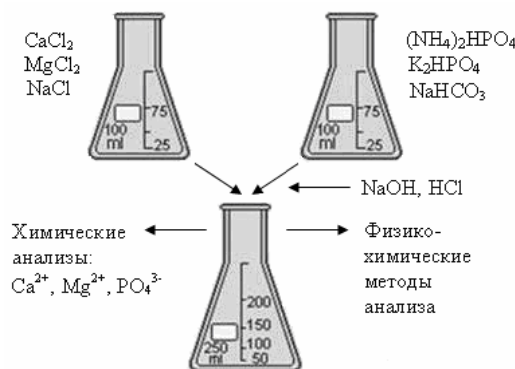


Рис.1. Схема модельного эксперимента

Результаты и обсуждение. По предварительному термодинамическому расчету в растворах, моделирующих состав слюны человека наиболее вероятно образование следующих малорастворимых соединений: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (брушит); $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (октакальция фосфат) и $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (гидроксилapatит) [6].

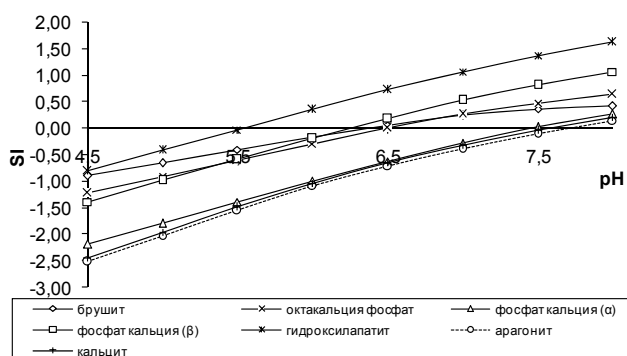


Рис.2. Зависимость индекса пересыщения от pH раствора для средних значений диапазона концентраций ротовой жидкости

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 гидроксилapatит. 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 термодинамически более 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° - 20° углов отражения.

Таблица 2

Результаты модельного эксперимента

pH раствора	14 дней	90 дней	180 дней	360 дней
5.50±0.05	Брушит + гидроксилапатит	Гидроксилапатит		
6.00±0.05	Брушит + гидроксилапатит		Гидроксилапатит	
7.00±0.05	Аморфный фосфат кальция + витлокит			гидроксилапатит
8.00±0.05	Аморфный фосфат кальция			

Таким образом, результаты экспериментального моделирования процесса образования гидроксилапатита, основного минерального компонента зубного камня и других новообразований, из прототипов биологических жидкостей совпадают с данными термодинамического расчета, а также реально наблюдаемым фазовым составом патогенных минералообразований полости рта. Следовательно, можно сделать вывод о том, что предложенный метод моделирования может быть применен для изучения биологических жидкостей, в том числе слюны, а также получения гидроксилапатита.

Закключение. Описанная методика синтеза гидроксилапатита позволяет в лабораторных условиях, используя доступные реактивы и оборудование, изучать сложные процессы фазообразования, которые протекают в ротовой полости человека, а также получать апатит, по составу приближенный к биогенному. Данный способ может использоваться для получения гидроксилапатита биомедицинского назначения, как одного из компонентов пломбировочных материалов, цементов, материалов для имплантации, тканевой инженерии и др. Кроме того, на основании предложенной методики возможна разработка медицинских препаратов для профилактики и лечения кариеса и образования органо-минеральных агрегатов в ротовой полости.

Литература

1. Ежова Ж.А., Орловский В.П., Коваль Е.М. Изучение условий совместного осаждения гидроксилапатита кальция, гидроксида титана и каллогена аммиаком из водных растворов // Журнал неорганической химии. 2000. Т. 45. № 4. С. 727-731.
2. Кибальчиц В., Комаров В.Ф. Экспресс-синтез кристаллов гидроксилапатита кальция // Журнал неорганической химии. 1980. Т. 25. № 2. С. 565-567.
3. Орловский В.П., Ежова Ж.А., Родичева Г.В., Суханова Г.Е., Тезикова Л.А. Изучение условий образования гидроксилапатита в системе $\text{CaCl}_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$ (25°C) // Журнал неорганической химии. 1992. Т. 37. № 4. С. 881-883.
4. Tas A.C. Synthesis of biomimetic Ca-hydroxyapatite powders at 37°C in synthetic body fluids // Biomaterials. 2000. 21. P. 1429-1438.
5. Забросаева Л.И., Козлов Н.Б. Биохимия слюны // Омск. 1992. 44с.
6. Бельская Л.В., Голованова О.А. Термодинамическое моделирование процесса образования зубного камня // Вестник Омского университета. №4. 2008. С. 49-53.

Вестник Отделения наук о Земле РАН - №1(27) 2009

Информационный бюллетень Ежегодного семинара по экспериментальной минералогии, петрологии и геохимии 2009 года (ЕСЭМПГ-2009)

URL: http://www.scgis.ru/russian/cp1251/h_dgggms/1-2009/informbul-1_2009/geocol-13.pdf

Опубликовано 1 сентября 2009 г.

© Вестник Отделения наук о Земле РАН, 1997 (год основания), 2009

При полном или частичном использовании материалов публикаций журнала, ссылка на «Вестник Отделения наук о Земле РАН» обязательна