

О ВЛИЯНИИ ИЕРАРХИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СКЕЛЕТА НА ЭЛЕКТРОННЫЕ СОСТОЯНИЯ ИОНОВ МИНЕРАЛЬНОГО МАТРИКСА

А.С. Аврунин¹, А.А. Павлычев², А.А. Докторов³, А.С. Виноградов²,
Д.О. Самойленко², Г.И. Свирский²

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России
Ул. Акад. Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, 195427, Россия

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Университетская наб., 7-9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия,

³ ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» ФАНО России
ул. Грина, д. 7, стр. 1, Москва, 117216, Россия

Реферат

Исходя из представлений о структурно-функциональной взаимосвязи соседних уровней иерархической организации минерального матрикса, предложена модель трехмерной сверхрешетки (3D-CP), описывающая влияние копланарных объединений нанокристаллитов гидроксиапатита (НКА) на энергетические состояния ионов в костной ткани. В рамках этой 3D-CP-модели предсказаны низкоэнергетический конгломерат-кристаллический сдвиг незаполненных электронных состояний, расположенных вблизи дна зоны проводимости в кристалле ГА, и зависимость сдвига от отношения ширины гидратного слоя к характерному размеру нанокристаллита. Для проверки данного предсказания проведены экспериментальные исследования ближней тонкой структуры $\text{Ca}2p_{1/2,3/2}$, $\text{P}2p_{1/2,3/2}$ и $\text{O}1s$ -спектров поглощения в нативной кости. Сопоставление полученных спектров с ближней тонкой структурой рентгеновских спектров поглощения реперных соединений выявило отчетливый низкоэнергетический сдвиг рентгеновских переходов в костной ткани. Выявленный эффект служит основой для разработки новых методов диагностики состояния костной ткани с использованием ультрамягкой рентгеновской спектроскопии, а также визуализации изменений локальной электронной структуры костной ткани посредством регистрации конгломерат-кристаллических сдвигов рентгеновских переходов. Подтверждена применимость 3D-CP-модели для понимания особенностей иерархической организации минеральных структур скелета на наноуровне.

Ключевые слова: организация минерального матрикса, трехмерное моделирование, гидроксиапатит кости, структура костной ткани.

DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-4-88-97.

Influence of the Skeleton Hierarchical Organization on Electronic State of Ions in Bone Matrix

A.S. Avrunin¹, A.A. Pavlychev², A.A. Doctorov³, A.S. Vinogradov²,
D.O. Samoilenko², G.I. Svirsky²

¹ Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics
8, ul. Akad. Baykova, St. Petersburg, 195427, Russia

² Saint-Petersburg State University
7-9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russia

³ All-Russian Research Institute of Medical and Aromatic Plants
7, str. 1, ul. Grina, Moscow, 117216, Russia

Abstract

The authors suggested the 3D-superlattice (3DSL) model to describe the effect of coplanar assembly of the hydroxyapatite (HA) nanocrystallites on local electronic state of ions in mineralized bone. This model is based on the main structural and functional relationships between adjacent levels of the hierarchical organization of bone tissue. In the framework of the 3DSL model the authors predicted the distinct assembly-to-crystal red shift of the unoccupied

Аврунин А.С., Павлычев А.А., Докторов А.А., Виноградов А.С., Самойленко Д.О., Свирский Г.И. О влиянии иерархической организации скелета на электронные состояния ионов минерального матрикса. *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(4):88-97. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-4-88-97.

Cite as: Avrunin A.S., Pavlychev A.A., Doctorov A.A., Vinogradov A.S., Samoilenko D.O., Svirsky G.I. [Influence of the Skeleton Hierarchical Organization on Electronic State of Ions in Bone Matrix]. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016;22(4):88-97 (in Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-4-88-97.

Аврунин Александр Самуэлевич. Ул. Акад. Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, 195427, Россия/Alexander S Avrunin. 8, ul. Akad. Baykova, St. Petersburg, 195427, Russia; e-mail: a_avrunin@mail.ru

Рукопись поступила/Received: 20.04.2016. Принята в печать/Accepted for publication: 23.08.2016.

electronic states located near the bottom of the conduction band in HA and dependence of this shift on the ratio of the thickness of the hydrated layer to the crystallite size. To check these predictions the experimental X-ray absorption studies of native bone are performed near the $\text{Ca}2p_{1/2,3/2}$, $\text{P}2p_{1/2,3/2}$ - и $\text{O}1s$ edges. Comparison of the measured spectra with the known spectra of the reference compounds has confirmed appearance of the distinct assembly-to-crystal red shift. The observed effect is the ground for development of new diagnostic methods for bone status and imaging changes in the local electronic structure of bone tissue by using ultrasoft X-ray absorption spectroscopy and measuring the assembly-to-crystal shifts. The experimental data analysis proved the applicability of the 3DSL model for better understanding of the hierarchical organization of bone at nanolevel.

Keywords: mineral matrix organization, three-dimensional simulation, bone tissue, hydroxyapatite.

DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-4-88-97.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Funding: this research was supported by St. Petersburg State University grant 11.38.261.2014 and Russian Foundation for Basic Research grant 15-02-06369.

Введение

В основе современных представлений о структурно-функциональной организации скелета в норме и при патологии лежат морфологические модели, характеризующие особенности его структурной организации непосредственно влияющие на функциональные свойства этого сложнейшего элемента организма. Классическими примерами такого рода морфологических моделей являются две из них.

Первая модель рассматривает организацию минерального матрикса без учета органической составляющей скелета.

Минеральный матрикс скелета является четырехуровневой иерархически организованной структурой: первый уровень – трехмерная атомная структура минерала гидроксиапатита (ГА) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; второй – нанокристаллиты гидроксиапатита (НКГА); третий – формирование из них копланарных объединений и конгломератов; четвертый – ассоциация минералов в единый комплекс внутри каждой кости [1].

Вторая модель – учитывает не только организацию минеральных структур, но и их взаимоотношение с органическими.

Минералы гидроксиапатита располагаются в основном веществе внефибрилярно и внутрифибрилярно. В межфибрилярных пространствах копланарные объединения НКГА, прилегающие к коллагеновым фибриллам, окружают их, формируя манжетки, и контактируют с внутрифибрилярными минеральными образованиями. На отдалении от коллагеновых фибрилл НКГА образуют конгломераты, в которых они ориентированы в одном направлении. По отношению друг к другу эти конгломераты расположены под разными углами. Внутрифибрилярные объединения нанокристаллитов образуют ряд параллельных, спирально закрученных пластов [3, 6, 7].

Важно подчеркнуть, что связь между НКГА этой иерархически организованной структуры

обеспечивает вода, которая является основой гидратных слоев (межкристаллитная вода), разделяющих НКГА в копланарных объединениях, и обеспечивает их связывание между собой. Кроме того, она входит также в состав НКГА (внутрикристаллитная вода) и оказывает влияние на ряд важнейших свойств НКГА, в том числе их размер, растворимость и др. [2, 17, 21, 22, 24].

Представленные выше модели, хотя и базируются на огромном количестве фактов, накопленных в результате многолетних детальных морфологических исследований структуры скелета, проведенных как отечественными, так и зарубежными авторами, имеют один существенный недостаток. По сути, они носят описательный характер, что затрудняет их использование при рассмотрении физико-химических процессов, происходящих в пространстве скелета и касающихся проблем самоорганизации и минерального обмена. Именно поэтому назрела настоятельная необходимость разработки физической модели, которая описывала бы особенности иерархической организации минеральных структур скелета на основе аналитических соотношений. Подобная модель обеспечит новые подходы к решению вопросов нормы и патологии, роста, созревания и инволюции скелета, определения механизмов влияния особенностей иерархической организации скелета на механические свойства костных структур, а также влияния физико-химических свойств минералов скелета на минеральный обмен, происходящий в других органах и тканях организма.

Проблемы теоретического моделирования. Трудности создания соответствующей математической модели связаны, во-первых, с отсутствием квантово-механических подходов, учитывающих механизмы влияния иерархической организации минерального матрикса в наномасштабе и, во-вторых, с недостатком экспери-

ментальных данных о локальном электронном и атомном строении костной ткани. Кроме того, дополнительная трудность связана с процессом формирования минерального матрикса, в ходе которого происходят замещения ионов кальция, фосфата и гидроксила в решетке ГА другими ионами, которые адсорбируются преимущественно на поверхности НКГА и меняют их механические и физико-химические свойства [4, 14, 19, 27].

Учитывая эти трудности, при разработке математической модели костной ткани необходимо первоначально сформулировать квантово-механическую модель взаимодействия нижних иерархических уровней и предсказать на ее основе особенности влияния иерархической организации минеральных структур на электронное состояние ионов в минеральном матриксе. Второй шаг – экспериментальная проверка этих предсказаний. В этом контексте представляется крайне важной связь между эвристическим аспектом моделирования и его экспериментальной проверкой, позволяющей не только скорректировать параметры теоретической модели, но и развить ее путем последовательных приближений и, следовательно, обеспечить наибольшее приближение к *in vivo* моделированию строения и динамики процессов в костной ткани. Данный путь теоретико-экспериментального исследования позволит разработать новые подходы к медицинской диагностике костной ткани, визуализации изменений ее состояния на наноуровне, детального понимания и управления процессами ионного обмена в костных тканях.

Учитывая изложенное, были поставлены следующие **цели**: во-первых, на основании морфологических моделей иерархической организации минерального матрикса скелета разработать физико-математическую модель влияния этой иерархической организации на состояния ионов в пространстве минерального матрикса; во-вторых, выявить основные закономерности этого влияния на локальную электронную структуру минерального матрикса; в-третьих, провести экспериментальную проверку выявленных закономерностей на основе экспериментальных исследований нативной костной ткани.

Теоретическое моделирование. 3D-CP-модель влияния иерархической организации на электронные состояния ионов в костной ткани. В основу предлагаемой модели положено идеализированное представление, что НКГА, объединяющиеся в копланарные объединения, пласты и конгломераты, имеют одинаковую прямоугольную форму и разделены между собой гидратным

слоем постоянной толщины [1, 6]. Такую наноструктуру можно описать как 3D-сверхрешетку (3D-CP) (рис.), т.е. как периодическую структуру, состоящую из двух материалов (ГА и солевой раствор), период изменения потенциала которой заметно превосходит постоянную решетки ГА. Векторы трансляции этой сверхрешетки

$$S_x = L_x + d, S_y = L_y + d \text{ и } S_z = L_z + d,$$

где L_j – размеры кристаллита ($j = x, y, z$), а d – толщиной гидратного слоя.

В настоящее время в остеологии общеприняты следующие средние значения размеров нанокристаллитов: длина ≈ 20 нм, ширина $\approx 7,5$ нм и толщина $\approx 3,5$ нм [1, 4]. Тогда период 3D-CP, собранной из упорядоченных НКГА, разделенных соевым раствором, может быть оценен как ≈ 22 нм, $\approx 9,5$ нм и $\approx 5,5$ нм. Эти значения, заметно превосходящие постоянные решетки ГА ($a = b \approx 0,94$ нм, $c \approx 0,69$ нм), позволяют говорить о появлении сверхпериодических изменений потенциала копланарного конгломерата дополнительно к периодическим изменениям кристаллического потенциала. Используя размеры векторов трансляции S_j и размеры L_j , найдем, что в одном НКГА содержится около 4×10^4 атомов, а объемы минерала и разделительного слоя в конгломерате составляют 46 и 54% соответственно. Достаточно большое число атомов в кристаллите позволяет описывать его электронную структуру подобно зонной структуре кристалла, а значительный объем гидратного слоя указывает на заметное влияние солевого раствора в формировании электронной структуры конгломерата.

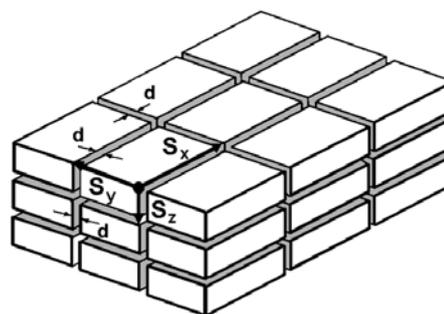


Рис. Схема объединений кристаллитов в виде 3D-CP. Приведен фрагмент (3×3×3) конгломерата, собранного из НКГА, разделенных гидратным слоем с толщиной d . S_x , S_y и S_z – базисные векторы 3D-CP

Fig. 3D-CP chart of crystallite assembly. Conglomerate fragment (3×3×3) of hydroxyapatite nanocrystallites divided by hydrated layer of d thickness. S_x , S_y and S_z – basic vectors of 3D-CP

В рамках 3D-CP-модели явление сверхпериодичности – упорядоченное чередование НКГА и гидратных слоев – рассматривается как основной источник изменений электронных свойств конгломерата НКГА по сравнению с кристаллом ГА. Мы пренебрегаем спиральной симметрией минерального матрикса и дефектностью биоапатита по сравнению с ГА. Отметим, что влияние сверхпериодичности на электронику твердотельной системы было предсказано еще Л.В. Келдышем [8]. Однако ее влияние на локальную электронную структуру, в частности на электронное состояние атомов или ионов в конгломерате, мало изучено. Особенностью сверхпериодической организации минерального матрикса костной ткани является чередование НКГА-гидратный слой, отвечающее чередованию порядок-беспорядок, которое дополнительно усложняет исследование ее электронного строения.

В рассматриваемой модели иерархической организации 3D-CP структура является вышележащим иерархическим уровнем по отношению к трехмерной атомной структуре ГА – ее нижней ступени [1, 4]. Идеализированная морфология копланарного конгломерата (см. рис.) предполагает также, что его электронная структура плавно переходит в зонную структуру кристалла ГА, по мере того как толщина разделительного слоя уменьшается, и разделение между кристаллитами исчезает $d \rightarrow 0$. Мы пренебрегаем, что удаление гидратного слоя, например, при нагревании, должно приводить к появлению сетки дислокаций на границах НКГА. В рамках сделанных приближений рассмотрим влияние размеров НКГА и разделительного слоя на дисперсию электронных зон $E(k)$.

Для исследования этого влияния воспользуемся уравнением [16]:

$$e^{2iks_j} + 2 \operatorname{Re} \left(\frac{1}{T(E)} \right) e^{iks_j} + 1 = 0, \quad (1)$$

где T – амплитуда прохождения электроном с кинетической энергией E звена НКГА-разделительный слой; k – квазиимпульс электрона в 3D-CP.

Амплитуда T может быть найдена, используя метод фазовых функций [5, 10]. Для понимания взаимосвязи электронных свойств конгломерата и кристалла апатита используется концепция электронно-оптических свойств наноэлементов, которая делает более прозрачной эту взаимосвязь.

С целью упрощения анализа дисперсии $E(k)$ в 3D-CP мы пренебрегли эффектами размерного квантования в разделительном слое и представили амплитуду прохождения T сквозь

звено НКГА-гидратный слой как произведение амплитуд прохождения сквозь элементарную ячейку кристалла ГА ($T_{\text{эя}}$) и разделительный слой ($T_{\text{рс}}$). В этих приближениях анализ решений уравнения (1) позволяет выявить закономерности влияния сверхпериодичности на электронную структуру кристалла ГА. Представим разделительные слои как пустые промежутки. Тогда из уравнения (1) следует, что энергия валентных состояний, расположенных выше дна зоны проводимости, будет понижаться по мере увеличения ширины \tilde{d} . В результате этих изменений появится конгломерат-кристаллический сдвиг ΔE , величина которого зависит от энергии E_{cryst} электронного состояния относительно дна зоны проводимости в кристалле и от отношения $\tilde{d}/\langle L \rangle$, где $\langle L \rangle$ – средний размер НКГА в минеральном матриксе; а \tilde{d} – электронно-оптическая разность хода в разделительном слое,

$$\Delta E \approx E_{\text{cryst}} \frac{\tilde{d}}{\langle L \rangle}. \quad (2)$$

В приближении пустых разделительных слоев $\tilde{d} = d$, поэтому природу конгломерат-кристаллического сдвига можно пояснить следующим образом: введение разделительных слоев в кристалл ведет к увеличению эффективного объема, приходящегося на один атом в копланарном конгломерате. Это приводит к понижению энергии валентных состояний в конгломерате и их сдвигу по сравнению с энергией соответствующих зон в кристалле ГА. Зонная структура ГА в настоящее время изучена достаточно хорошо [26]. В отличие от изменений, обусловленных химическими процессами или несовершенством НКГА, сдвиг ΔE вызван появлением сверхпериодичности в минеральном матриксе и зависит от отношения линейных размеров наноэлементов и степени их упорядоченности в 3D-CP. В рамках сделанных упрощений конгломерат-кристалл сдвиг $\Delta E \rightarrow 0$ и электронная структура копланарного конгломерата совпадает с зонной структурой кристалла ГА при $d \rightarrow 0$.

Принимая во внимание толщину слоя и средние размеры НКГА в костной ткани, отношение

$$\frac{d}{\langle L \rangle} \text{ составляет } \approx 0,2. \text{ Учитывая результаты}$$

зонных расчетов кристалла ГА [18], согласно которым $E_{\text{cryst}} \approx 2$ эВ для 3d- и 3s-состояний катионов кальция и фосфора, оценим их низкоэнергетический конгломерат-кристаллический сдвиг как ≈ 0.4 эВ. Для незанятых d-состояния фосфора, расположенного внутри фосфатной группы, этот сдвиг ожидается большим ≈ 3 эВ,

поскольку $E_{cryst} \approx 15$ эВ. Итак, 3D-CP-модель предсказывает, что сверхпериодичность минерального матрикса костной ткани порождает низкоэнергетический сдвиг валентных состояний по сравнению с кристаллом ГА. Этот конгломерат-кристаллический сдвиг является, с одной стороны, квантовым эффектом, а, с другой стороны, результатом влияния иерархической организации скелета на электронные состояния ионов, образующих костную ткань. Известно, что размеры НКГА существенно зависят от развития тканевых структур. Так, данные атомной силовой микроскопии показывают, что НКГА в молодой постнатальной бычьей кости имеют средний размер $9 \times 6 \times 2$ нм и значительно короче и толще, чем измеренные тем же методом аналогичные образцы зрелой кости [28]. Хрупкие кости старых животных или животных с остеопорозом содержат относительно большие и однородные по размеру кристаллиты, в то время как более прочные молодые кости включают смесь недавно сформированных маленьких и созревших больших кристаллитов [27]. Следовательно, отношение $\tilde{d}/\langle L \rangle$ ожидается максимальным для молодых костей и уменьшается с возрастом, что позволяет нам ожидать максимальных различий энергий валентных состояний в молодых костях по сравнению с соответствующими энергиями в ГА и уменьшению этих различий в костях старых животных. Все вышесказанное о конгломерат-кристаллическом сдвиге будет справедливо, если НКГА заменить нанокристаллитами биоапатита.

Для экспериментальной проверки существования предсказанного сдвига валентных состояний в минеральном матриксе костной ткани в данной работе мы фокусируем наше внимание на рентгеновских $core \rightarrow valence$ переходах из внутренних электронных оболочек атомов, нечувствительных к наличию сверхпериодичности, в незанятые валентные состояния конгломерата НКГА, которые, напротив, наиболее чувствительны к ней. Эта особенность $core \rightarrow valence$ переходов делает их удобным инструментом для изучения локальных электронных свойств кристалла ГА и конгломерата НКГА. Сопоставляя энергии рентгеновских переходов в костной ткани и кристалле ГА, мы ожидаем увидеть низкоэнергетический конгломерат-кристаллический сдвиг, т.е. уменьшение измеренной энергии рентгеновского перехода в минеральном матриксе костной ткани по сравнению с энергией соответствующего перехода в кристалле ГА.

* Известно, что нагревание при 400°C [30] ведет к удалению межкристаллитной воды и, следовательно, к подавлению влияния сверхпериодичности на электронные переходы.

Экспериментальная проверка 3D-CP-модели. С целью экспериментальной проверки 3D-CP модели влияния сверхпериодичности копланарных объединений НКГА на энергетическое состояние отдельных ионов были проведены измерения ближней тонкой структуры рентгеновских спектров поглощения (БТС РСП) нативной кости и сопоставление полученных спектров с ранее изученной БТС РСП костной ткани, нагретой до температуры 400°C^* , а также препаратов, в состав которых входят ионы кальция, фосфора и кислорода: кристалл ГА, соли кальция (CaF_2 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaCO_3 , CaO) и солевые растворы. В отличие от костной ткани исследуемые препараты не образуют трехмерной CP.

Материал и методы

Образцы костной ткани. Образцы нативной кости представляли собой костные порошки, втертые в рифленую поверхность очищенных медных пластинок. Костный порошок получен из кортикального слоя средней трети бедренных, большеберцовых и плечевых костей трех белых беспородных крыс-самцов массой 180–220 г. Кортикальный слой был тщательно очищен от мягких тканей, промыт в физиологическом растворе, высушен фильтровальной бумагой, после чего растерт в фарфоровой ступке. Разложение костной ткани на отдельные фрагменты под воздействием рентгеновского излучения замечено не было. Измерения проводились многократно в различных точках образца, и изменений БТС РСП не обнаружено.

Исследование рентгеновских спектров поглощения. Рентгеновские спектры поглощения нативной кости измерены с использованием оборудования канала вывода и монохроматизации синхротронного излучения СИ D1011 электронного накопителя MAX II (исследование проведено в лаборатории MAX IV, Университет г. Лунда, Швеция). Измерения спектров поглощения выполнены в сверхвысоком вакууме $\sim 10^{-9}$ mbar в режиме регистрации полного электронного выхода. БТС РСП измерена с высоким энергетическим разрешением ≈ 50 мэВ для переходов из P2p-оболочки (энергия квантов излучения $h\nu \sim 140$ эВ), ≈ 100 мэВ для переходов из Ca2p-оболочки ($h\nu \sim 350$ эВ) и ≈ 200 мэВ для переходов из O1s-оболочки ($h\nu \sim 535$ эВ). Спектральное разрешение позволяет надежно зарегистрировать предсказанные величины конгломерат-кристаллических сдвигов. Энергии рентгеновских переходов были калиброваны

с использованием известных положений узких пиков, связанных с переходами $F1s \rightarrow t_{2g}$ (683,9 эВ) и $Ti2p_{3/2} \rightarrow t_{2g}$ (459,0 эВ) в кристалле K_2TiF_6 [29], а также $C1s \rightarrow LUMO$ (284,5 эВ) в твердофазном C_{60} [12].

В качестве маркера энергетического состояния ионов кальция в костной ткани выбрана энергия интенсивных рентгеновских $2p_{1/2,3/2} \rightarrow 3d$ переходов («белых линий»). Энергии этих переходов в нативной кости сопоставлены с представленными в литературе энергиями «белых линий» в кристаллах CaF_2 , $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCO_3$, CaO [26] (табл.). Внимание к «белым линиям» объясняется тем, что они являются доминирующими особенностями в рентгеновских $Ca2p$ -спектрах поглощения указанных соединений. Их обнаружение и интерпретация не требует сложных расчетов, которые могли бы служить источником дополнительных ошибок и затруднить проверку высказанной гипотезы о влиянии сверхпериодичности.

В качестве маркеров энергетического состояния ионов фосфора в анионе $[PO_4]^{3-}$ выбрана энергия рентгеновских $P2p_{3/2} \rightarrow 3s(a_1)$ и $P2p_{1/2,3/2} \rightarrow Ed(t_2)$ переходов. Энергии указанных переходов сопоставлены с энергиями соответствующих переходов в костной ткани нагретой до 400°C и кристаллов CaF_2 и $Ca_3(PO_4)_2$ [23]. Во всех перечисленных препаратах катион фосфора входит в состав тетраэдрического аниона PO_4 , электронное строение и БТС РСП которого изучены достаточно хорошо [9, 31]. Измеренные энергии сдвигов указанных $core \rightarrow valence$ пере-

ходов в нативной кости относительно соответствующих переходов в CaF_2 , реперных соединений и нагретой кости приведены в таблице.

Исследования БТС $O1s$ -спектров фотопоглощения нативной кости не позволяют выделить характерных $core \rightarrow valence$ переходов, которые могли бы быть сопоставлены с соответствующими переходами в CaF_2 . Это связано с тем, что БТС РСП вблизи $O1s$ -порога непрерывного поглощения костной ткани является суперпозицией переходов в НКГА и гидратных слоях. В данной работе в качестве маркера энергетического состояния кислорода выбран интенсивный рентгеновский переход (532,2 эВ) из $O1s$ -оболочки в нижнее незаполненное валентное состояние нативной кости. Этот переход может быть сопоставлен с А-полосой поглощения в спектрах водных растворах KOH и $NaOH$. Природа этой полосы связана с переходом электрона из $O1s$ -оболочки в нижнее свободное состояние иона гидроксид-группы внутри сольватной сферы $[OH^-(H_2O)_n]$ [11, 13]. В таблице приведены измеренные сдвиги А-полосы в костной ткани.

Результаты и обсуждение

Измерения БТС Ca и $P2p$ -спектров поглощения нативной кости показали отчетливые «белые линии», отражающие $2p_{1/2,3/2} \rightarrow 3d$ переходы, а также полосы поглощения, характерные для электронных переходов из $P2p$ -оболочки в квазимолекулярные состояния аниона $(PO_4)^{3-}$. Анализ энергетических сдвигов указанных рентгеновских переходов в костной

Таблица/Table

Сдвиги «белых линий» в $CaL_{2,3}(2p_{1/2,3/2})$ -, полос поглощения в $PL_{2,3}(2p_{1/2,3/2})$ - и А-полосы в $OK(1s)$ - спектрах поглощения различных соединений
Shift of white lines in $CaL_{2,3}(2p_{1/2,3/2})$ -, absorption bands in $PL_{2,3}(2p_{1/2,3/2})$ - and A-band in $OK(1s)$ - absorption spectra of various compounds

Спектр поглощения Absorption spectra	$CaF_2 \cdot$	$Ca_3(PO_4)_2^*$	$CaCO_3^*$	CaO^*	Ca^*	Нативная кость* Native bone	Кость, 400°C* Bone, 400°C	Р-р KOH ($NaOH$)* Solution KOH ($NaOH$)
$CaL_3(2p_{3/2})$	-0.4	0	0	0,1	0	≈1	≈0	×
$CaL_2(2p_{1/2})$	-0.4	0	0	0,1	0	≈1	≈0	×
$PL_3(2p_{3/2})$	×	0	×	×	0	≈1,5	≈0,2	×
$PL_{2,3}(2p_{1/2,3/2})$	×	0	×	×	0	≈3,1	≈0,1	0
$OK(1s)$	×	×	×	×	×	≈0,3(0,6)	×	0

За нуль отсчета взяты энергии соответствующих переходов в реперных соединениях: Ca (для катионов Ca и P) и водные растворы KOH и $NaOH$ для аниона кислорода/The energies of corresponding transitions in the reference compounds: Na (for cations Ca and P) and KOH ($NaOH$) in aqua solutions for oxygen anion, are taken as zero.

Величины сдвигов даны в эВ/ Shift values are given in eV;

* – результаты данной работы/outcomes of the present study;

× – результаты работы [23]/outcomes of publication [23];

· – результаты работы [20]/outcomes of publication [20];

+ – результаты работ [11, 13]/outcomes of publications [11, 13].

ткани и исследуемых препаратах, приведенных в таблице, подтверждает высказанное нами предположение о влиянии сверхпериодичности на энергии рентгеновских переходов в ионах кальция и фосфора.

В соответствии с 3D-CP-моделью, «белые линии» в $\text{Ca}2p$ -спектрах нативной кости демонстрируют отчетливый сдвиг ~ 1 эВ в сторону меньших энергий по отношению к энергии «белых линий» в ГА и других соединениях кальция (табл.). В таблице приведены величины сдвигов «белых линий» в $\text{Ca}2p$ -спектрах поглощения кости и ряда соединений относительно их энергии в минерале ГА. Для сравнения отметим, что сдвиги «белых линий» в кислородсодержащих соединениях кальция (CaO , CaCO_3 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) относительно минерала ГА практически отсутствуют. Противоположный сдвиг в кристалле CaF_2 связан с увеличением положительного заряда на катионе. Дополнительным подтверждением природы сдвига служит его исчезновение в спектрах костных тканей, прогретых до 400°C , то есть в минеральных структурах из которых удален гидратный слой (межкристаллитная вода).

Рентгеновские $\text{P}2p_{3/2} \rightarrow 3s(a_1)$ и $\text{P}2p_{1/2,3/2} \rightarrow \text{Ed}(t_2)$ переходы демонстрируют аналогичное поведение. Из таблицы видно, что энергии указанных переходов существенно сдвинуты в сторону меньших энергий по сравнению с энергиями соответствующих переходов в ГА и $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, в которых они практически идентичны. Дополнительным подтверждением природы сдвига являются: 1) заметное увеличение сдвига $\text{P}2p_{1/2,3/2} \rightarrow \text{Ed}(t_2)$ перехода, предсказанное выше, как результат увеличения энергии d -состояний фосфора в кристалле ГА относительно дна зоны проводимости; 2) заметное уменьшение сдвигов $\text{P}2p_{3/2} \rightarrow 3s(a_1)$ и $\text{P}2p_{1/2,3/2} \rightarrow \text{Ed}(t_2)$ переходов в нагретой кости. Обнаруженные сдвиги, их величина и направление подтверждают гипотезу о влиянии иерархической организации костной ткани на энергетическое состояние ионов в минеральном матриксе и позволяют их рассматривать как предсказанные конгломерат-кристаллические сдвиги.

Исследования БТС $\text{O}1s$ -спектров поглощения костной ткани показывают ее существенное отличие от соответствующих спектров ГА и воды. Так, наиболее интенсивная полоса А в БТС $\text{O}1s$ -спектров нативной костной ткани, наблюдаемая при энергии 532,2 эВ, отсутствует в спектрах поглощения последних. Исследования фундаментальных свойств водных растворов свидетельствуют, что А-полоса играет важную роль для диагностики их электронного строения [15, 25]. Появление этой

полосы рассматривается нами как указание на существование межкристаллитной воды в костной ткани. Из таблицы видно, что энергия А-полосы в спектрах костной ткани сдвинута в сторону меньших энергий по сравнению со спектрами водных растворов NaOH и KOH . Соответствующие сдвиги, найденные нами равными, соответственно, 0,3 и 0,6 эВ, могут быть объяснены влиянием сверхпериодичности на межкристаллитную воду. Дополнительный довод в пользу такого объяснения дает сравнение БТС спектров поглощения вблизи ОК-края костной ткани, полученных после ее высушивания [23]. Так, проведенный нами анализ БТС РСП нативной и высушенной костной ткани показывает, что относительная интенсивность полосы поглощения А, наблюдаемой при энергии 532,2 эВ в спектрах нативной кости, уменьшается при удалении воды, а ее энергетическое положение смещается в сторону больших энергий.

Проведенные исследования БТС РСП вблизи Ca и $\text{P}2p$ - и $\text{O}1s$ -порогов ионизации нативной костной ткани подтвердили появление низкоэнергетических конгломерат-кристаллических сдвигов рентгеновских переходов, предсказанных в рамках 3D-CP-модели.

Заключение

Впервые разработана физико-математическая модель, учитывающая пространственную и иерархическую структурную организацию минерального матрикса скелета. Эта модель позволила предсказать, а экспериментальная проверка подтвердить низкоэнергетический сдвиг характеристических *core* \rightarrow *valence* переходов в Ca и $\text{P}2p$ -, и $\text{O}1s$ -спектрах поглощения нативной кости. То есть 3D-CP-модель описания электронной структуры костной ткани позволяет связать природу сдвига с явлением сверхпериодичности в копланарных конгломератах НКГА в костных тканях. Предсказанное влияние иерархической организации на электронные состояния ионов играет важную роль в управлении процессами ионного обмена в костной ткани. Это позволяет использовать данную модель для дальнейшего изучения взаимосвязи иерархической организации костной ткани с электронным состоянием ионов в минеральном матриксе и построения квантово-механической *in vivo* модели костной ткани.

В результате проведенного теоретико-экспериментального исследования выявлен новый феномен, а именно, влияние сверхпериодичности копланарных объединений НКГА на энергетическое состояние отдельных ионов. Выявленный эффект может служить основой

при разработке новых методов диагностики состояния костной ткани с использованием ультрамягкой рентгеновской спектроскопии, а также визуализации изменений локальной электронной структуры костной ткани посредством регистрации конгломерат-кристаллических сдвигов рентгеновских переходов.

Исследование выполнено при поддержке гранта СПбГУ № 11.38.261.2014 и гранта РФФИ № 15-02-06369.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Аболин А.Б., Щербак И.Г. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования. *Морфология*. 2005;127 (2):78-82.
2. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Шубняков И.И. Наноразмерный механизм жесткости и прочности кости. *Травматология и ортопедия России*. 2008; 2(48):77-83.
3. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Паршин Л.А., Мельников Б.Е., Плиев Д.Г. Иерархия спиральной организации структур скелета. Взаимосвязь строения и функции. *Морфология*. 2010; 134 (6):69-75.
4. Аврунин А.С., Денисов-Никольский Ю.И., Докторов А.А., Кривосенко Ю.А., Самойленко Д.О., Павлычев А.А., Шубняков И.И. Влияние воды, различных включений и замещений на физико-химические свойства биоапатита и механические свойства минерализованных тканей. *Травматология и ортопедия России*. 2015; (3):37-50.
5. Бабилов В.В. Метод фазовых функций в квантовой механике, М.: Наука; 1976. 287 с.
6. Денисов-Никольский Ю.И., Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Матвейчук И.В. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеопатологии. М., Новости, 2005. 336 с.
7. Жилкин Б.А., Денисов-Никольский Ю.И., Докторов А.А. Особенности строения пластинчатой кости позвонков человека при возрастной инволюции и остеопорозе. *Успехи современной биологии*, 2003;123(6): 590-598.
8. Келдыш Л.В., Свойства полупроводниковых сверхрешеток. *ФТТ*. 1962;4(8):2265-2267.
9. Павлычев А.А., Виноградов А.С., Зимкина Т.М., Онопко Д.Е., Титов С.А. Структура рентгеновских спектров поглощения тетраэдрических молекул. SiLi,III и FK-спектры молекулы SiF₄. *Опт. спектроскопия*. 1982; 52(3):506-509.
10. Павлычев А.А., Виноградов А.С., Степанов А.П., Шулаков А.С. Динамические эффекты формирования локализованных состояний в ультрамягкой рентгеновской области спектра. *Опт. спектроскопия*. 1993; 75(3):554-578.
11. Aziz E.F., Ottosson N., Faubel M., Hertel I.V., Winter B. Interaction between liquid water and hydroxide revealed by core-hole de-excitation. *Nature*. 2008; 455:89-91.
12. Brühwiler P.A., Maxwell A.J., Nilsson A., Whetten R.L., Märtnensson N. Resonant photoemission of solid C60. *Chem Phys Lett*. 1992;193:311-316.
13. Cappa C.D., Smith J.D., Messer B.M., Cohen R.C., Saykally R.J. Effect of cations on the hydrogen bond network of liquid water: new results from X-ray absorption spectroscopy of liquid microjets. *J Phys Chem B*. 2006; 110:5301-5309.
14. Fantner G.E., Hassenkam T., Kindt J.H., Weaver J.C., Birkedal H., Pechenik L., Cutroni J.A., Cidade G.A.G., Stucky G.D., Morse D.E., Hansma P.K. Sacrificial bonds and hidden length dissipate energy as mineralized fibrils separate during bone fracture. *Nature materials*. 2005; 41(8):612-616.
15. Headrick J.M., Diken E.G., Walters R.S., Hammer N.I., Christie R.A., Cui J., Mishakin E.M., Duncan M.A., Johnson M.A., Jordan K.D. Spectral signatures of hydrated proton vibrations in water clusters. *Science*. 2005; 308: 1765-1769.
16. Heine V. Solid State Physics. *Adv Res Appl*. 1970;24:1-36.
17. Loong C.-K., Rey C., Kuhn L.T., Combes C., Wu Y., Chen S.-H., Glimch M.J. Evidence of hydroxyl-ion deficiency in bone apatites: an inelastic neutron-scattering study. *Bone*. 2000;26(6):599-602.
18. Matsunaga K., Kuwabara A. First-principles study of vacancy formation in hydroxyapatite. *Phys Rev B*. 2007; 75:014102.
19. Movasaghi Z., Rehman S., Rehman I. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues. *Applied Spectroscopy Rev*. 2008; 43(2):134-179.
20. Naftela S.J., Sham T.K., Yiu Y.M., Yates B.W. J. Calcium L-edge XANES of some calcium compounds. *Synchrotron Rad*. 2001;8(2):255-257.
21. Olszta M.J., Odom D.J., Douglas E.P., Gower L.B. A new paradigm for biomineral formation: mineralization via an amorphous liquid-phase precursor. *Connective Tissue Res*. 2003; 44 (Suppl. 1):326-334.
22. Pasteris J.D., Yoder C.H., Wopenka B. Molecular water in nominally unhydrated carbonated hydroxylapatite: The key to a better understanding of bone mineral. *Am Mineralogist*. 2014;99:16-27.
23. Rajendran J., Gialanella S., Aswath P. B XANES analysis of dried and calcined bones. *Materials Science and Engineering C*. 2013;33(7):3968-3979.
24. Rey C., Miquel J.L., Facchini L., Legrand A.P., Glimcher M.J. Hydroxyl groups in bone mineral. *Bone*. 1995; 16(5):583-586.
25. Robertson W.H., Diken E.G., Price E.A., Shin J.W., Johnson M.A. Spectroscopic determination of the OH-solvation shell in the OH-(H₂O)_n clusters. *Science*. 2003; 299:1367-1372.
26. Rulis P., Ouyang L., Ching W.Y. Electronic structure and bonding in calcium apatite crystals: Hydroxyapatite, fluorapatite, chlorapatite, and bromapatite. *Physical Rev B*. 2004;70,155104-1-7.
27. Taylor A.J., Rendina E., Smith B.J., Zhou D.H. Analyses of mineral specific surface area and hydroxyl substitution for intact bone. *Chem Phys Letters*. 2013;588:124-130.
28. Tong W., Glimcher M.J., Katz J.L., Kuhn L., Eppell S.J. Size and shape of mineralites in young bovine bone measured by atomic force microscopy. *Calcif Tissue Int*. 2003;72(5):592-598.
29. Vinogradov A.S., Fedoseenko S.I., Krasnikov S.A., Preobrajenski A.B., Sivkov V.N., Vyalikh D.V., Molodtsov S.L., Adamchuk V.K., Laubschat C., Kaindl G. Kow-lying unoccupied electronic states in 3d transition-metals fluorides probed by NEXAFS at the F1s threshold. *Phys Rev B*. 2005; 71:045124.
30. Wopenka B., Pasteris J.D. A mineralogical perspective on the apatite in bone. *Materials Science and Engineering C*. 2005;25(2):131-143.
31. Yin Z., Kasrai M., Banckroft G.M., Tan K.H., Feng X. X-ray-absorption spectroscopic studies of sodium polyphosphate glasses. *Phys Rev B*. 1995;51:742-750.

References

- Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Abolin A.B., Shcherbak I.G. [Levels of bone mineral matrix organization and mechanisms determining parameters its formation]. *Morfologiya* [Morphology]. 2005; 127(2):78-82 (in Russ.).
- Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Parshin L.K., Shubnyakov I.I. [Nano-level mechanism of bone stiffness and strength]. *Traumatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2008;48(2):77-83 (in Russ.).
- Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Parshin L.A., Melnikov B.E., Plied D.G. [Hierarchy of spiral organization of skeleton structures. Interrelationship between structure and function]. *Morfologiya* [Morphology]. 2010;134(6):69-75 (in Russ.).
- Avrunin A.S., Denisov-Nikolskiy Yu.I., Doktorov A.A., Krivosenko Yu.A., Samoilenko D.O., Pavlychev A.A., Shubnyakov I.I. [The effect of water, various incorporations and substitutions on the physical and chemical properties of bioapatite and mechanical properties bone tissue]. *Traumatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics of Russia] 2015; (3):37-50 (in Russ.).
- Babikov V.V. Metod fazovykh funktsiy v kvantovoy mekhanike [Phase method in quantum mechanics]. M.: Nauka; 1976. 287 p. (in Russ.).
- Denisov-Nikolskiy Yu.I., Mironov S.P., Omelyanenko N.P., Matveichuk I.V. Aktual'nyye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy osteoartrologii [Actual problems of theoretical and clinical osteoarthology]. M.: Novosti, 2005. 336 p. (in Russ.).
- Zhilkin B.A., Denisov-Nikol'skiy Yu.I., Doktorov A.A. [The structural features of lamellar bone human vertebra at age involution and osteoporosis]. *Uspekhi sovremennoy biologii* [Successes of Modern Biology], 2003;123(6): 590-598 (in Russ.). (in Russ.).
- Keldysh L.V. [Properties of semiconductor superlattices]. *FTT*. 1962;4(8):2265-2267. (in Russ.).
- Pavlychev A.A., Vinogradov A.S., Zimkina T.M., Onopko D.E., Titov C.A. [Structure of X-ray absorption spectra of tetrahedral molecules. SiLII,III and FK-spectra of the molecule SiF₄]. *Optika i spektroskopiya* [Optics and Spectroscopy]. 1982;52(3)506-509 (in Russ.).
- Pavlychev A.A., Vinogradov A.S., Stepanov A.P., Shulakov A.S. [Dynamic effects of forming localized electronic states in the ultrasoft x-ray region]. *Optics and Spectroscopy*. 1993; 75(3):327-341 (in Russ.).
- Aziz EF, Ottosson N, Faubel M, Hertel IV, Winter B. Interaction between liquid water and hydroxide revealed by core-hole de-excitation. *Nature*. 2008; 455:89-91.
- Brühwiler PA, Maxwell AJ, Nilsson A, Whetten RL, Mårtensson N. Resonant photoemission of solid C60. *Chem Phys Lett*. 1992;193:311-316.
- Cappa CD, Smith JD, Messer BM, Cohen RC, Saykally RJ. Effect of cations on the hydrogen bond network of liquid water: new results from X-ray absorption spectroscopy of liquid microjets. *J Phys Chem B*. 2006; 110:5301-5309.
- Fantner GE, Hassenkam T, Kindt JH, Weaver JC, Birkedal H, Pechenik L, Cutroni JA, Cidade GAG, Stucky GD, Morse DE, Hansma PK. Sacrificial bonds and hidden length dissipate energy as mineralized fibrils separate during bone fracture. *Nature materials*. 2005; 41(8):612-616.
- Headrick JM, Diken EG, Walters RS, Hammer NI, Christie RA, Cui J, Mishakin EM, Duncan MA, Johnson MA, Jordan KD. Spectral signatures of hydrated proton vibrations in water clusters. *Science*. 2005;308:1765-1769.
- Heine V. Solid State Physics. *Adv Res Appl*. 1970;24:1-36.
- Loong C.-K., Rey C., Kuhn L.T., Combes C., Wu Y., Chen S.-H., Glimch M.J. Evidence of hydroxyl-ion deficiency in bone apatites: an inelastic neutron-scattering study. *Bone*. 2000;26(6):599-602.
- Matsunaga K, Kuwabara A. First-principles study of vacancy formation in hydroxyapatite. *Phys Rev B*. 2007; 75:014102.
- Movasaghi Z, Rehman S, Rehman I. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues. *Applied Spectroscopy Rev*. 2008; 43(2):134-179.
- Naftela SJ, Sham TK, Yiu YM, Yates BW. J. Calcium L-edge XANES of some calcium compounds. *Synchrotron Rad*. 2001;8(2):255-257.
- Olszta MJ, Odom DJ, Douglas EP, Gower LB. A new paradigm for biomineral formation: mineralization via an amorphous liquid-phase precursor. *Connective Tissue Res*. 2003; 44 (Suppl. 1):326-334.
- Pasteris JD, Yoder H, Wopenka B. Molecular water in nominally unhydrated carbonated hydroxylapatite: The key to a better understanding of bone mineral. *Am Mineralogist*. 2014;99:16-27.
- Rajendran J, Gialanella S, Aswath PB. XANES analysis of dried and calcined bones. *Materials Science and Engineering C*. 2013;33(7):3968-3979.
- Rey C, Miquel JL, Facchini L, Legrand AP, Glimcher MJ. Hydroxyl groups in bone mineral. *Bone*. 1995; 16(5):583-586.
- Robertson WH, Diken EG, Price EA, Shin JW, Johnson MA. Spectroscopic determination of the OH-solvation shell in the OH-(H₂O)_n clusters. *Science*. 2003; 299:1367-1372.
- Rulis P, Ouyang L, Ching WY. Electronic structure and bonding in calcium apatite crystals: Hydroxyapatite, fluorapatite, chlorapatite, and bromapatite. *Physical Rev B*. 2004;70, 155104-1-7.
- Taylor AJ, Rendina E, Smith BJ, Zhou DH. Analyses of mineral specific surface area and hydroxyl substitution for intact bone. *Chem Phys Letters*. 2013;588: 124-130.
- Tong W, Glimcher MJ, Katz JL, Kuhn L, Eppell SJ. Size and shape of mineralites in young bovine bone measured by atomic force microscopy. *Calcif Tissue Int*. 2003;72(5):592-598.
- Vinogradov AS, Fedoseenko SI, Krasnikov SA, Preobrajenski AB, Sivkov VN, Vyalikh DV, Molodtsov SL, Adamchuk VK, Laubschat C, Kaindl G. Kow-lying unoccupied electronic states in 3d transition-metals fluorides probed by NEXAFS at the F1s threshold. *Phys Rev B*. 2005; 71:045124.
- Wopenka B, Pasteris JD. A mineralogical perspective on the apatite in bone. *Materials Science and Engineering C*. 2005;25(2):131-143.
- Yin Z, Kasrai M, Banckroft GM, Tan KH, Feng X. X-ray-absorption spectroscopic studies of sodium polyphosphate glasses. *Phys Rev B*. 1995;51:742-750.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аврунин Александр Самуэлевич – д-р мед. наук старший научный сотрудник ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России

Павлычев Андрей Алексеевич – д-р физ.-мат. наук, профессор кафедры электроники твердого тела физического факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Докторов Александр Альбертович – д-р мед. наук, профессор заведующий отделом морфологии ФГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» ФАНО России

Виноградов Александр Степанович – д-р физ.-мат. наук, профессор кафедры электроники твердого тела физического факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Самойленко Дмитрий Олегович – студент физического факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Сvirский Глеб Ильич – студент физического факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Alexandr S. Avrunin – Dr. Sci. (Med) Senior Researcher of the Scientific Department of the Diagnosis and Treatment of Musculoskeletal System Diseases and Injuries, Vreden Russian Research Institute the Traumatology and Orthopedics

Andrey A. Pavlychev – Dr. Sci. (Phys.-Math) Professor, Solid State Electronics Department, Faculty of Physics, Saint-Petersburg State University

Alexandr A. Doctorov – Dr. Sci. (Med) Professor the Head of Morphology Department of All-Russian Research Institute of Medical and Aromatic Plant

Alexander S. Vinogradov – Dr. Sci. (Phys.-Math) Professor, Solid State Electronics Department, Faculty of Physics, Saint-Petersburg State University

Dmitry O. Samoylenko – Master Student, Faculty of Physics, Saint-Petersburg State University

Gleb I. Svirsky – Master Student, Faculty of Physics, Saint-Petersburg State University

ВРЕДЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

Дата проведения: 21–23 сентября 2017 года

Место проведения конференции:

Санкт-Петербург, Московский пр., 97А, отель «Холидей ИНН Московские Ворота» (ст. метро «Московские Ворота»)

Организатор конференции:

ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Предварительная программа:

- Органосохраняющая хирургия тазобедренного сустава
- Первичное и ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава
- Первичное и ревизионное эндопротезирование коленного сустава
- Хирургия плечевого сустава
- Хирургия голеностопного сустава
- Актуальные вопросы костной онкологии

По вопросам научной программы обращаться в научную часть института:

Шубняков Игорь Иванович, e-mail: shubnyakov@mail.ru

Денисов Алексей Олегович, e-mail: med-03@yandex.ru, +7(965) 073-38-81

Вишнева Марина Геннадьевна

(812) 670-89-05

Сервис-партнер:

Маничев Андрей Леонидович

+7 (812) 3863831, e-mail: info@altaastra.com