

Исследование трикальцийфосфата с примесью ионов гадолиния методом электронного парамагнитного резонанса

М.А. Садовникова^{1,*}, Ф.Ф. Мурзаханов^{1,†}, Г.В. Мамин^{1,‡}, И.В. Фадеева², М.Р. Гафуров¹

Казанский (Приволжский) федеральный университет,

Институт Физики. Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 16а

Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук (ИМЕТ РАН)

Россия, 119334, Москва, Ленинский проспект, д. 49

(Поступила в редакцию 20.05.2022; подписана в печать 02.06.2022)

В данной статье методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) исследован материал трикальцийфосфат (ТКФ) с примесями ионов гадолиния Gd^{3+} , являющийся крайне перспективным в ортопедии и стоматологии из-за высокой биосовместимости с костной тканью человека и наличия таких важных свойств как остеокондуктивность и биорезорбция. Для контроля каждого этапа заживления и степени регенерации твердых тканей необходимо использовать физические методы визуализации (рентгенография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)) с помощью добавления контрастных веществ (Gd^{3+}) к заместителю кости ТКФ. В ходе исследования было однозначно установлено, что гадолиний с валентностью 3+ встраивается в кристаллическую решетку ТКФ, не повреждая её и не изменяя локальное окружение. Симулирование спектров ЭПР разными наборами параметров тонкой структуры (кристаллического поля) указывает на наличие двух неэквивалентных позиций Gd^{3+} (при крайне малых концентрациях $x = 0.001$) с аксиальной и более низкой симметрией. Обнаружены и идентифицированы низкополевые резонансные поглощения с эффективными g-факторами 5.9, 2.8 и 2, относящиеся к высокоспиновым $S = 7/2$ центрам в ориентационно-неупорядоченных образцах.

PACS: 76.30.-v.

УДК: 53.083.2

Ключевые слова: электронный парамагнитный резонанс, гадолиний, трикальцийфосфат, биоматериалы.

ВВЕДЕНИЕ

Существует высокий спрос на заместители костной ткани, вследствие участвовавших заболеваний твердых тканей человека, таких как переломы, последствия перенесенных обширных операций, включая онкологические. Улучшение качества жизни пациентов, увеличение ее продолжительности влечёт за собой необходимость создания новых биосовместимых, нетоксичных костных трансплантатов, которые должны быть способны резорбироваться в организме. Задачу восстановления костной ткани возможно осуществить с использованием материалов на основе фосфатов кальция (ФК), так как они обладают наилучшими физико-химическими и биологическими свойствами для замещения кости по сравнению с другими биоматериалами, например, на основе полимеров. Кальций-фосфатные биоматериалы уже успешно применяются в стоматологии, черепно-челюстной, черепно-лицевой и ортопедической хирургии [1]. Особо выделяют β -трикальцийфосфат (β -ТКФ, $Ca_3(PO_4)_2$) так как он является остеокондуктивным, остеоиндуктивным материалом и обладает высокой растворимостью и, соответственно, скоростью резорбции [2]. Существуют две основные кристаллические модификации: α -ТКФ (высокотемпературный) и β -ТКФ (низкотемпературный). ТКФ является одним из наиболее изученным

ФК, с соотношением Ca/P = 1.5. Теоретическая плотность β -ТКФ составляет 3.067 г/см³, температура разложения 1380°C, α -ТКФ — соответственно 2.18 г/см³ и 1720°C [3].

Для отслеживания и контроля степени регенерации костных тканей необходимо использовать физические методы визуализации (рентгенография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)). Однако, определить наличие синтетических заместителей кости и контролировать деградацию цементов и регенерацию костной ткани чрезвычайно сложно. Эта задача может быть решена путем добавления контрастных веществ (гадолиний, Gd^{3+}) к заместителю кости β -ТКФ. В процессе применения материалов на основе Gd^{3+} для МРТ-визуализации, данный элемент откладывается в костных тканях и часть ионов кальция Ca^{2+} в минерале заменяется ионами Gd^{3+} , вследствие схожих ионных радиусов [4].

Многие переходные элементы периодической таблицы используются в качестве легирующих примесей с целью получения информации о структуре кристаллической решетки. Гадолиний, с наполовину заполненной f-оболочкой и отсутствием орбитального углового момента ($L = 0$), является единственным трехвалентным лантаноидом, который возможно наблюдать в эксперименте электронного парамагнитного резонанса. Также известно, что Gd^{3+} является лучшим контрастным веществом, так как он обладает семью неспаренными 4f-электронами, что обеспечивает высокий электронный магнитный момент [5]. Обширный спектр катионов — одновалентных, двухвалентных, трехвалентных замещений в структуре β -ТКФ — изучают-

* margaritaasadov@gmail.com

† murzakhanov.fadis@yandex.ru

‡ George.Mamin@kpfu.ru

ся с целью их значения в биологических процессах. Это объясняется наличием 5 неэквивалентных позиций Ca^{2+} , обладающих широким диапазоном размеров и координационных сфер в ромбоэдрической кристаллической структуре. Недавние исследования [6] показали, что Gd^{3+} способен имитировать Ca^{2+} в цикле ремоделирования кости для лечения патологий плотности костной ткани и остеопороза.

Показано, что химический элемент гадолиний обнаруживается в костных тканях и играет крайне важную роль в метаболизме костей [7]. Биокерамика на основе гадолиния была исследована для биомедицинских применений, таких как противораковая терапия, магнитно-резонансная томография и в качестве костных имплантов [8]. Наноточки $\text{Gd}/\text{Ru}@\text{BSA}$ не только обладают отличной способностью МРТ с T_1 -взвешенным изображением, но также отличаются эффективностью фототермического преобразования для противопухольевой терапии. $\text{Gd}@C_{82}(\text{OH})_{22}$ не токсичен для нормальных здоровых клеток и может эффективно ингибировать клетки рака молочной железы с помощью блокировки передачи сигналов $\text{TGF-}\beta$ (трансформирующий фактор роста бета) [9, 10]. Доказано, что при применении материалов на основе гадолиния для магнитно-резонансной визуализации элемент Gd^{3+} откладывается в костных тканях, а часть ионов Ca^{2+} замещается ионами Gd^{3+} ввиду сходства ионных радиусов [11]. Введение гадолиния

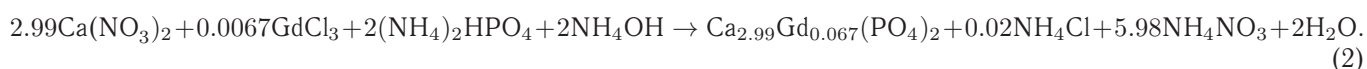
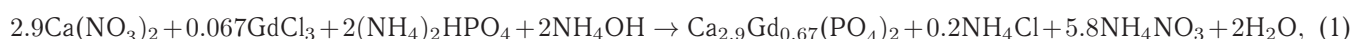
в магниевые сплавы значительно улучшает их механические свойства и устойчивость к деградации [12]. Впервые [4] были обнаружены положительные остеогенные эффекты добавления Gd^{3+} и разработаны каркасы $\text{Gd-MCS}/\text{CTS}$ на основе Gd^{3+} для заживления костных дефектов.

Однако биоматериалы на основе гадолиния редко применяются в костной инженерии, а их биосовместимость и остеогенная активность остаются до сих пор неизвестными. Результаты данной работы, полученные методом ЭПР спектроскопии, являются полезными для установления валентности внедрённой примеси по характерным сигналам, оценки степени влияния её на структуру материала и определения неэквивалентных позиций в кристаллической решетке.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гадолиний-замещенные трикальцийфосфаты синтезировали методом осаждения из водных растворов солей. Исходными компонентами для синтеза методом осаждения из водных растворов солей служили нитрат кальция химически чистый (ХЧ), гидрофосфат аммония чистый для анализа (ЧДА), хлорид гадолиния ХЧ, 25%-ный водный раствор аммиака ЧДА.

Взаимодействие реагентов происходило в соответствии с реакциями (1) и (2):



Сразу после проведения синтеза в барабаны с реагентами добавляли 200 мл воды и продолжали помол в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали на воронке Бюхнера и сушили в сушильном шкафу при 110°C в течение 12–15 часов. Керамику из порошков, гадолиний-замещенных ТКФ получали спеканием образцов, полученных одноосным двухсторонним прессованием при удельном давлении прессования 100 МПа. Процесс спекания проводили в камерной печи с силовыми нагревателями в течение 2 часов при температуре 1100°C .

Спектры ЭПР в непрерывном (стационарном) режиме регистрировались при различных температурах (от 20 К до 297 К) в X-диапазоне ($\nu = 9.6$ ГГц) на спектрометре фирмы Bruker серии Elexsys E580 и Bruker ESP-300. Амплитуда модуляции, постоянное время фильтра нижних частот (ФНЧ) и мощность излучения были установлены таким образом, чтобы избежать перемодуляцию, искажение или насыщение сигнала ЭПР, соответственно (амплитуда модуляции $M = 0.1$ Гс, мощность микроволнового излучения $P = 2$ мВт).

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 приведены спектры ЭПР образца ТКФ в порошковой форме при разных концентрациях гадолиния, записанные при комнатной температуре ($T = 297$ К). Сигнал ЭПР состоит из асимметричной широкой линии со слабо разрешённой структурой, сосредоточенной в $g = 2.8$, и дополнительных неразрешенных линий в более низких ($g = 5.9$) и более высоких ($g = 2.0$) магнитных полях.

Редкоземельный ион гадолиния Gd^{3+} с $4f_7$ -конфигурацией в основном $^8S_{7/2}$ состоянии является парамагнитным, и обладает электронным спином $S = 7/2$ с нулевым орбитальным моментом $L = 0$. Для данной спиновой системы спектр должен содержать $2 \times S = 7$ разных переходов, которые дают 7 линий в спектре ЭПР с центром тяжести спектра при $g \approx 2.0$, так как орбитальный магнитный момент отсутствует. β -ТКФ кристаллизуется в ромбоэдрической пространственной группе $R\bar{3}c$. Вследствие низкой симметрии образуется градиент внутреннего кристаллического поля, что приводит к возникновению «нулевого» расщепления спи-

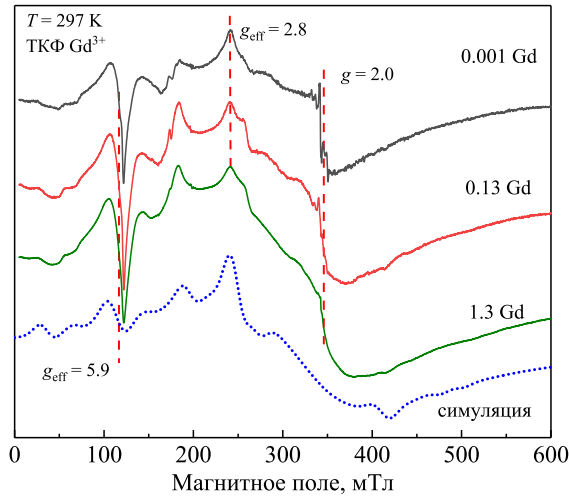


Рис. 1. Концентрационная зависимость спектров стационарного ЭПР в X-диапазоне ТКФ–Gd при комнатной температуре с симуляцией

новых подуровней. В результате в спектре мы наблюдаем линии тонкой структуры (ТС).

Спиновый гамильтониан иона Gd^{3+} , включающий в себя компоненты тонкой структуры высоких порядков, имеет вид [13]:

$$H = H_{ez} + H_{FS} = \mu_{\beta} \mathbf{H} \mathbf{g} \mathbf{S} + \sum_{k,q} B_k^q O_k^q, \quad (3)$$

где $q = 2, 4, 6$ и $k \geq q = 2S$ — всегда чётное число,

$$\mu_{\beta} \mathbf{H} \mathbf{g} \mathbf{S} + \frac{1}{3} (b_2^0 O_2^0 + b_2^2 O_2^2) + \frac{1}{60} (b_4^0 O_4^0 + b_4^2 O_4^2 + b_4^4 O_4^4) + \frac{1}{1260} (b_6^0 O_6^0 + b_6^2 O_6^2 + b_6^4 O_6^4 + b_6^6 O_6^6),$$

где $b_2^q = 3B_2^q$, $b_4^q = 60B_4^q$, $b_6^q = 1260B_6^q$, $D = b_2^q$, $E = (b_2^2/3)$.

Спиновый гамильтониан иона Gd^{3+} аксиальной симметрии [14]:

$$H = g_0 \beta B S + D \left[S_z^2 - \frac{1}{3} S(S+1) + E (S_x^2 - S_y^2) \right], \quad (4)$$

где g — фактор спектроскопического расщепления, D и E — параметры расщепления нулевого поля.

Изучаемый образец ТКФ–Gd находится в форме порошка, поэтому в спектре ЭПР присутствуют все равновероятные ориентации нанокристаллов относительно внешнего магнитного поля. Энергия начального расщепления зависит от взаимного расположения главной оси кристалла c (нанокристалла — одной порошокинки) с силовыми линиями вектора магнитной индукции внешнего поля \mathbf{V}_0 . Таким образом, тонкая структура обладает угловой зависимостью, что вызывает наложение всех компонент друг на друга с последующим неоднородным уширением.

На рис. 1 предоставлены спектры ЭПР для разных концентраций ионов гадолиния в образце ТКФ. Кристаллическая решетка беспримесного трикальцийфосфата не содержит ионов с ненулевым электронным спином, соответственно, материал является парамагнитно чистым. Из этого следует, что наблюдаемые линии поглощения на рис. 1 относятся к примесному центру Gd^{3+} .

По характерным низкополювым сигналам ЭПР с эффективными g -факторами ($g_{\text{eff}} = 5.9$, $g_{\text{eff}} = 2.8$ и $g = 2$) можно сделать однозначные выводы, что, во-первых, ион гадолиния имеет валентность $3+$, во-вторых, встроен в кристаллическую решетку ТКФ в одну из позиций кальция Ca^{2+} . Моделирование спектра ЭПР проводилось в среде программирования MatLab, с использованием пакета EasySpin. Спиновый гамильтониан примесного центра гадолиния описывается следующим набором параметров:

$$H = g\beta B S + B_2^0 O_2^0 + B_2^2 O_2^2 + B_4^0 O_4^0 + B_6^0 O_6^0, \quad (5)$$

где g — g -фактор, β — магнетон Бора, $S = 7/2$ — электронный спин.

Параметры кристаллического поля (ТС) для описания спектров ЭПР, полученных в стационарном режиме, приведены в таблице.

Для того, чтобы описать спектр ЭПР, мы предположили, что в кристаллической структуре ТКФ присутствует гадолиний и используем соответствующий спиновый гамильтониан (5). Удовлетворительную аппроксимацию удалось получить с использованием двух вкладов с разным набором параметров, что говорит о наличии двух разных позиций ионов Gd^{3+} в структуре ТКФ. Для одной позиции получился набор параметров, относящийся к аксиальной симметрии (4) — Ca(4) (таблица). Ca(x) — более низкая симметрия, так как описывается более низким порядком гамильтониана (3).

Наличие широких линий ЭПР (от 0 до 800 мТл) связано с тем, что, благодаря высокоспиновому состоянию парамагнитного центра и влиянию кристаллического поля решетки ТКФ на примесный ион, возникает так называемая тонкая структура. Действие градиентов электрического поля ионов на примесный парамагнитный центр приводит к образованию нулевого расщепления. Подобная картина возможна, только если Gd^{3+} встроен в структуру ТКФ. Параметры ТС обладают сильной ориентационной зависимостью нанокристалла относительно внешнего магнитного поля \mathbf{V}_0 . Благодаря тому, что образец находится в порошкообразном виде, спектр ЭПР содержит резонансные вклады от всех равновероятных положений нанокристалла, что приводит к неоднородному уширению каждой линии ТС.

Ион гадолиния обладает сильным спин–решеточным взаимодействием, что приводит к однородному уширению из-за чрезвычайно коротких времен продольной релаксации ($T_1 \sim 1/T^n(K)$, где n — степень, зависящая от механизмов релаксации). Данное явление

Таблица. Параметры тонкой структура спинового гамильтониана образца ТКФ-Gd

	B_2^0	B_2^2	B_4^0	B_6^0
Ca(x)	1.9 ГГц	-	15.2 МГц	0.69 МГц
Ca(4)	530 МГц	50 МГц	-	-

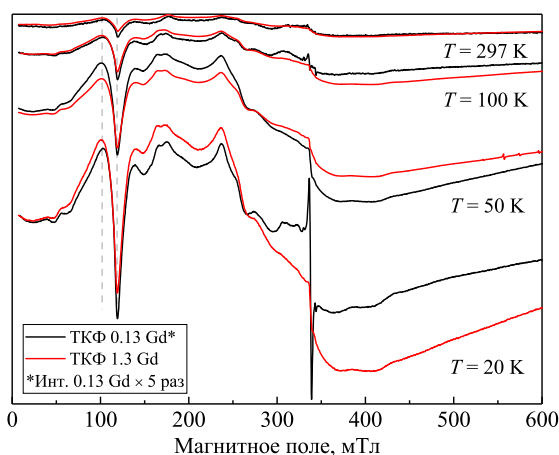


Рис. 2. Температурная зависимость спектров стационарного ЭПР в X-диапазоне ТКФ-Gd

вызвано сильным спин-решеточным взаимодействием $4f$ -оболочки редкоземельного иона с электрическим кристаллическим полем через спин-орбитальную связь. На рис. 2 показана соответствующая температурная зависимость спектра ЭПР с примесями ионов гадолиния. Отсутствие зависимости формы ли-

нии и ширины резонансных поглощений от температуры указывает на неоднородную природу уширения за счет наложения компонент тонкой структуры из-за угловой зависимости и порошковой формы образца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом стационарной ЭПР-спектроскопии образцов ТКФ-Gd было установлено, что гадолиний с валентностью $3+$ внедряется в кристаллическую решетку трикальцийфосфата занимая две структурно-неэквивалентные позиции. Для каждой позиции с помощью симулирования спектров поглощения была установлена симметрия. Концентрационная зависимость показала, что ион Gd^{3+} не приводит к неоднородному уширению линий ЭПР, а значит внедрение гадолиния не влечет за собой структурные изменения решетки ТКФ. Обнаружены и идентифицированы низкополевые резонансные поглощения с эффективными g -факторами 5.9, 2.8 и 2, относящиеся к высокоспиновым $S = 7/2$ центрам в ориентационно-неупорядоченных образцах.

Работа выполнена при поддержке Госздания 0671-2020-0051.

- [1] Barrure F., van Blitterswijk C. A., de Groot K. // Int J Nanomedicine. 2006. **1**, N 3. P. 317.
- [2] Bohner M., Santoni B. L. G., Döbelin N. // Acta Biomaterialia. 2020. **113**. P. 23.
- [3] Гурин А.Н., Комлев В.С., Фадеева И.В., Петракова Н.В., Варда Н.С. // Стоматология. 2012. **91**, № 6. С. 16.
- [4] Liao F., Peng X.-Y., Yang F., Ke Q.-F., Zhu Z.-H., Guo Y.-P. // Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2019. **104**. P. 109999.
- [5] Pae H. C., Kang J. H., Cha J. K., Lee J. S., Paik J. W., Jung U. W., Kim B. H., Choi S. H. // Journal of Biomedical Materials Research – Part B. Applied Biomaterials. 2019. **107**, N 4. P. 1254.
- [6] Mi J.S.X., Lei L., Pan X., Chen S., Wang Z., Bai Z., Zhang X. // Cryst Eng Commun. 2015. **17**, P. 7888.
- [7] Di Gregorio E., Iani R., Ferrauto G., Nuzzi R., Aime S., Gianolio E. // J Trace Elem Med Biol. 2018. **48**. P. 239.
- [8] Xu P., Wu H., Wang D., Zhao G., Li F., Qiu B., Guo Z., Chen Q. // Advanced Healthcare Materials. 2018. **7**, N 19. P. 1800322.
- [9] Liu Y., Chen C., Qian P., Lu X., Sun B., Zhang X., Wang L., Gao X., Li H., Chen Z. et. al. // Nat Commun. 2015. **6**, N 1. P. 5988.
- [10] Liu J., Kang S., Wang P., Wang Y., Lv X., Liu Y., Wang F., Gu Z., Yang Z., Weber J. K. et. al. // Biomaterials. 2018. **152**. P. 24.
- [11] Keldani Z., Lord M. L., McNeill F. E., Chettle D. R., Grdžec J. L. // Physiol Meas. 2017. **38**, N 10. P. 1848.
- [12] Kubásek J., Vojtmach D. // J Mater Sci Mater Med. 2013. **24**, N 7. P. 1615.
- [13] Nakashima K., Yamauchi J. // Journal of Alloys and Compounds. 2006. **408**, P. 761.
- [14] Альтшулер С. А., Козырев Б.М. Электронный парамагнитный резонанс соединений элементов промежуточных групп. М.: Наука, 1972.

Investigation of tricalcium phosphate with gadolinium ions by electron paramagnetic resonance

M. A. Sadovnikova^{1,a}, F. F. Murzakhanov^{1,b}, G. V. Mamin^{1,c}, I. V. Fadeeva², M. R. Gafurov¹

¹Kazan Federal University. Kazan 420008, Russia

²Institute of Metallurgy and Materials Science of the Russian Academy of Sciences. A. A. Baikova
Moscow, 119334, Russia

E-mail: ^amargaritaasadov@gmail.com, ^bmurzakhanov.fadis@yandex.ru, ^cGeorge.Mamin@kpfu.ru

In this article, the tricalcium phosphate (TCP) material doped with gadolinium Gd^{3+} ions, which is extremely promising in orthopedics and dentistry due to its high biocompatibility with human bone tissue and the presence of such important properties as osteoconductivity and bioresorption, has been studied by electron paramagnetic resonance (EPR). To control each stage of healing and the degree of regeneration of hard tissues, it is necessary to use physical imaging methods (radiography, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI)) by introducing contrast agents (Gd^{3+}) to the bone substitute TCP. In this study, it was unequivocally established that gadolinium with a valence of 3+ is embedded in the TCP crystal lattice without damaging it and without changing the local environment. Simulation of EPR spectra by different sets of line structure parameters (crystal field) indicates the presence of two nonequivalent Gd^{3+} positions (at extremely low concentrations $x = 0.001$) with axial and lower symmetry. Low-field resonant absorptions with effective g -factors 5.9, 2.8 and 2 related to high-spin $S = 7/2$ centers in orientationally disordered samples were observed and identified.

PACS: 76.30.-v.

Keywords: electron paramagnetic resonance, gadolinium, tricalcium phosphate, biomaterials.

Received 20 May 2022.

Сведения об авторах

1. Садовникова Маргарита Александровна — студент; e-mail: margaritaasadov@gmail.com.
2. Мурзаханов Фадис Фанилович — ассистент; e-mail: murzakhanov.fadis@yandex.ru.
3. Мамин Георгий Владимирович — канд. физ.-мат. наук, доцент; e-mail: George.Mamin@kpfu.ru.
4. Фадеева Инна Вилоровна — канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник; e-mail: fadeeva_inna@mail.ru.
5. Гафуров Марат Ревгеревич — доктор физ.-мат. наук., профессор; e-mail: Marat.Gafurov@kpfu.ru.