

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ГК) НА БИОМИНЕРАЛИЗАЦИЮ БИОСОВМЕСТИМОГО ГИДРОКСИАПАТИТА КАЛЬЦИЯ В СИСТЕМЕ $\text{CaCl}_2\text{-(NH}_4\text{)}_2\text{HPO}_4\text{-ГК-H}_2\text{O}$

Захаров Н.А.¹, Коваль Е.М.¹, Орлов М.А.¹, Шелехов Е.В.², Алиев А.Д.³, Захарова Т.В.⁴,
Киселёв М.Р.³, Матвеев В.В.³

¹ Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова

Ленинский просп., 31, г. Москва, 119991, РФ; e-mail: zakharov@igic.ras.ru

² Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»

Ленинский просп., 4, г. Москва, 119049, РФ

³ Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина

Ленинский просп., 31, г. Москва, 119071, РФ

⁴ Российский университет транспорта «МИИТ»

ул. Образцова, 9/9, г. Москва, 127994, РФ

Поступила в редакцию: 20.06.2021

Аннотация. Определено влияние гиалуроновой кислоты (ГК – биополимера, компонента внеклеточного матрикса, высокомолекулярного компонента, простая структура которого при эволюционном развитии не изменилась и одинакова у всех млекопитающих) на осаждение биосовместимого гидроксиапатита кальция ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, ГА) в водной системе $\text{CaCl}_2\text{-(NH}_4\text{)}_2\text{HPO}_4\text{-ГК-H}_2\text{O}$ (25 °С). Синтезированные наноразмерные органоминеральные композиты (ОМК) ГА/ГК составов $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2\text{-(ГК)}_x\cdot z\text{H}_2\text{O}$, где $x = 0,1, 0,2, 0,3$; $z = 5,3\text{-}10,0$ изучены методами физикохимического анализа (регнтгенофазового, химического и термического анализа, инфракрасной спектроскопии), установлены фундаментальные взаимосвязи состав – структура – свойства и предложены способы направленного синтеза Омк ГА/ГК – перспективных материалов для костных имплантатов.

Ключевые слова: гидроксиапатит, гиалуроновая кислота, нанокompозит, синтез, свойства.

Создание органоминеральных композиционных материалов (ОМК) на основе биосовместимых фосфатов кальция и биополимеров является актуальным направлением разработки перспективных материалов для костных имплантатов с улучшенными характеристиками [1]. Гидроксиапатит кальция ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА)) – кристаллохимический аналог неорганической компоненты костной ткани млекопитающих [2]. Он обладает характеристиками биосовместимости и биоактивности. Костная ткань, являясь природным наноразмерным Омк, включает в свой состав биополимеры (в основном, коллаген), клетки и др. нативные ткани [3]. Моделирование состава природного Омк – костной ткани - достигается с использованием биополимеров, позволяющих имитировать наиболее характерные свойства нативной костной ткани.

Одним из перспективных представителей подобных биополимеров является гиалуроновая кислота (ГК) [4]. ГК, компонент внеклеточного матрикса, является высокомолекулярным гликозаминогликаном, который состоит из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и ГК (рис. 1). Эта относительно простая структура не изменилась при эволюционном развитии, и одинакова у всех млекопитающих. Это позволяет предположить, что ГК является биологической молекулой особой важности. В организме ГК присутствует в форме соли, гиалуроната, и обнаружена в высоких концентрациях в некоторых мягких соединительных тканях, в составе кожи, пуповины, синовиальной жидкости, и стекловидного тела. Значительное количество ГК найдено также в легких, почках, головном мозге, и мышечных тканях. При промышленном производстве ГК обычно экстрагируется из гребня петуха и человеческой пуповины, она производится в больших количествах путем бактериальной ферментации.

Структура ГК обеспечивает уникальные физико-химические и биологические свойства, которые находятся в зависимости от ее молекулярного веса [5]. Если экстрагировать ГК из тканей, она полидисперсна по размеру, со средним молекулярным весом в несколько миллионов. Вторичные водородные связи формируются вдоль оси ГК, обеспечивая стабильность и формируя гидрофобные участки, благодаря чему ГК организуется в упорядоченные структуры. Раствор ГК обладает высокой вязкоэластичностью, другими словами, при увеличении скорости сдвига цепи ГК выстраиваются по направлению движения, что приводит к снижению вязкости ее раствора.

Создание Омк на основе ГА и биополимеров является актуальным направлением разработки материалов костных имплантатов с улучшенными характеристиками. Перспективным подходом для решения задачи создания Омк на основе ГА и биополимеров является совместное осаждение солей кальция, фосфора и биополимеров из растворов различного состава. Это позволяет в ходе решения задачи синтеза Омк найти подходы к моделированию процессов биоминерализации в ходе остеогенеза. Такие методы направленного синтеза будут способствовать созданию новых материалов с регулируемыми в ходе синтеза и последующей обработки свойствами (размер и морфология кристаллов фосфатов кальция, их растворимость, пористость, биосовместимость и др.).



Рисунок 1. Структура природной ГК – биополимера, состоящего из повторяющихся дисахаридов, включающих в себя N-ацетилглюкозамин и глюкуроновую кислоту. Молекулярный вес нативной ГК обычно составляет несколько миллионов. Каждый дисахаридный мономер ГК содержит три возможных участка для модификации: гидроксильную, карбоксильную группы и ацетиламиногруппу

Сообщается о разработке метода направленного синтеза ОМК ГА/ГК из водных растворов CaCl_2 - $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ -ГК- H_2O (25°C), получении наноразмерных ОМК ГА/ГК, содержащих 0,1, 0,2, 0,3 масс. % ГК, идентификации продуктов синтеза методами физикохимического анализа, анализе взаимосвязей состав – условия синтеза – структура – дисперсность – свойства полученных ОМК ГА/ГК составов $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ - $(\text{ГК})_x \cdot z\text{H}_2\text{O}$, где $x = 0,1, 0,2, 0,3$; $z = 5,3-10,0$ с регулируемые в ходе синтеза и последующей обработки размером и морфологией нанокристаллов ГА (НКГА).

В качестве исходных реактивов для синтеза ОМК ГА/ГК использовали водные растворы CaCl_2 (ЧДА), $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (Ч), аммиака, 1% водный раствор ГК (ЗАО «Эвалар») и дистиллированную воду. Процедура синтеза ОМК ГА/ГК в системах CaCl_2 - $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ -ГК- H_2O (25°C), выбранные значения pH и соотношений $\text{CaCl}_2/(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ в исходных смесях соответствовали установленным ранее [6] оптимальным условиям образования ГА. В ходе изучения водных систем CaCl_2 - $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ - NH_3 - $[\text{C}_6\text{H}_7\text{KO}_6]_n$ - H_2O соблюдались условия, при которых содержание $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ во всех пробах составляло 0,05 моль/л; в исходных смесях отношение компонентов выдерживалось равным $n_1 = \text{CaCl}_2/(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 = 1,67$; значение pH поддерживалась в пределах 10–10,5; концентрация ГК находилась в области 0,001 – 0,003 моль/л, что соответствует отношению $n_2 = \text{ГК} / (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 = 0,1-0,3$. В ходе синтеза раствор АК добавляли в последнюю очередь, суммарный объем реагирующих смесей составлял в ходе экспериментов 200 мл, перемешивание происходило в продолжение 14 суток магнитной мешалкой при комнатной температуре.

По окончании реакции синтеза в равновесных жидких фазах проводили измерение pH (прибор pH121). С целью установления химического состава твердых продуктов синтеза определяли содержание ионов Ca^{2+} (комплексометрический метод вытеснения в комбинации с комплексонатом цинка с эриохромом черным Т в качестве индикатора [7]) и PO_4^{3-} (весовой хинолинмолибдатный метод) для установления соотношения $n_3 = \text{Ca}^{2+} / \text{PO}_4^{3-}$ в образовавшихся твердых фазах. После декантации жидкой фазы образовавшийся осадок отфильтровали, промывали дистиллированной водой до полного удаления ионов хлора и сушили на воздухе при комнатной температуре с целью получения образцов для физико-химического анализа.

Определение фазового состава, кристаллической структуры и морфологии НКГА порошкообразных образцов проводили с использованием рентгеновского дифрактометра ДРОН-4 ($\text{Cu-K}\alpha$ излучение; режим пошагового сканирования с шагом 0,1 град. и временем экспозиции 3с), сфокусированного по Бреггу-Бретано [8], с графитовым монохроматором на дифрагированном пучке, управляемым с помощью программы EXPRESS. Измерения проводили на $\text{Cu-K}\alpha$ излучении в режиме пошагового сканирования с шагом 0,1 град.; время экспозиции на одну точку составляло 3 с. Для анализа использованы программы PHAN и PHAN% (модифицированный полнопрофильный анализ с оценкой размер блоков Коши и величин микродеформаций решетки; банк данных с карточками в формате JCPDS [9]).

Инфракрасные спектры ИКС диффузного отражения продуктов синтеза регистрировали в диапазоне $4000-400 \text{ см}^{-1}$ с шагом сканирования 1 см^{-1} (ИК-Фурье спектрометр Nexus (фирмы Nicolet, США, образцы в виде спрессованных дисков смеси продуктов синтеза с KBr). Термический анализ образцов (ТГА, ДТА) проводили с помощью термoанализатора NETZSCH Simultaneous Thermal Analyzer STA 409 на воздухе в интервале температур $20-1000^\circ\text{C}$ (скорость нагрева 10 град/мин, масса навески 5–20 мг). Морфологию поверхности образцов ОМК изучали с использованием микроскопа CamScanS4; рентгеновский микроанализ (ЭСХА) был выполнен с помощью энергодисперсионного микроанализатора Link Analytical (ток пучка 10^{-10} A). Наблюдение наноструктуры образцов проводили методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) с использованием электронного микроскопа JEOL JEM 1210.

Результаты химического анализа методом остаточных концентраций и измерения pH (табл. 1)

Таблица 1. Остаточные концентрации, состав продуктов синтеза и pH в системе $\text{CaCl}_2\text{-(NH}_4\text{)}_2\text{HPO}_4\text{-NH}_3\text{-ГК-H}_2\text{O}$ (25°C)

№ п/п	pH	Найдено в растворе, г-ион/л		Потери вес *, масс. %	Брутто-формула
		Ca^{2+}	PO_4^{3-}		
1	9,6	отсутст.	отсутст.	16,10	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 0.1 \text{ ГК} \cdot 10.6 \text{ H}_2\text{O}$
2	10,5	-	-	22,09	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 0.2 \text{ 0.1 ГК} \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$
3	10,2	-	-	19,08	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 0.3 \text{ 0.1 ГК} \cdot 17 \text{ H}_2\text{O}$

* Потери веса после обжига продуктов синтеза (1000 °С, 1 ч).

свидетельствуют о практически полном взаимодействии исходных прекурсоров в продолжение выбранного времени (14 суток) синтеза, незначительном (на уровне погрешности эксперимента) содержании ионов Ca^{2+} , PO_4^{3-} в образующейся после отстаивания образовавшегося продукта синтеза жидкой фазе.

Рассчитанные отношения $n_4 = \text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$ в твердых фазах при выбранных условиях синтеза ($n_1 = 1,67$; pH 10–10,2 и времени перемешивания 14 суток) во всех проанализированных случаях составляли 1,67, что соответствует образованию фосфатов кальция со структурой ГА и стехиометрическим соотношением (1,67) Са/Р. На основании результатов химического анализа можно сделать вывод об образовании в ходе синтеза ОМК ГА/АК составов $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2\text{-(ГК)}_x \cdot z \text{ H}_2\text{O}$, где $x = 0,1, 0,2, 0,3$; $z = 5,3\text{--}10,0$.

ИК спектры продуктов синтеза (рис. 2) характеризуются типичными для ГА полосами валентных (в области 1093, 1038 и 963 см^{-1}) и деформационных (603, 567 см^{-1}) колебаний группировок PO_4^{3-} . Деформационные колебания PO_4^{3-} проявляются в колебательном спектре поглощения при 604, 566, 470 см^{-1} . Полоса $\nu(\text{OH})$ в области 3570 см^{-1} , как и в спектрах нативных апатитов [2], характеризуется незначительной интенсивностью, относительная величина которой возрастает после термической обработки синтезированных образцов. Фон в области 3500–2900 см^{-1} и полоса деформационных колебаний Н–О–Н приблизительно при 1671 см^{-1} (рис. 2) обусловлены высокой адсорбционной способностью развитой поверхности НГА в составе ОМК.

Полосы поглощения карбоната в составе ОМК фиксировались приблизительно в области 1500, 1458, 1420 и 875 см^{-1} . Сравнение полос поглощения для ОМК, полученных в настоящей работе, с литературными данными для иных типов апатитов [2] позволяет сделать вывод о преимущественном замещении OH^- – групп апатита ионами карбоната и свидетельствует об образовании в ходе синтеза НКГА преимущественно с А – типом замещений (т.е. замещение OH^- – групп). Ввиду незначительного содержания ГК в составе ОМК ГК/АК его спектральные характеристики не сказывались существенным образом на колебательных спектрах ОМК. Это, как правило, характерно и для ОМК на основе ГА и биополимеров иного состава при сопоставимом содержании последний в составе ОМК.

Синтезированные в составе ОКМ ГА/АК апатиты по данным РФА (табл. 2) характеризовались как однородные твердые фазы на основе ГА (пр. гр. Р6₃/m). Условия синтеза обеспечивали отсутствие в продуктах синтеза посторонних фаз (CaCO_3 , СаО, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3$), свидетельствуя о полном прохождении реакции.

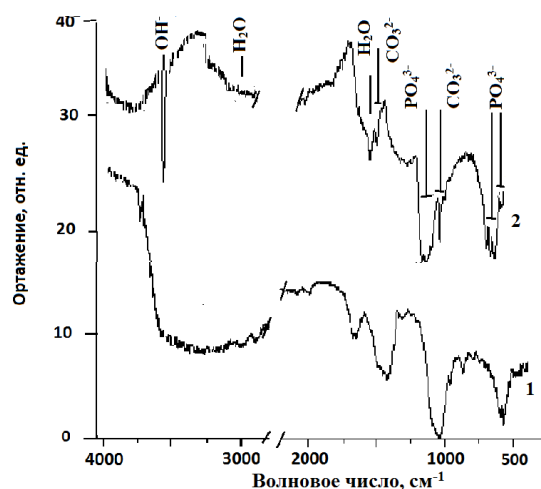


Рисунок 2. ИК спектры отражения: 1 – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2\text{-(ГК)}_x \cdot z \text{ H}_2\text{O}$, где $x = 0,1, z = 5,3$ и 2 – того же образца, подвергнутого термическому воздействию (1000°C, 1ч)

Таблица 2. Кристаллографические и морфологические характеристики НКГА в составе ОМК ГА/ГК

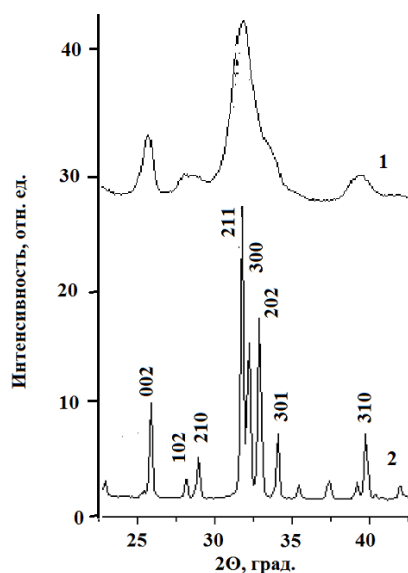
ГК, масс. %	Брутто-формула	Параметры элементарной ячейки, Å		Размер блока Коши, нм	
		<i>a</i>	<i>c</i>	$\parallel c$	$\perp c$
0,1	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 0,1$ ГК $\cdot 10,6\text{H}_2\text{O}$	9,42423	6,87745	14,7	8,9
0,2	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 0,2$ 0,1 ГК $\cdot 12\text{H}_2\text{O}$	9,41899	6,87499	14,2	9,0
0,3	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 0,3$ 0,1 ГК $\cdot 17\text{H}_2\text{O}$	9,41964	6,87450	13,1	7,1

Уширение дифракционных линий (рис. 3) свидетельствует о вхождении НГА в состав ОМК ГА/АК. Термическая обработка также не приводила к образованию посторонних фаз, увеличивая, в то же время, степень кристалличности ГА и улучшая разрешение его дифракционных линий (рис. 3). Параметры элементарных ячеек НГА в составе ОМК ГА/АК находятся в удовлетворительном соответствии с данными JCPDS (№ 9-432) [9]. НКГА удлинены вдоль оси гексагональной *c* и имеют размеры и кристаллографические характеристики, близкие к таковым для НКГА нативной кости [10] (табл. 2) и некоторых композитов на основе ГА [11,12].

Увеличение содержания ГК в составе ОМК ГА/АК даже в незначительных количествах (0,1–0,3) сопровождалось ощутимым удлинением НКГА вдоль гексагональной оси *c* (рис. 4). При этом их толщина в направлении, перпендикулярном оси *c*, изменялась незначительным образом. Рост содержания АК сопровождался небольшим уменьшением параметра *c* и незначительным ростом параметра *a* элементарной ячейки НКГА (табл. 2).

Кривые термического разложения исходного ОМК ГА/АК состава $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 0,2\text{ГК} \cdot 8,3\text{H}_2\text{O}$ (рис. 5) характеризуются на начальном этапе потерей веса в области 100 °С (~3,5%), связанной с выделением адсорбированной воды. В области более высоких температур (~200–400 °С) происходило выгорание органической компоненты и дальнейшее обезвоживание с потерей веса (от начального его значения) порядка ~10%. Температура ~700 °С соответствует началу декарбонизации образца, в ходе которой при температуре 941,3 °С потери веса составили 16,12 масс. % (рис. 5).

Как видно (рис. 5) образцы ОМК ГК/ГА способны сохранять состав неизменным только до температур, незначительно превышающих 100 °С, что следует принимать во внимание при необходимости термической обработки таких продуктов синтеза.

**Рисунок 3.** Дифрактограммы: 1 – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2-(\text{ГК})_x \cdot z\text{H}_2\text{O}$, где $x = 0,1$, $z = 5,3$ и 2 – того же образца, подвергнутого термическому воздействию (1000°C, 1 ч)

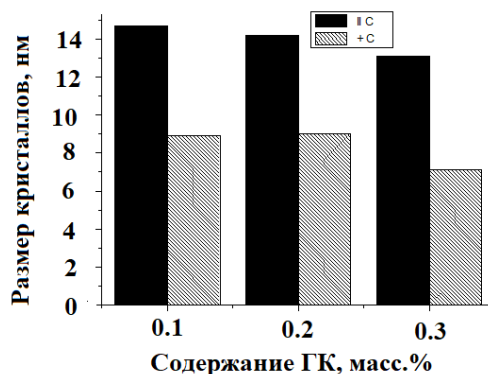


Рисунок 4. Морфологические характеристики НКГА в составе ОМК ГА/АК с содержанием 0,1 (1), 0,2 (2), 0,3 (3) масс. % ГК

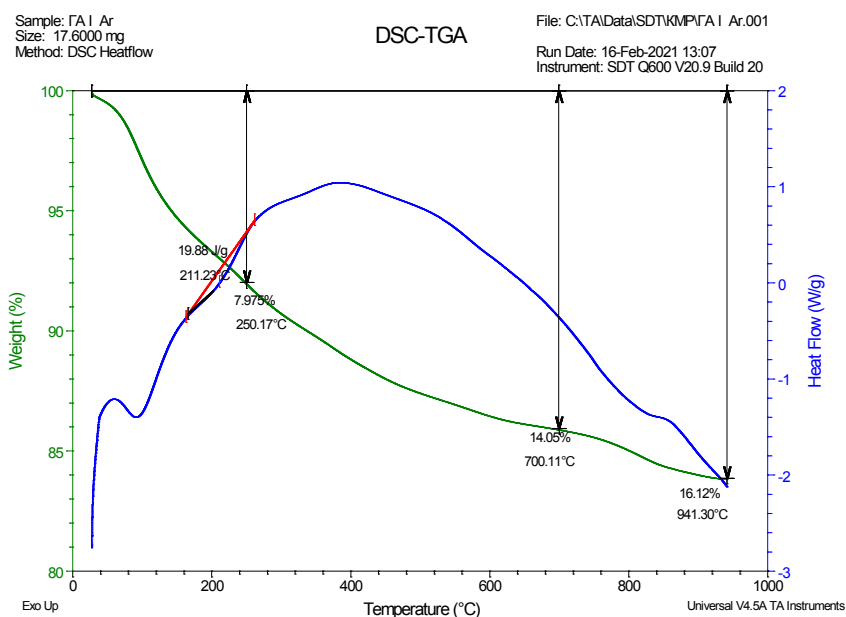


Рисунок 5. Зависимость ТГА и ДСК образца ОМК ГА/АК состава $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 \cdot 0,2ГК \cdot 8,3H_2O$

Полученные зависимости позволяют сделать следующие выводы.

1. Разработанный подход позволяет реализовать направленный синтез ОМК ГА/ГК из водных растворов $CaCl_2-(NH_4)_2HPO_4-ГК-H_2O$ (25°C) и получение наноразмерных ОМК ГА/ГК составов $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2-(ГК)_x \cdot zH_2O$, где $x = 0,1, 0,2, 0,3$; $z = 5,3-10,0$.

2. Результаты физико-химического анализа (химический, РФА анализы, ИКС, ДТГ, ДТА) промежуточных продуктов и продуктов синтеза позволили установить фундаментальные взаимосвязи состав – условия синтеза – структура – дисперсность – свойства полученных ОМК ГА/ГК и установить влияние состава и особенностей синтеза на размер и морфологию НКГА в составе ОМК.

3. Полученные результаты лягут в основу моделирования *in vitro* широко используемого в настоящее время препарата ГК с материалами, моделирующими состав и свойства нативной костной ткани (НКГА) и могут быть использованы для создания материалов костных имплантатов с улучшенными характеристиками, моделирующими состав и свойства нативной костной ткани.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИОИХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

Список литературы / References:

1. Dorozhkin S.V. Medical Application of Calcium Orthophosphate Bioceramics. *BIO*, 2011, vol. 1, pp. 1-51. DOI: 10.5618/bio.2011.v1.n1.1.
2. Elliot J.C. *Structure, chemistry of apatites and other calcium orthophosphates*. Amsterdam: Elsevier Science, 1994, 350 p.

3. Касавина Б.С., Торбенко В.П. *Жизнь костной ткани*. 2-е изд. М.: Наука, 1979, 176 с. [Kasavina B.S., Torbenko V.P. *The live of bone tissue*. 2-edich. M.: Science, 1979, 176 p. (In Russ.)]
4. Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Селянин М.А. *Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине*. М: Практическая медицина, 2012, 224 с. [Khabarov V.N., Boikov P.J., Seljanin M.A. *Hyaluronic acid: preparing, properties, application in biology and medicine*. M: Practical Medicine, 2012, 224 p. (In Russ.)]
5. Хабаров В.Н. *Биохимия гиалуроновой кислоты*. М.: Тисо Принт, 2016, 292 с. [Khabarov V.N. *Biochemy of hyaluronic acis*. M.: Tiso Print, 2016, 292 p. (In Russ.)]
6. Орловский В.П., Родичева Г.В., Ежова Ж.А., Коваль Е.М., Суханова Г.Е. Изучение условий образования гидроксилатапата в системе $\text{CaCl}_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$ (25 °C). *Журн. неорг. химии*, 1992, т. 37, № 4, с. 881-883. [Orlovskii V.P., Rodicheva G.V., Ejoya J.A., Koval E.M., Sukhanova G.E. The study of formation of hydroxyapatite in system $\text{CaCl}_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$ (25 °C). *J. Inorg. Chem.*, 1992, vol. 37, no. 4, pp. 881-883. (In Russ.)]
7. Шварценбах Г., Флашка Г. *Комплексонометрическое титрование*. М.: Химия, 1970. с. 172. [Shvartsenbach G., Flashka G. *Kompleksonometric titration*. M.: Chmistry, 1970, p. 172. (In Russ.)]
8. Горелик С.С., Скаков Ю.А., Расторгуев Л.Н. *Рентгенографический и электронно-оптический анализ*. М.: «МИСиС», 2002, 360 с. [Gorelik S.S., Skakov Ju.A., Rastorguev L.N. *Rentgenographycal and electronno-optical analysis*. M.: "MISiS", 2002, 360 p. (In Russ.)]
9. Powder diffraction file (inorganic phases). Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS) File № 9-432, International Centre of Diffraction Data, Newton Square, PA, 1980.
10. Hench L.L. Bioceramics: from concept to clinic. *J. Amer. Ceram. Soc.*, 1991, vol. 74, no. 7, p. 1487-1510.
11. Захаров Н.А., Бокарев В.П., Горнев Е.С., Нечипоренко А.П. Влияние углеродных нанотрубок на кристаллизацию и свойства наноразмерного гидроксиапатита кальция. *Электронная техника. Серия 3: Миколэлектроника*, 2019, № 1 (173), с. 55-60. [Zakharov N.A., Bokarev V.P., Gornev E.S., Nechiporenko A.P. The carbon nanotubes influence on crystallization and properties of nanosized calcium hydroxyapatite. *Eltctronic Technik. Part 3: Microelectronics*, 2019, № 1 (173), pp. 55-60. (In Russ.)]
12. Захаров Н.А., Бокарев В.П., Горнев Е.С., Нечипоренко А.П., Матвеев В.В., Алиев А.Д., Киселев М.Р., Шелехов Е.В., Коваль Е.М., Захарова Т.В., Орлов М.А. Влияние оксида графена на кристаллизацию и свойства наноразмерного гидроксиапатита кальция. *Электронная техника. Серия 3: Миколэлектроника*, 2019, № 3 (179), с. 46-51. [Zakharov N.A., Bokarev V.P., Gornev E.S., Nechiporenko A.P., Matveev V.V., Aliev A.D., Kiselev M.R., Shelichov E.V., Koval E.M., Zakharova T.V., Orlov M.A. The graphene oxyde influence on crystallization and properties of nanosized calcium hydroxyapatite. *Eltctronic Technik. Part 3: Microelectronics*, 2019, no. 3 (179), pp. 46-51. (In Russ.)]

**HYALURONIC ACID (Ha) EFFECT SINGULARIES ON BIMINERALIZATION CALCIUM
HYDROXYAPATITE (HA) IN SYSTEM $\text{CaCl}_2-(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4\text{-ГК-H}_2\text{O}$
Zakharov N.A.¹, Koval E.M.¹, Orlod M.A.¹, Shelichov E.V.², Aliev A.D.³, Zakharova T.V.⁴, Kiselev M.R.³,
Matveev V.V.³**

¹ Kurnakov Institute of Genral and Inorganic Chemistry
Lininsky prosp., 31, Moscow, 119991, Russia; e-mail: zakharov@igic.ras.ru

² NITU «MISiS»

Lininsky prosp., 4, Moscow, 119991, Russia

³ Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry
Lininsky prosp., 31, Moscow, 119071, Russia F

⁴ Russian University of Transport «МИИТ»

Obraztsova st., 9/9, Moscow, 127994, Russia

Abstract. Hyaluronic acid (Ha – biopolymer, the component of cell matrix, highmolecular component, which simple structure do not changes and identical for all mammals) influence on calcium hydroxyapatite precipitation ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, HA) in water system $\text{CaCl}_2-(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4\text{-Ha-H}_2\text{O}$ (25 °C) estimated. Manufactured nanosized organomineral composited (OMC) HA/Ha with compositions $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2-(\text{Ha})_x \cdot z\text{H}_2\text{O}$, $x = 0.1, 0.2, 0.3$; $z = 5.3-10.0$ with physical and chemical methods (X-ray, chemical and thermal analysis, infrared spectroscopy) studied, the fundamental couplings composition – structure – properties estimated and directed synthesis methods for OMC HA/Ha (prospective materials for bone implants) was proposed.

Key words: *hydroxyapatite, hyaluronic acid, nanocomposute, synthesis, properties.*