

**На правах рукописи**

**ПАРАМОНОВА Екатерина Владимировна**

**МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ПОЛЯРИЗАЦИИ  
ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ**

**Специальность 03.00.02 – Биофизика**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук**

**Москва, 2008**

Работа выполнена в Институте математических проблем биологии Российской Академии Наук.

**Научный руководитель:** доктор физико-математических наук,  
ведущий научный сотрудник  
Быстров Владимир Сергеевич

**Официальные оппоненты:** доктор физико-математических наук,  
профессор  
Караваев Владимир Александрович

доктор химических наук,  
профессор  
Комиссаров Геннадий Германович

**Ведущая организация:** Институт биофизики клетки РАН

Защита диссертации состоится “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2008 г. в \_\_\_ часов  
на заседании Диссертационного Совета Д 501.002.11 при Московском  
государственном университете им. М.В. Ломоносова  
по адресу: Москва, Ленинские горы, МГУ им. М.В. Ломоносова,  
физический факультет, аудитория \_\_\_\_\_.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке физического  
факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2008 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д 501.002.11

Доктор физико-математических наук

Г.Б. Хомутов

## **Общая характеристика работы**

Объектом исследования был выбран фосфат кальция - гидроксилapatит, на протяжении последних трёх десятилетий выдвигаемый на первый план в качестве заменителя кости. Характерной особенностью его структуры является существование цепочек диполей  $\text{OH}^-$  в колоннообразных каналах, образованных атомами кальция и группами  $\text{PO}_4^{3-}$ . Перенос протонов в такой структуре обеспечивает поляризацию гидроксилapatита, что, в свою очередь, усиливает эффективность нарастания костной ткани на его поверхности. В настоящее время активно развиваются исследования по переносу протонов в различных биологических, физических и композитных системах. Транспорт протонов по системе водородных связей играет важнейшую роль как в биологических системах, так и в различных твёрдотельных структурах. При этом детально механизм переноса протона по каналам апатитной структуры ещё до конца не ясен. Выяснение условий, необходимых для протонного транспорта в таком канале, позволит не только понять механизмы переноса заряда в структуре минеральной составляющей костной ткани позвоночных, но и даст новый толчок в развитии нанотехнологий, биомедицины и имплантантологии.

## **Актуальность темы**

Широкие перспективы в области разработки биоматериалов связаны с внедрением биокерамики. Особый интерес представляют исследования, относящиеся к “регенерационному” подходу, при котором упор делается не на замещение костного дефекта постоянным имплантатом с подходящими механическими характеристиками, а на быструю биодеградацию материала имплантата и последующую замену его костной тканью.

Гидроксилapatит ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ ), соответствует по структуре и составу минеральному компоненту кости и широко используется в хирургии и в стоматологии для покрытия внутрикостной части имплантатов, заполнения дефектов кости. К тому же, он является идеальным типом имплантанта – со

временем такой протез рассасывается при этом часть апатита идет на формирование новой собственной костной ткани.

Способность гидроксилapatита стимулировать адгезию клеток костной ткани на поверхность улучшается при поляризации образца. Поляризация поверхности апатита связана с переносом протонов по цепочкам гидроксил – ионов в каналах, являющихся наиболее важной особенностью его структуры. Таким образом, любая информация, которую можно получить об условиях в каналах, будет полезной для понимания переноса заряда вдоль канала. Такую информацию можно получить с помощью методов компьютерной химии. Так, на поверхность потенциальной энергии протона в канале влияют фосфатные группы (более того, один из возможных механизмов переноса протона заключается в его прохождении через эту группу), а также примеси, например, фтора.

В данной работе исследовались механизмы поляризации фосфатов кальция – гидроксилapatита и апатита с примесью фтора, определялись величины энергетических барьеров и возможные пути переноса протона по каналам апатитной структуры.

### **Цель работы**

Выяснение физико-химических механизмов поляризации фосфатов кальция (гидроксилapatита), в том числе, посредством переноса протонов в его структуре, исследование влияния на процесс поляризации различных факторов (таких, как примеси в структуре и электрическое поле) является основной целью данной работы.

### **Задачи работы.**

- анализ комплексов программ для решения поставленной задачи;
- анализ квантово-химических методов, которые обеспечивали бы наиболее корректное решение поставленной задачи;
- анализ и построение оригинальной модели структуры фосфата кальция – гидроксилapatита;

- установление на основе проведенных расчетов наиболее вероятных механизмов поляризации гидроксилapatита;
- анализ на основе проведенных расчетов влияния физиологически наиболее значимой примеси в структуре апатита, а именно замены кислорода во внутриканальной цепочке на фтор на энергетические барьеры в канале апатитной структуры;
- анализ влияния электрического поля на профили потенциальной энергии в канале.

### **Методы исследования**

В работе применялись программные комплексы *HyperChem*, *Gaussian 98*. Для визуализации использовались *Facio*, *Gabedit*, *MolView*.

### **Научная новизна работы**

Впервые квантово-химическими методами рассчитаны условия в оригинальной модели канала чистого гидроксилapatита, и в случае замещения гидроксильной группы ионом фтора. Получены величины энергетических барьеров в разных кристаллографических фазах апатита для:

- переноса протона вдоль цепочки в канале гидроксилapatита;
- переноса протона с участием атома кислорода из фосфатной группы;
- переноса протона вдоль внутриканальной цепочки и с участием кислорода из фосфатной группы для случая примеси фтора в цепочке ОН.

Впервые проведена серия расчетов, учитывающих влияние электрического поля на перенос протона в такой системе. Полученные величины энергетических барьеров в случае наложения внешнего электрического поля хорошо согласуются с наблюдаемым в эксперименте длительным сохранением поляризационного заряда.

В ходе выполнения работ впервые установлен важный размерный эффект: при уменьшении размеров кластера гидроксилapatита увеличивается его дипольный момент и поляризация; кроме того, дипольный момент также увеличивается при захвате оборванными связями протонов. Однако, здесь обратный эффект – большой кластер при насыщении оборванных связей  $H^+$  поляризуется сильнее, что очень важно для практического применения. Полученные значения работы выхода хорошо согласуются с данными, полученными в результате экспериментов партнеров по проекту Европейского содружества NMP3-CT-2003- 504937 (PERCERAMICS), в рамках которого проводилось данное исследование. В результате нашего численного эксперимента показано также, что возникновение заряда на поверхности малых (нано) кластеров гидроксилapatита обусловлено в первую очередь разупорядочением поверхности.

### **Научно-практическое значение работы**

Результаты работы были использованы при выполнении работ по проекту Европейского содружества NMP3-CT-2003- 504937 (PERCERAMICS), в рамках которого проводилось данное исследование. Представленные в диссертации данные необходимы для анализа экспериментальных данных при разработке биоимплантантов на основе фосфатов кальция и способствуют более глубокому пониманию механизмов поляризации в структуре апатита. Также полученные результаты нашли применение при разработке технологии изготовления материалов для имплантантов с требуемыми физическими и химическими свойствами.

### **Личный вклад автора**

Автором выполнены все расчеты и получены основные результаты диссертации. Автор активно участвовал в обсуждении полученных результатов и их интерпретации на всех этапах исследования.

### **Апробация работы и публикации**

Основные результаты диссертации были представлены на следующих конференциях:

8-ая международная Пушинская конференция молодых ученых «Биология – наука 21-го века», 17-21 мая 2004 г., Пушино; XV Всероссийская конференция «Теоретические основы и конструирование численных алгоритмов для решения задач математической физики с приложением к многопроцессорным системам», посвященная памяти К.И.Бабенко. Сентябрь 2004, Дюрсо; The 3<sup>rd</sup> Symposium “Micro- and Nanostructures of Biological Systems”, June, 2004, Halle (Saale), Germany; 49<sup>th</sup> Annual Meeting of Biophysical Society, February 12-16, 2005; “MATERIALS 2005”. XII Portuguese Materials Society Meeting March 20<sup>th</sup> –23<sup>rd</sup>; III International Materials Symposium. March 20<sup>th</sup> – 23<sup>rd</sup> Aveiro, Portugal, 2005; 19<sup>th</sup> European Conference on Biomaterials, Sorrento, Italy, 11-15 September 2005; 10-я Пушинская школа-конференция молодых учёных, 17-21 апреля 2006г., Пушино; Int. Congress of Biomechanics, Munchen, Germany, July 2006; Int. Congress of Biomed. Physics Seul, Koreya, August 2006; 1th Int. Conference on Mathematical Biology and Bioinformatics, Pushchino, Russia, October 2006; 3<sup>rd</sup> Baltic conference of silicate materials, 24-25 May, 2007, Riga, Latvia; ISIF 2007 May 8-11, 2007, Bordeaux, France; First SMARTER Crystallography, 6 - 7 September 2007, University of Aveiro, Portugal, September 2007; September 2007, Bled, Sloveniya; 11-я международная школа Пушинская конференция молодых ученых «Биология – наука 21-го века», 29 октября – 2 ноября 2007, Пушино.

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ.

Диссертация состоит из 5 глав, изложена на 103 листах, содержит 7 таблиц и 21 иллюстрацию.

## 2. Содержание диссертации

### **Введение.**

Обоснована актуальность темы, сформулирована цель и основные задачи работы, охарактеризована важность полученных результатов.

### **Первая глава.**

Первая глава представляет собой обзор литературных данных. В ней рассматриваются и анализируются структурные особенности фосфата кальция – апатита.

Проводится подробный анализ имеющихся

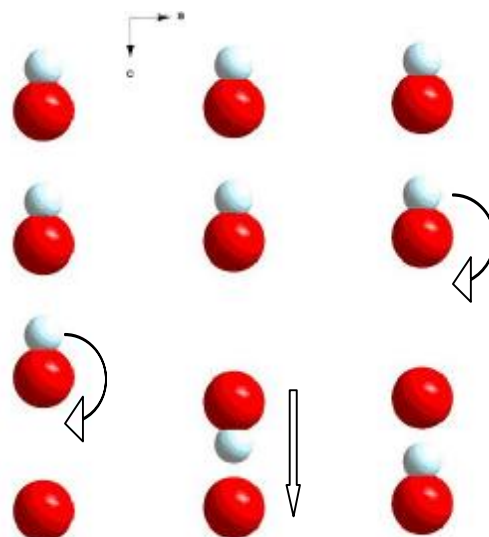


Рис.1. Перенос протона по цепочке ОН. Первый шаг – поворот протона вокруг иона  $O^{2-}$ , затем протон перемещается к соседней протонной вакансии.

литературных данных по структуре апатита, его возможным фазам – моноклинной и гексагональной, условиям перехода между ними и влиянию примесей на свойства гидроксилapatита. Доказывается необходимость получения информации о механизмах поляризации гидроксилapatита, в первую очередь, об условиях в канале апатитной структуры, влияющих на перенос протона. Приводятся известные экспериментальные данные по накоплению большого (до  $1.2 \text{ мКсм}^{-2}$ ) поверхностного заряда, сохраняющегося в течение необходимого для медицинского использования времени – больше полутора месяцев. Приводится предполагаемый механизм переноса протона по цепочке  $\text{OH}^-$  в канале.

Перенос протонов на большие расстояния вдоль  $\text{OH}^-$  цепочек в апатитной структуре требует: 1) протонного обмена между двумя соседними  $\text{OH} \cdots \text{OH}^-$  и/или  $\text{F}^-$  ионами, и 2) переориентации отдельных  $\text{OH}^-$  ( $\text{FH}^-$ ) диполей (Рисунок 1). Вероятно, что при переходе от одного  $\text{OH}^-$  к другому протоны «проходят» через  $\text{PO}_4^{3-}$  ионы, образующие канал.

Обосновывается необходимость компьютерных расчетов барьеров на возможных путях переноса протона.

## **Вторая глава**

### *Методы компьютерного моделирования*

Во второй главе дается описание современных методов, используемых в компьютерной химии, включая методы молекулярной механики и квантово-химические методы расчета равновесной геометрии различных молекул.

Проводится обзор основных методик, применяющихся для решения научных задач по изучению строения вещества, исследованию биологических систем, свойства которых связаны с их атомным и электронным строением, и динамических свойств атомов и ионов в различных кристаллических и молекулярных структурах.

Рассматриваются общие подходы к изучению электронной структуры молекул на основе приближенных методов решения уравнения Шредингера. Проводится сравнение методов, обосновывается выбор методов исследования.



## **Третья глава**

### *Модели структуры апатита. Размерный эффект.*

Третья глава посвящена описанию моделей гидроксилapatита нано размеров, построенных на основе экспериментальных данных. Представлены методы их получения, использованные при этом программные средства. Обоснован выбор методов исследования. Оптимизация геометрии моделей проводилась методом молекулярной механики ММ+ с помощью программы HyperChem. Полученные в третьей главе структуры использовались в качестве стартовых геометрий в расчетах по определению возможности переноса протона по каналам апатитной структуры (Глава IV).

В процессе построения адекватных моделей структуры установлен размерный эффект, вызванный сильным разупорядочением поверхности частиц меньших размеров. Проведено сравнение полученных дипольных моментов и поляризации для «большого» (5x5x3 эл. яч.) и «малого» (содержащего всего два канала) кластеров. Установлено, что с уменьшением размера кластера растет его дипольный момент – этот размерный эффект подтвержден экспериментально группой – партнером по выполнению проекта Европейского содружества NMP3-CT-2003- 504937 (PERCERAMICS). Показано, что для кластеров гидроксилapatита малого размера поляризация вызвана большим разупорядочением поверхности.

В третьей главе также проводится качественное исследование взаимодействия апатита и титановой подложки – распространенного на сегодняшний день типа имплантанта. Показано изменение направления дипольного момента такой системы по сравнению с направлением дипольного момента кластера гидроксилapatита. Сделано предположение о связи данного эффекта с необходимостью операций по замене таких имплантатов – приблизительно 20% от проводимых ежегодно. Сделан вывод о необходимости применения других подходов к проблеме прочности имплантанта – например, биомиметического подхода с использованием полимера поливинилденфторида

(ПВДФ) в роли коллагена костной ткани в композите ПВДФ – гидроксилapatит (качественное исследование композита приводится в пятой главе).

## **Четвертая глава**

### *Определение возможности переноса протона в канале гидроксилapatита.*

Четвертая глава посвящена определению энергетических барьеров для переноса протона по каналу апатитной структуры, в рамках решения общей задачи о механизмах поляризации апатита. Определяется возможность протонного транспорта для гидроксилapatита (ОН - апатит) и в случае наиболее физиологически значимой примеси – фтора (F,ОН - апатит).

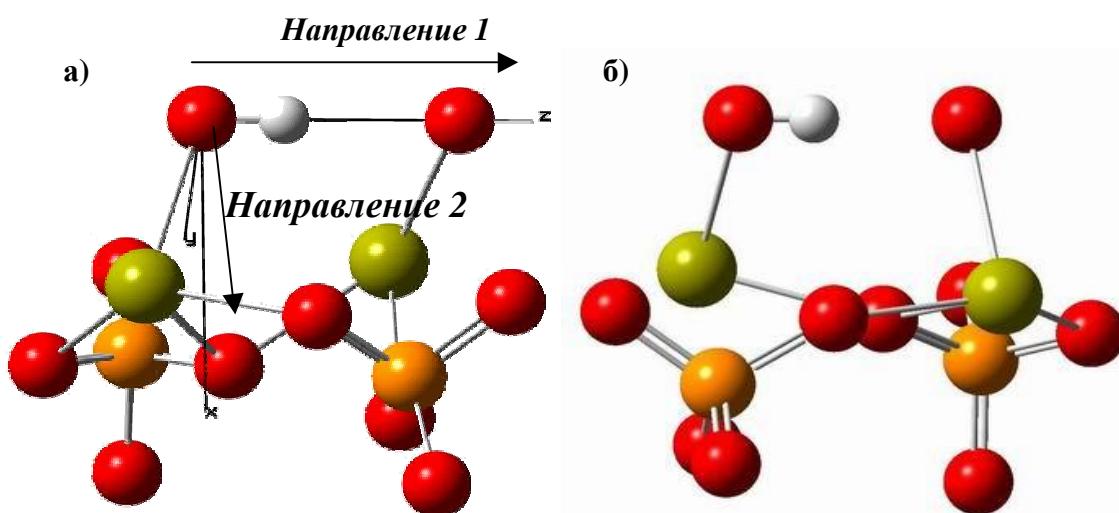
Приводится описание используемых в квантово-химических расчетах моделей структуры апатита. Так, для достижения компромисса между желаемой точностью компьютерного эксперимента и временем вычислений, а также с учетом имеющихся компьютерных ресурсов, структуры апатита упрощены до участков, непосредственно участвующих в процессе переноса протона. Модельные структуры представлены на Рисунке 2.

Исследования проводились для обоих возможных путей переноса протона по каналу: вдоль кислородной (либо в случае примеси фтора – O – F) цепочки в канале и с участием кислорода из образующих канал фосфатных групп. Системы, для которых проводились расчеты, приведены в Таблице 1.

Для указанных систем с помощью квантово-химических вычислений была рассчитана поверхность потенциальной энергии. Использовался *ab initio* метод HF в базисе 6-31G(d), реализованный в квантово-химическом программном комплексе GAUSSIAN 98. При расчёте поверхности потенциальной энергии протон перемещался каждый раз на расстояние 0.05 Å вдоль выбранного направления. Затем для областей экстремумов профиль потенциальной кривой уточнялся с шагом 0.01 Å.

**Таблица 1.** Системы, для которых выполнялись расчеты поверхности потенциальной энергии.

		r(O--O), Å	
		Направление 1	Направление 2
ОН	моноклинная	3.411	3.07
	гексагональная упорядоченная	3.114	3.3
	гексагональная разупорядоченная	2.72	3.137
F,ОН	моноклинная	2.77	2.997
	гексагональная	3.08	3.18



*Рис. 2. Система для расчёта потенциальных кривых вдоль канала (направление 1) и на ближайший кислород из фосфатной группы (направление 2).*

*а) упорядоченная модель гексагональной фазы, моноклинная фаза;*

*б) разупорядоченная модель гексагональной фазы.*

На Рисунке 4 представлены полученные профили потенциальной энергии для направлений переноса вдоль внутриканальной цепочки и на кислород фосфатной группы в моноклинной, гексагональной упорядоченной и разупорядоченной фазах.

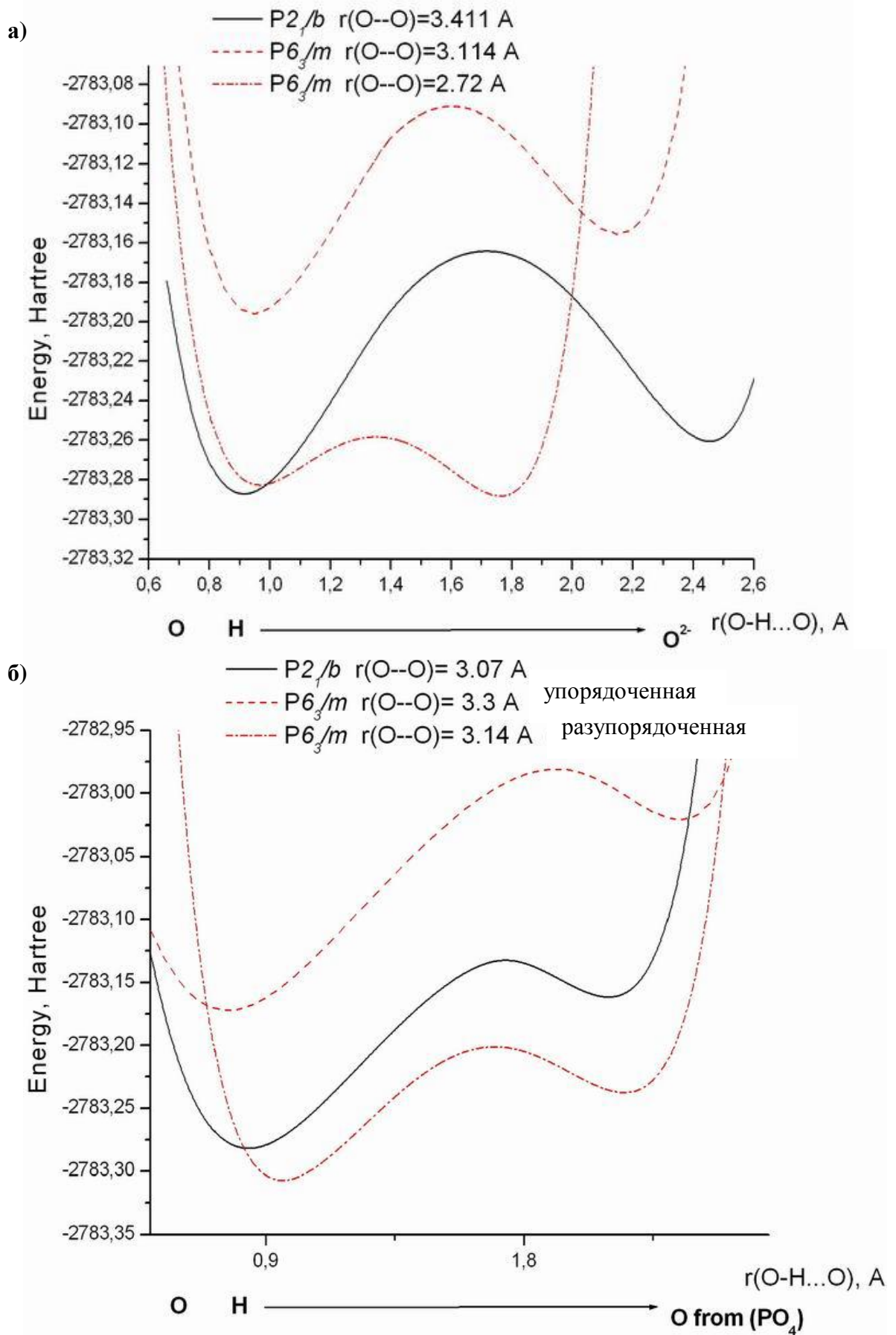


Рис. 4. Потенциальные кривые для направления 1 а) и направления 2 б)  
**OH-O** Моноклинная (P2<sub>1</sub>/b), r = 3.411 A, r = 3.07 A  
 Гексагональная (P6<sub>3</sub>/m) упорядоченная, r = 3.114 A, r = 3.3 A  
 и разупорядоченная, r = 2.72 A, r = 3.14 A.

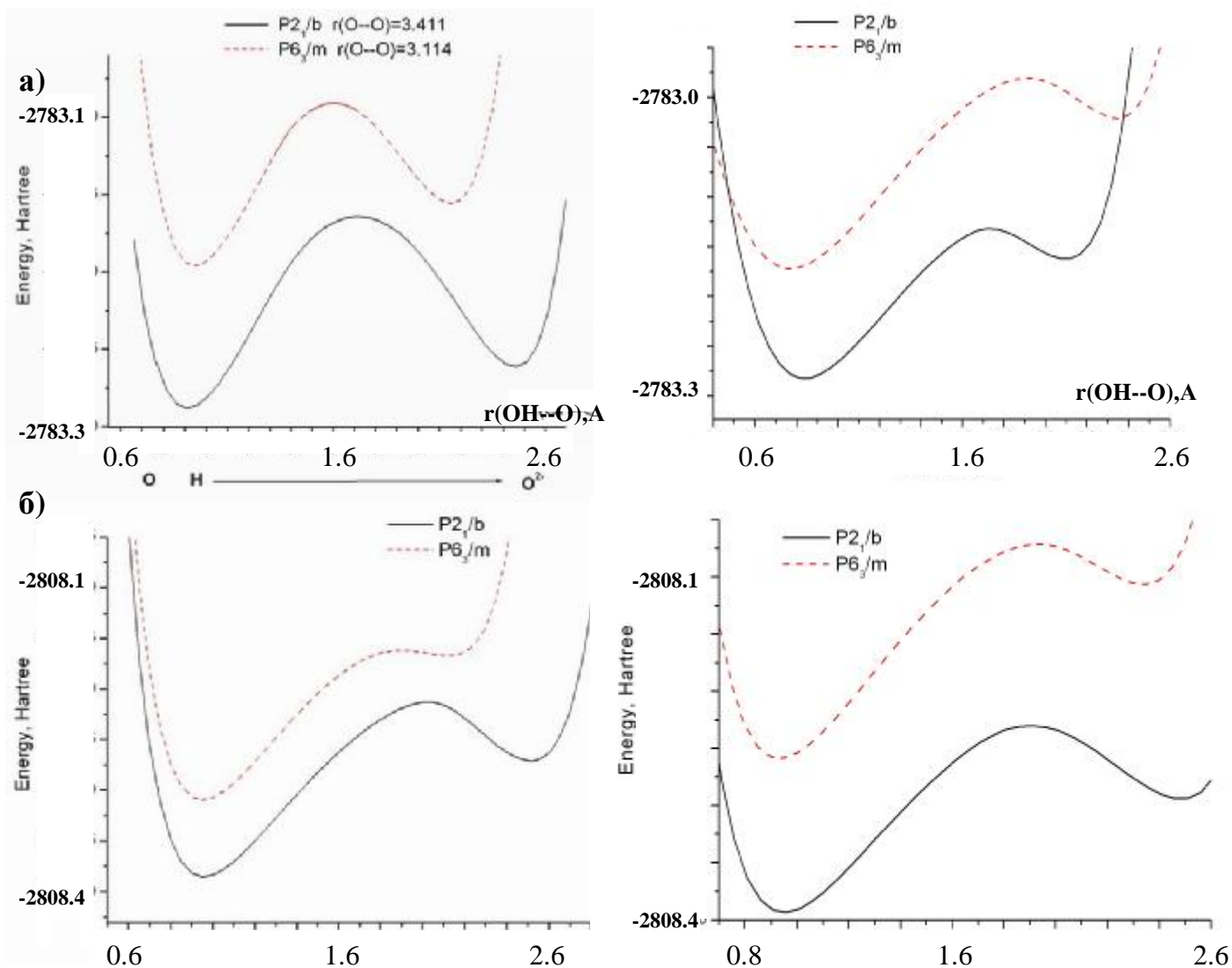


Рис. 5. Вид профиля потенциальной энергии в направлениях переноса вдоль кислородной цепочки – первый столбец, через кислород фосфатной группы – второй столбец для систем: а)  $\text{OH}\cdots\text{O}$ ; б)  $\text{OH}\cdots\text{F}$ . Моноклинная ( $P2_1/b$ ) и гексагональная ( $P6_3/m$ ) фазы.

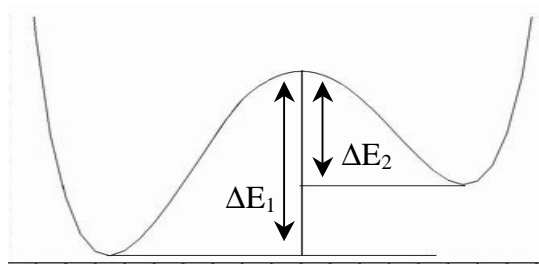
Таблица 2. Полученные величины энергетических барьеров для переноса протона по каналу апатитной структуры. Направление 1 – вдоль оси с кристалла (вдоль кислородной цепочки в канале), направление 2 – через кислород из образующих канал фосфатных групп.

		Направление 1			Направление 2		
		$\Delta E_1$ , eV	$\Delta E_2$ , eV	$\Delta E_{12}$ , eV	$\Delta E_1$ , eV	$\Delta E_2$ , eV	$\Delta E_{12}$ , eV
OH	моноклинная	3.38	2.65	0.73	4.09	0.81	3.28
	гексагональная упорядоченная	2.86	1.76	1.1	5.21	1.09	4.12
	гексагональная разупорядоченная	0.68	0.84	0.15	2.89	1.0	1.89
F,OH	моноклинная	3.66	0.5	3.16	3.29	1.14	2.15
	гексагональная	2.96	0.05	2.92	3.72	0.81	2.92

На Рисунке 5 представлены профили потенциальной энергии для обоих возможных путей переноса протона по каналу апатитной структуры. В верхнем ряду (а) приведены потенциальные профили для ОН – апатита, в нижнем – для F,ОН – апатита. Первый столбец – перенос вдоль внутриканальной цепочки, второй – с участием кислорода из фосфатной группы, формирующей канал.

Полученные величины энергетических барьеров приведены в Таблице 2, обозначения, принятые в таблицах результатов приведены на Рисунке 6.

*Рис. 6. Обозначения, принятые в таблицах результатов.*



Так как для улучшения медицинских свойств имплантата из гидроксилapatита необходима его поляризация, то, следовательно, внутри образца апатита возникает электрическое поле, которое в свою очередь влияет на профили потенциальной энергии в каналах апатитной структуры. Для выяснения влияния величины электрического поля на профили потенциальной энергии и величины энергетических барьеров была проведена серия численных экспериментов для гидроксилapatита, поле было направлено вдоль кислородной цепочки в канале. Приведены результаты численных экспериментов по влиянию электрического поля на профили потенциальной энергии в канале. Установлено, что электрическое поле, необходимое для переключения минимумов асимметричного двухъямного потенциала имеет порядок  $10^9$  В/м для моноклинной фазы гидроксилapatита, что сопоставимо с полями внутри биологических мембран. В Таблице 3 приведены величины барьеров для гексагональной и моноклинной фаз без влияния электрического поля и при учете поля напряженностью  $5,14 \cdot 10^8$  и  $2,57 \cdot 10^9$  В/м.

Таблица 3. Величины энергетических барьеров при учете влияния электрического поля.

	Напряженность поля, В/м	$\Delta E_1$ , eV	$\Delta E_2$ , eV	$\Delta E_{12}$ , eV
Моноклинная	0	3.38	2.65	0.73
	$5.14 \cdot 10^8$	3.24	2.72	0.52
	$2.57 \cdot 10^9$	2.68	2.93	-0.25
Гексагональная упорядоченная	0	2.86	1.76	1,1
	$5.14 \cdot 10^8$	2.81	1.83	0.98
	$2.57 \cdot 10^9$	2.43	1.94	0.49

Приводятся краткие выводы о предпочтительном пути переноса протона, влиянии примеси фтора, электрического поля на величины энергетических барьеров.

### **Пятая глава**

В пятой главе описана работа над композитом поливинилиденфторид – гидроксилapatит (ПВДФ-ГА), проводящаяся в рамках гранта INTAS-05-1000008-8091 на основе моделей структуры апатита, разработанных в третьей главе.

### **Выводы**

В процессе решения поставленных задач:

- были исследованы экспериментальные данные по поляризации фосфатов кальция и найдены свидетельства о ключевой роли транспорта протонов по каналам кристаллической структуры в процессах поляризации и деполяризации апатитов;
- построенные на основе экспериментальных данных 3-х-мерные модели наноструктур гидроксилapatита (ГА) различной симметрии

оптимизированы с использованием адаптированных программных средств HyperChem. На основе полученных моделей в ОПИТ ИМПБ РАН создана анимационная модель ГА;

- установлен размерный эффект – с ростом размера наночастиц ГАП изменяется работа выхода, что влияет на адгезионные свойства. Показано, что этот эффект обусловлен большим поверхностным разупорядочением наночастиц ГАП меньшего размера;

- проведена серия компьютерных экспериментов по определению энергетических барьеров на пути переноса протона, в том числе для апатита с наиболее физиологически значимой примесью в канале – фтором. Также оценена величина барьера для прохождения протона через кальциевый треугольник в канале. Расчеты проводились для обоих возможных путей переноса протона: вдоль канала и через кислороды фосфатных групп, образующих канал. Расчеты выполнены *ab initio* методами с помощью программы Gaussian 98, на кластере Пушинского научного центра РАН;

- полученные величины энергетических барьеров позволяют сделать вывод о предпочтительном пути переноса протона для гидроксилapatита в моноклинной, гексагональной упорядоченной и разупорядоченной фазах, а также для гидроксилapatита с примесью фтора. Показано, что транспорт протона в канале апатитной структуры в нормальных условиях (комнатная температура, без внешних полей) практически невозможен (что подтверждается известным из экспериментов длительным сохранением поляризации). Только в случае гексагональной разупорядоченной фазы протон локализуется у следующей протонной вакансии – но остается на том же участке канала, ограниченном соседними кальциевыми треугольниками, «запирающими» носитель заряда на участке. В результате можно провести аналогию с ориентационной поляризацией сегнетоэлектриков;

- проведена серия компьютерных экспериментов с целью выяснить влияние электрического поля на величины энергетических барьеров при



переносе протона в гидроксилapatите. Расчеты были проведены для гидроксилapatита в гексагональной и моноклинной фазах. Показано, что величины электрического поля, необходимого для переключения минимумов двухъямного потенциала, имеют порядок  $10^9$  В/м;

- качественно промоделировано взаимодействие гидроксилapatитной частицы с титановой подложкой, такая система весьма распространена в протезировании, показано изменение направления дипольного момента системы по сравнению с направлением дипольного момента апатитной частицы. Из сравнения с экспериментальными данными, подтверждающими, что для лучшего срастания с костью, поверхность имплантата должна быть отрицательно поляризована, и данными о числе операций по замене протезов, сделан вывод о необходимости применения другого подхода к композиционным материалам в изготовлении протеза. Предложен биомиметический композит, состоящий из поливинилденфторида ПВДФ (играет роль коллагена в композите) и частиц гидроксилapatита. Проведено качественное моделирование такой системы.

### Приложение 1

Приведены использовавшиеся кристаллографические данные.

### Приложение 2

Описывается программа, с помощью которой по преобразованиям группы симметрии получалась структура исследуемого минерала.

### Список публикаций:

1. Парамонова Е.В., Быстров В.С., **Компьютерное моделирование механизмов поляризации апатита.** // *Естественные и технические науки*, №2, 2008 г., - стр. 81-85.
2. V. Bystrov, E. Paramonova, N. Bystrova, A. Sapronova A, S. Filippov, **"Computational Molecular Nanostructures and Mechanical/Adhesion Properties of Hydroxyapatite. Review paper"**, In 3-rd Edition of "Micro- and Nanostructures of Biological Systems", Ed. by G. Bischoff, Shaker Press: Aachen, Germany, 77 - 93 (2005) ISBN-10: 3832238689; ISBN-13: 9783832238681 <http://www.impb.ru/downloads/Nano2004.pdf>
3. Y. Dekhtyar, V. Bystrov, A. Karlov, A. Katashev, C. Meissner, A. Patmalnieks, E. Paramonova, N. Polyaka. **Natively charged hydroxyapatite nanopoparticles for implants.** // *Journal of Biomechanics, Volume 39, Supplement 1, 2006, Page*

S592.- From Int. Congress of Biomechanics, Munchen, Germany July 2006.  
ISSN: 0021-9290

4. V. Bystrov, N. Bystrova, E. Paramonova, A. Sapronova, S. Filippov, "**Modeling and computation of Hydroxyapatite nanostructures and properties**". // *ADVANCED MATERIALS FORUM III, parts 1 and 2, MATERIALS SCIENCE FORUM* Vol. 514-516, Part 1-2, pp. 1434-1437 (2006)  
<http://0-87849-402-2.scientific.net/0-87849-402-2/1434/>
5. Y. Dekhtyar, V. Bystrov, A. Karlov, A. Katashev, C. Meissner, A. Patmalnieks, E. Paramonova, N. Polyaka. **Size related electron work function of hydroxyapatite nano particles**. // *Journal of the University of Applied Science Mittweida, 2006*, No. 10, pp. 19-21. (From: 18<sup>th</sup> International Scientific Conference of Mittweida, November 9 –10, 2006, Mittweida, Germany).
6. Парамонова Е.В., Быстров В.С., Сапронова А.В., Быстрова Н.К., **Композитный материал для имплантантов на основе гидроксилатапата и поливинилиден фторида (ПВДФ). Компьютерное моделирование**. // В Сб. 11-я международная школа Пущинская школа-конференция молодых ученых «Биология – наука 21-го века», 29 октября-2 ноября 2007 г., Пущино.- Тезисы докладов.- стр. 60.
7. V.S. Bystrov, N.K. Bystrova, E.V. Paramonova, A.L. Kholkin, **Polyvinylidene Fluoride Ferroelectric nanocomposite** // *Program and Abstract Book of EMF-2007, 3-7 September 2007, Bled, Slovenia*. – p. 121. – (CD edition).
8. V. Bystrov, N. Bystrova, E. Paramonova, A. Sapronova, A. L. Kholkin, **Computational modeling of novel polymer ferroelectric composites using HyperChem and HyperNMR software**. // *Program and Abstract Book of First SMARTER Crystallography, 6 - 7 September 2007, University of Aveiro, Portugal*. – p. 45.
9. V. Bystrov, N. Bystrova, E. Paramonova. **Hydroxyapatite polarization properties**. // *Book of abstracts 3<sup>rd</sup> Baltic conference of silicate materials, 24-25 May, 2007, Riga, Latvia*, pp. 35-37.
10. V. Bystrov, N. Bystrova, E. Paramonova. **Hydroxyapatite – polyvinylidene fluoride nanocomposite**. // *Book of abstracts 3<sup>rd</sup> Baltic conference of silicate materials, 24-25 May, 2007, Riga, Latvia*, pp. 53-54.
11. V. Bystrov, N. Bystrova, Yu. Dekhtyar, S. Filippov, A. Karlov, A. Katashev, C. Meissner, E. Paramonova, A. Patmalnieks, N. Polyaka, A. Sapronova. **Size Depended Electrical Properties of Hydroxyapatite Nanoparticles**. // *IFMBE proc. CD version, Springer, 14, 3149-3151 (2006)*.- From Int. Congress of Biomed. Physics, Seul, Koreya, August 2006.
12. V. Bystrov, E. Paramonova, A. Sapronova, S. Filippov, I. Kim, N. Bystrova, Y. Dekhtyar, C. Messner, N. Polyaka, A. Katashev, A. Patmalnieks, R. Bendere, W. Roth. **Computer modeling of Hydroxyapatite Nanoparticles and its interaction with heavy metal ions and titanium substrate**. // *Математическая биология и биоинформатика: I Международная конференция, г.Пущино, 9-15 Октября 2006 г. : Доклады/ Под ред. В.Д. Лахно. – М.: МАКС Пресс, 2006. – стр. 22-23.*
13. Быстров В.С., Парамонова Е.В., Сапронова А.В., **Квантово-химическое исследование свойств гидроксилатапата – аналога минеральной составляющей костной ткани позвоночных**. // В Сб.: 10-ая международная Пущинская конференция молодых ученых «Биология – наука 21-го века», 17-21 апреля 2006 г., Пущино.- Тезисы докладов.- стр. 347.

14. Bystrov V., Bystrova N., Paramonova E., Filippov S., Saprionova A., Baumuratova T. **Computer simulation and computational exploration of Hydroxyapatite biomaterials nanostructures, surface's and adhesive properties.** // *In: Abstracts Book of 19<sup>th</sup> European Conference on Biomaterials, Sorrento, Italy, 11-15 September 2005.*
15. Bystrov V., Saprionova A., Bystrova N., Paramonova E., Filippov S. **Proton transport in hydrogen-bonded systems: ab initio modeling of hydroxyapatite (HAP) crystal surface properties.** // *In: Abstracts Issue of 49<sup>th</sup> Annual Meeting of Biophysical Society on CD-Rom.* – February 12-16, 2005. – Long Beach, California, USA. -Program # 532-Pos, Session Title: Biophysics of Ion Permeation.
16. Bystrov V., Bystrova N., Paramonova E. **Modeling and computation of Hydroxyapatite nanostructures and properties.** // *In: "MATERIALS 2005". XII Portuguese Materials Society Meeting. III International Materials Symposium.* March 20<sup>th</sup> –23<sup>rd</sup>, 2005. – University of Aveiro, Portugal. – Program and Abstract Book. – p.317.
17. Bystrov V., Paramonova E., Bystrova N., Saprionova A., Filippov S. **Computational Molecular Nanostructures and Mechanical Properties of Hydroxyapatite.** *Abstracts of 3<sup>rd</sup> Symposium "Micro- and Nanostructures of Biological Systems"*, June, 2004. - Halle, Germany. - Martin Luther University Halle-Wittenberg, 2004.- p.64-68.
18. Быстров В.С., Парамонова Е.В. **Механизмы переноса заряда и поляризации в структуре гидроксилapatита.**//В Сб.: 8-ая международная Пущинская конференция молодых ученых «Биология – наука 21-го века», 17-21 мая 2004 г., Пущино.- Тезисы докладов.- стр. 241-242.
19. Быстров В.С., Парамонова Е.В., Сапронова А.В., Филиппов С.В. **Моделирование переноса протона и поляризации в гидроксилapatите.**//В Сб.: XV Всероссийская конференция «Теоретические основы и конструирование численных алгоритмов для решения задач математической физики с приложением к многопроцессорным системам», посвященная памяти К.И.Бабенко, 8 – 11 сентября 2004 г., Дюрсо.- Тезисы докладов.- ИПМ РАН, Москва-Дюрсо, 2004. - стр.23.