НЕОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ, 2021, том 57, № 9, с. 999–1007

УДК 546.02:546.05544.07

ФОРМИРОВАНИЕ ГРАНУЛ ФОСФАТЫ КАЛЬЦИЯ/ХИТОЗАН

© 2021 г. О. А. Голованова*

Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, пр. Мира, 55-А, Омск, 644077 Россия

*e-mail: golovanoa2000@mail.ru

Поступила в редакцию 07.02.2021 г.
После доработки 13.04.2021 г.
Принята к публикации 19.04.2021 г.

В работе осуществлен синтез гранул брушита и гидроксиапатита (ГА) в матрице хитозана. Установлено, что поверхность гранул обладает пористой шероховатой структурой. По данным ситового анализа получено, что преобладают гранулы с размером 2 мм. При исследовании термических характеристик гранул выявлено, что карбонизация хитозана происходит при $t = 400°C$, масса гранул ГА/хитозан больше массы гранул брушит/хитозан в интервале температур 400–800°C. При изучении биоактивности гранул выявлено, что начальная скорость растворения гранул ГА/хитозан больше, чем брушит/хитозан. Таким образом, при использовании синтезированных материалов в медицине для быстрой доставки ионов кальция на начальном этапе растворения предложено использовать гранулы ГА/хитозан, а для создания биокерамики из полученных материалов лучше использовать гранулы брушит/хитозан.

Ключевые слова: кристаллизация, двухводный дикальцийфосфат, гидроксиапатит, хитозан, композит, морфология, гранулы, термические свойства, растворение

DOI: 10.31857/S0002337X21090098

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время активно ведутся исследования по созданию и применению материалов медико-биологического назначения [1–3]. Важное место среди биоматериалов занимают металлы, неорганические и углеродные соединения [2], но значительные успехи в области медицинских биоматериалов стимулировали разработку новых веществ, основным компонентом которых являются полимеры [3, 4].

Известно, что биомедицинские имплантаты улучшают качество жизни, увеличивая функциональность основных систем организма. Широко используются имплантаты в области регенерации костной ткани, они находят применение в качестве фрагментов, замещающих разрушенные или удаленные части костей; конструктивных элементов искусственных суставов, крепежей, соединяющих костные разломы [5–7].

Для их изготовления применяют полимеры и композиты с неорганическими наполнителями, в частности гидроксиапатитом (**ГА**) [8, 9]. В качестве полимеров чаще всего используют многочисленные природные соединения: белки, нуклеиновые кислоты, целлюлозу, крахмал, каучук и другие органические вещества, а также искусственно синтезированные полимеры [10, 11].

При этом биопололимеры медицинского назначения не должны оказывать раздражающего, токсичного, канцерогенного воздействия на живые организмы, а также должны выдерживать стерилизующую обработку различными методами и средствами. Именно имплантаты на полимерной основе имеют огромную значимость для современной медицины.

Наибольший интерес в качестве неорганического компонента вызывают ГА (наименее растворимый из фосфатов кальция) и брушит (наиболее растворимый из фосфатов кальция) [11–13].

Деацетилированное производное хитина – хитозан – представляет значительный интерес в практическом и научном аспекте. Преимуществами хитозана являются: биосовместимость, биоактивность, нетоксичность и легкость в производстве химически модифицированных форм [8, 14]. Особые свойства позволяют использовать данный полисахарид в медицине как биокомпозит для создания лекарственных средств [15, 16]. В костной инженерии использование хитозана эффективно в виде композита с ГА или брушитом [17, 18].

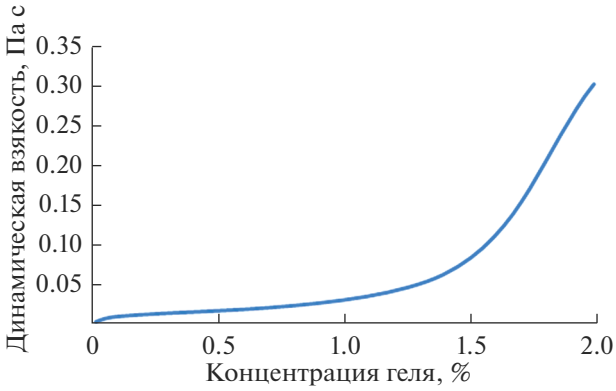

Рис. 1. Зависимость динамической вязкости от концентрации геля.

Композиционные материалы ГА/хитозан и брушит/хитозан характеризуются высокой биосовмсетимостью и биоактивностью, остеоиндуктивностью [17], резорбируемостью [19–21]. Кроме того, данные композиты используются в качестве биологически активного слоя некоторых материалов, из которых состоят имплантаты, таких как нержавеющая сталь, хром-кобальтовые сплавы, титан и т.д. [22].

Целью данной работы является синтез и получение гранул, исследование и сравнение физико-химических свойств композитов на основе фосфатов кальция (ГА, брушит) с добавкой хитозана.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза брушита готовили растворы гидрофосфата аммония и нитрата кальция при T = = 298 K объемом 500 мл каждый. Растворы сливали (общий объем раствора составлял 1000 мл) и с помощью магнитной мешалки перемешивали в течение 15 мин. Значение pH поддерживали равным 5.5 ± 0.5, добавляя 15%-ную HNO_3. Уравнение реакции осаждения брушита может быть представлено схемой

$$Ca^{2+} + HPO_4^{2-} + 2H_2O \rightarrow CaHPO_4 \cdot 2H_2O. \quad (1)$$

Синтез ГА (Ca/P = 1.67) проводили аналогично, но pH системы поддерживали на уровне 12.0 ± ± 0.5 добавлением концентрированного раствора аммиака. Взаимодействие реагентов происходило по реакции

$$10Ca^{2+} + 6HPO_4^{2-} + 10H_2O = \\ = Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 8H_3O^+. \quad (2)$$

При смешивании растворов происходило образование осадков белого цвета. После выдерживания каждого раствора в течение 72 ч осадок отфильтровывали и сушили в сушильной камере при T = 353 K до полного удаления воды. Полученные твердые образцы исследовали физико-химическими методами [19, 20].

Разработка методики получения гранул брушита и ГА в полимерной матрице хитозана проводилась методом подбора следующих параметров: концентрация геля на основе хитозана, соотношение твердой фазы и объема геля для смешивания, размер капилляра, раствор для диспергирования суспензии и образования гранул.

Первоначально был получен гель на основе хитозана разной концентрации (0.2, 0.8, 1.4, 2%) (рис. 1).

Видно, что динамическая вязкость гелей возрастает с увеличением концентрации хитозана. Для получения гранул использовали 2%-ный гель хитозана с наибольшей вязкостью – 0.3050 Па с. При подборе соотношения масса фосфата кальция (ГА или брушит) : объем геля хитозана было выяснено, что для гранул на основе брушита оптимальным соотношением является 1 г : 7.5 мл, а для гранул на основе ГА – 1 г : 10 мл. При указанных соотношениях полученные гранулы обладают более качественными характеристиками (сферической формой, механической прочностью). Размер капилляра подбирался таким образом, чтобы достичь оптимальных условий получения гранул. Установлено, что размер капилляра, равный 2 мм, наиболее полно соответствует предъявляемым требованиям.

В качестве раствора для диспергирования суспензии фосфат кальция/гель хитозана был выбран 5%-ный раствор NaOH. При растворении хитозана в уксусной кислоте происходит протонирование его аминогруппы и трансформация его цепей

$$R\text{-}NH_2 + H^+ \rightarrow R\text{-}NH_3^+. \quad (3)$$

При взаимодействии геля хитозана с ГА кристаллы ГА встраиваются между волокнами хитозана через взаимодействие протонированой аминогруппы хитозана с OH^-- и PO_4^{3-}-группами ГА. В результате образуются гранулы сферической формы с регулируемым размером и высокой пористостью.

Для получения гранул брушита в матрице хитозана 1 г брушита смешивали с 7.5 мл 2%-ного геля на основе хитозана. Полученную суспензию брушита в геле хитозана диспергировали шприцом определенного размера в 5%-ный раствор NaOH. Под действием сил поверхностного натя-

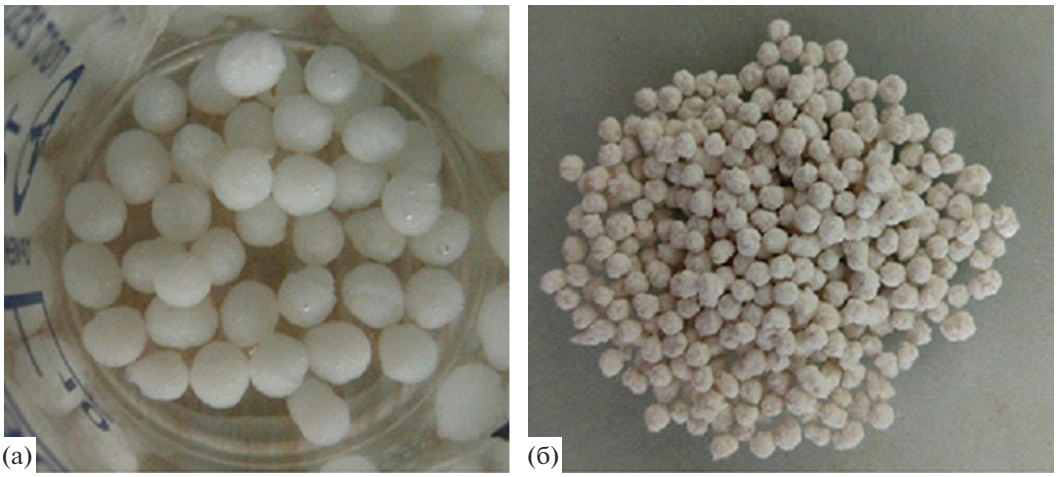

Рис. 2. Гранулы ГА/хитозан, диспергированные в щелочной раствор (а) и высушенные на воздухе (б).

жения образовывались гранулы сферической формы, которые извлекали из щелочного раствора и высушивали на воздухе.

Рентгенофазовый анализ гранул проводился на рентгеновском дифрактометре ДРОН-3. Дифрактограммы получали методом порошка в интервале 2θ 10°–60°. Качественный анализ фазового состава образца проводился по данным PDF-2. Предел обнаружения методики составляет 5%.

ИК-спектры получали на спектрофотометре ФСМ 2202 (“Инфраспек”, Россия). Регистрацию спектров проводили в области от 400 до 4000 см$^{-1}$ с разрешением 4 см$^{-1}$, общее число сканирований 50. Обработку данных осуществляли с использованием программы OriginPro8.0. Предел обнаружения составлял 5%. Изучение морфологии, определение формы гранул проводили методом оптической микроскопии с помощью микроскопа серии xsp-140, расчет размеров кристаллов проводили с помощью программы toup view.

Синтезированные гранулы помещали в сухие, предварительно взвешенные керамические тигли, затем переносили в муфельную печь на 2 ч. Температура прокаливания составляла 473–873 K. После прокаливания тигли охлаждали до $T = 298$ K, а затем взвешивали на аналитических весах, содержимое переносили в специально маркированные контейнеры.

Для изучения кинетических параметров пассивной фазы резорбции гранулы помещали в 100 мл 0.9%-ного NaCl при $T = 298$ K и перемешивали с постоянной скоростью. Значения pCa и pH (pH 150 MI, ООО “Измерительная техника”, Россия) фиксировались через регулярные промежутки времени до выхода аналитического сигнала на плато. Кинетические кривые были обработаны в соответствии с алгоритмами [19]. Математическую обработку всех данных осуществляли с использованием статистических программ Static2 и Statistica.10 из пакета StatSoft.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При диспергировании полученной суспензии в 5%-ный щелочной раствор под действием сил поверхностного натяжения образуется капля (рис. 2а). При этом структура хитозана превращается в компактную конформацию “случайный клубок” и осаждается

$$R\text{-}NH_3^+ + OH^- \rightarrow R\text{-}NH_2\downarrow + H_2O. \quad (4)$$

После извлечения образовавшихся гранул из щелочного раствора их оставляли на воздухе при комнатной температуре для высушивания, при удалении воды в гранулах образовывались поры (рис. 2б). На рис. 3 представлены дифрактограммы, характеризующие фазовый состав гранулированных брушита и ГА в матрице хитозана. Основной минеральной составляющей гранул брушит/хитозан является брушит (2θ = 25.7°, 28.0°, 30.2°, 32.9°, 35.8°, 40.0°). Как видно из дифрактограммы *2*, состав образца представлен фазой ГА (2θ = 25.8°, 31.9°, 39.7°, 46.5°, 49.5°, 53.1°). Методом ИК-Фурье-спектроскопии установлено, что для гранул брушит/хитозан характерны полосы поглощения, свойственные брушиту и хитозану (рис. 4а). Так, для брушита наблюдаются полосы поглощения, характерные для гидрофосфат-иона, выраженные деформационными колебаниями O–P–O при 560, 573 см$^{-1}$ и валентными колебаниями при 996, 1053 и 1109 см$^{-1}$. Для хитозана

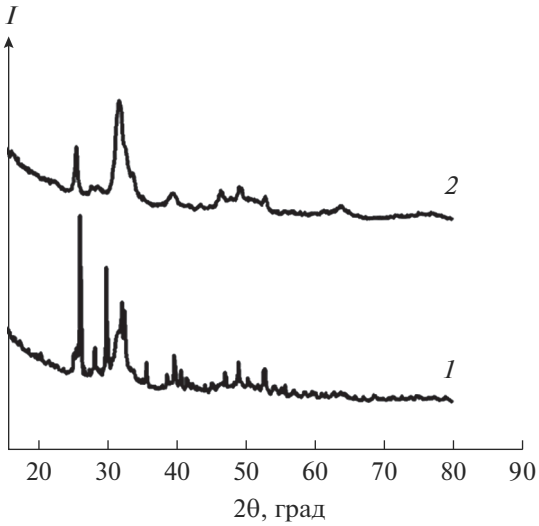

Рис. 3. Дифрактограммы гранул брушит/хитозан (*1*) и ГА/хитозан (*2*).

пик 3295 см$^{-1}$ соответствует валентным колебаниям ОН-групп, пик 3182 см$^{-1}$ можно отнести к валентным колебаниям $-NH_2$-групп. Пик 2857 см$^{-1}$ соответствует валентным колебаниям связи С–Н в группах $-CH_2$ и $-CH_3$. Поглощение на частоте 1673 см$^{-1}$ соответствует валентным колебаниям (–С=О)-связей в группе CONHR, на частоте 1490 см$^{-1}$ – деформационным колебаниям аминогруппы $-NH_2$. Поглощение на частоте 1405 см$^{-1}$ соответствует валентным колебаниям связи С–N. В составе гранул ГА/хитозан проявляются полосы, обусловленные колебаниями связей О–Р–О в тетраэдрах PO_4^{3-} (рис. 4б). Пики с ν = 1025 и 1109 см$^{-1}$ вызваны антисимметричными валентными колебаниями связи О–Р–О. Интенсивности с максимумами поглощения при 545, 602 и 616 см$^{-1}$ обусловлены валентными колебаниями О–Р–О. Интенсивные пики с частотами 884 и 1476 см$^{-1}$ относятся к колебаниям CO_3^{2-}-групп. Для хитозана наблюдается слабовыраженный пик с частотой 3548 см$^{-1}$, вызванный колебаниями связи О–Н. При частоте 3337 см$^{-1}$ проявляется валентное колебание группы $-NH_2$. Поглощение на частоте 1658 см$^{-1}$ соответствует валентным колебаниям (–С=О)-связей в группе CONHR, на частоте 1405 см$^{-1}$ – деформационным колебаниям аминогруппы $-NH_2$.

Методом оптической микроскопии получены изображения поверхности гранулированного брушита и ГА в полимерной матрице хитозана (рис. 5). Видно, что поверхность гранул имеет пористую шероховатую структуру.

Термогравиметрический анализ гранул проводили в диапозоне температур 200–800°С с шагом 200°С (рис. 6). При 200°С образец брушит/хитозан изменяет массу на 3.95%, а образец ГА/хитозан – на 5.36%, что может быть вызвано удалением кристаллизационной и адсорбционной воды. При температуре 400°С масса гранулированного брушита в матрице хитозана меняется на 18.74% по сравнению с исходной, что свидетельствует о преобразовании брушита в монетит, а также деструкции хитозана. Для композита ГА/хитозан при t = 400°С изменение массы составило 16.10%.

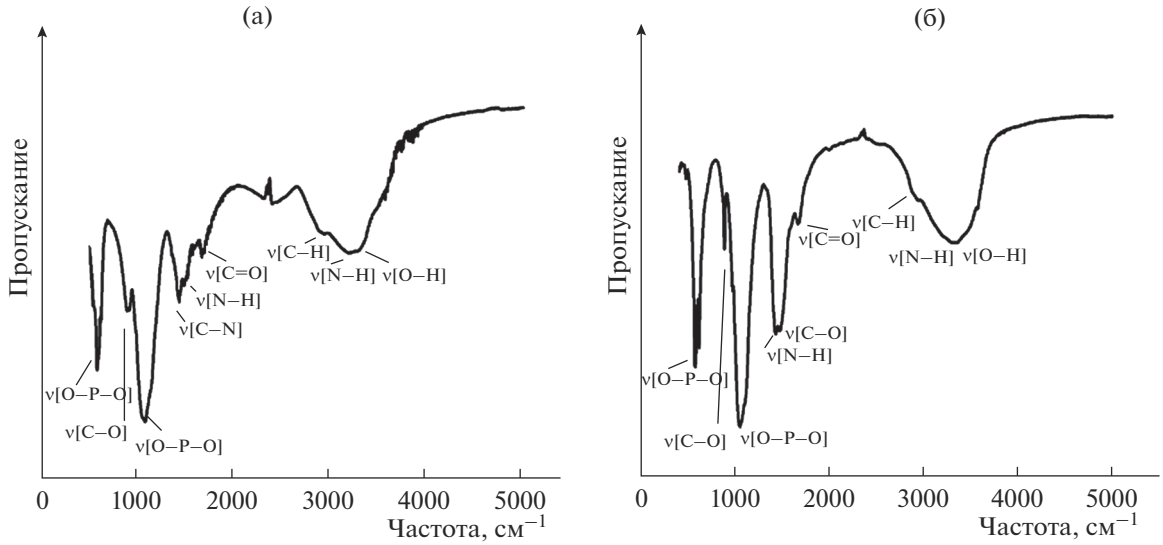

Рис. 4. ИК-спектры гранулированного брушита (а) и ГА (б) в матрице хитозана.

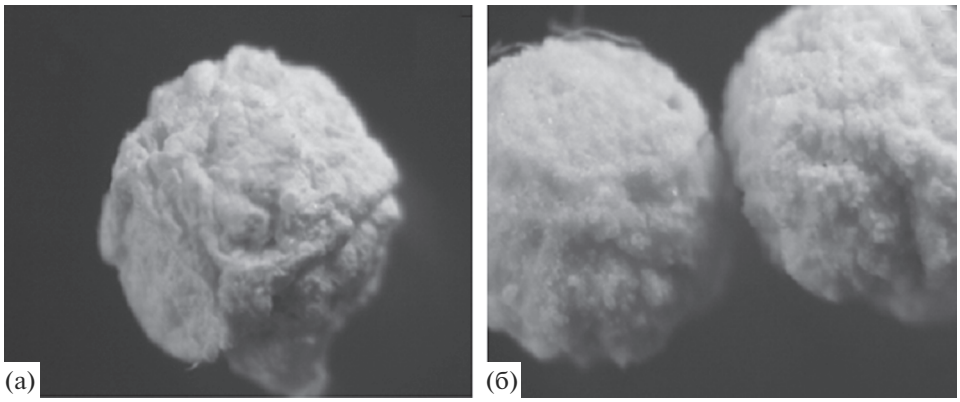

Рис. 5. Микрофотографии гранулированного брушита (а) и ГА (б) в матрице хитозана; ×10.

Значительных изменений с ГА при данной температуре не происходит, изменение массы связано с деструкцией хитозана. При температуре 600°С масса гранулированного композита брушит/хитозан составляет 75.70% от массы гранул до термообработки, а ГА/хитозан – 77.8%. В данных условиях брушит переходит в монетит, а затем в пирофосфат кальция, а для ГА характерно удаление из структуры карбонат-ионов. При 800°С продолжаются процессы, характерные для температуры 600°С, при этом масса образца брушит/хитозан составляет 75.72%, а ГА/хитозан – 75.74%.

В процессе термообработки при каждой температуре фиксировали цвет гранул и изменение сферической формы. Установлено, что гранулы брушит/хитозан и ГА/хитозан сохраняют сферическую форму при всех температурных режимах термообработки. При 400°С гранулы брушит/хитозан приобретают коричневый цвет, а ГА/хитозан – черный. Данное изменение указывает на карбонизацию хитозана. Изменения, вызванные термообработкой материала, фиксировали методом ИК-Фурье спектроскопии (рис. 7). В спектре гранулированного брушита в матрице хитозана при 200°С наблюдается значительное уменьшение интенсивности пика, характерного для связи О–Н в составе кристаллизационной воды (рис. 7а). При 400°С исчезают пики, характерные для валентных колебаний –ОН- и $–NH_2$-групп, а также уменьшается интенсивность пиков, характерных для колебаний связи С–Н (рис. 7б). При 600°С наблюдается исчезновение полос поглощения для связей С–Н, –С=О в группе CONHR, а также полосы поглощения, соответствующей колебаниям аминогруппы $–NH_2$. Полученные данные подтверждают завершение разложения хитозана и переход брушита в пирофосфат кальция (рис. 7в). При 800°С в спектрах присутствуют пики, характерные для пирофосфата кальция (колебания связи О–Р–О с частотой 587, 616, 1039, 1095, 1180 $см^{-1}$ и С–О с частотой 743 $см^{-1}$).

В ИК-спектрах гранулированного ГА в матрице хитозана при 200°С происходит уменьшение интенсивности пика, характерного для колебаний связи О–Н (рис. 7д). При 400°С в ИК-спектрах наблюдается исчезновение пика ОН-группы, уменьшается интенсивность пика, соответствующего колебаниям связи С–Н и С=О. После обработки гранул ГА/хитозан при 600°С происходит исчезновение пика, соответствующего CH_2- и CH_3-группам в структуре хитозана, а также становится слабовыраженным пик колебаний связи С=О. При 800°С присутствуют пики, характерные только для пирофосфата кальция (колебания связей О–Р–О и С–О) (рис. 7з).

По результатам ситового анализа получено, что доля гранул с размером 2 мм больше, чем доля гранул с размером 1 мм.

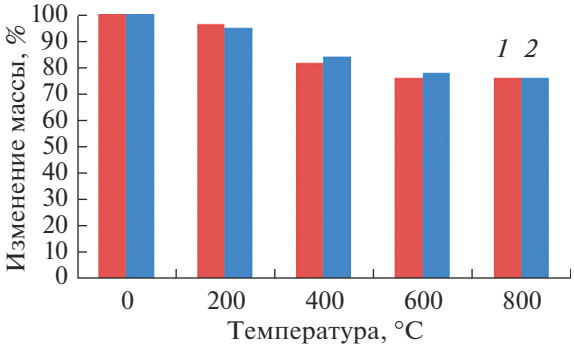

Рис. 6. Изменение массы гранулированного брушита (*1*) и ГА (*2*) в матрице хитозана после термообработки при различных тепловых режимах.

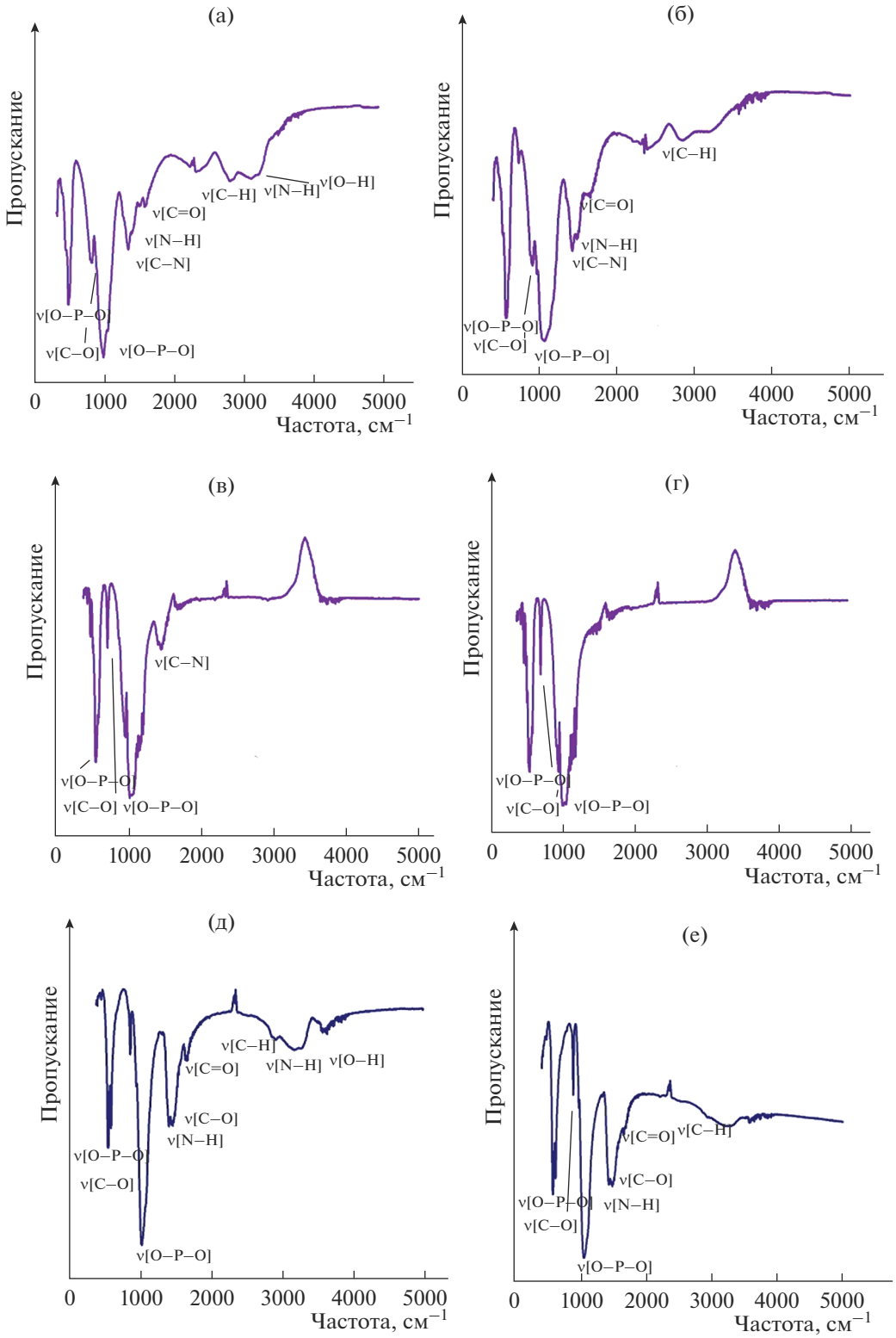

Рис. 7. ИК-спектры гранул брушит/хитозан (а–г) и ГА/хитозан (д–з) после термообработки при 200 (а, д), 400 (б, е), 600 (в, ж), 800°C (г, з).

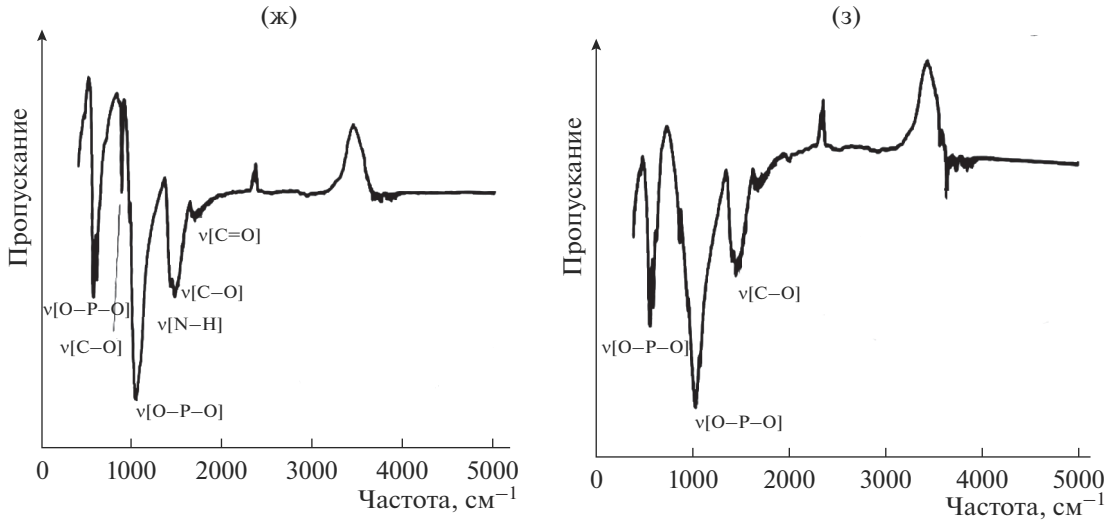

Рис. 7. Окончание.

Растворение гранул брушит/хитозан и ГА/хитозан исследовали в изотоническом растворе в течение 2 ч. При этом фиксировали изменение концентрации ионов кальция в растворе. На рис. 8 представлены зависимости показателя ионов кальция от времени растворения гранул. Полученные кинетические кривые были обработаны, установлено, что экспоненциальная зависимость соответствует кинетике реакции первого порядка, поэтому в качестве количественной меры можно рассматривать начальную скорость растворения (табл. 1), определенную как тангенс угла наклона линейного участка прямой, построенной в координатах pCa–f(τ) (рис. 8).

Из данных зависимостей следует, что концентрация ионов кальция в растворе больше для гранулированного брушита в матрице хитозана по сравнению с гранулированным ГА/хитозан.

Из табл. 1 следует, что начальная скорость растворения композита ГА/хитозан выше, чем брушит/хитозан.

Известно, что хитозан представляет собой катионный полиэлектролит с ионизирующимися аминогруппами, который может образовывать труднорастворимое соединение посредством электростатического притяжения между протонированной аминогруппой хитозана и поливалентной гидрофосфатной группой брушита.

Для композита ГА/хитозан начальная скорость растворения возрастает с увеличением концентрации хитозана, так как в его составе преобладает более растворимый компонент – хитозан.

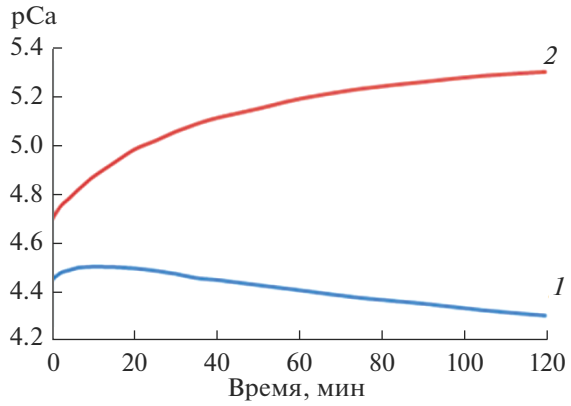

Рис. 8. Зависимости pCa гранулированного брушита (*1*) и ГА (*2*) от времени растворения в 0.9%-ном NaCl.

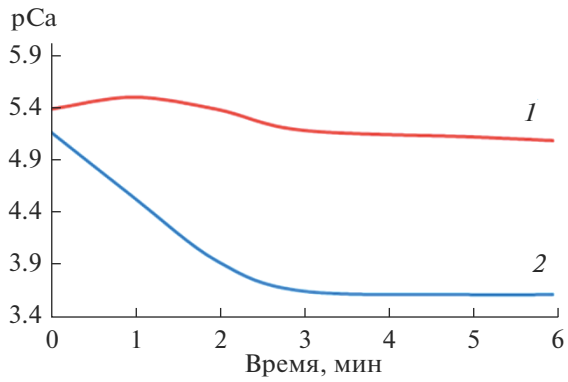

Рис. 9. Зависимости pCa от времени растворения гранул ГА/хитозан (*1*) и брушит/хитозан (*2*) в изотоническом растворе в течение 6 суток.

Таблица 1. Значения начальных скоростей растворения гранул ГА/хитозан и брушит/хитозан в изотоническом растворе

Кинетическое уравнение		Скорость, мин$^{-1}$	
ГА/хитозан	брушит/хитозан	ГА/хитозан	брушит/хитозан
$y = 0.0168x + 4.7134$	$y = 0.0048x + 4.4645$	0.0168	0.0048

Проведено растворение синтезированных гранул в изотоническом растворе в течение 6 суток (рис. 9). Видно, что для гранул ГА/хитозан в первые сутки растворения наблюдается максимум pCa на зависимости pCa–f(τ). Переход ионов кальция из ГА в раствор происходил в течение 5 суток, затем наступило насыщение и концентрация ионов кальция на 6 сутки практически не изменилась. Для гранулированного брушита в матрице хитозана в первые 3 суток наблюдается значительное увеличение концентрации ионов кальция, выделившихся в изотонический раствор, а затем происходит насыщение и кривая выходит на плато.

Таким образом, при использовании гранул в медицинских целях для быстрой доставки ионов кальция на начальном этапе растворения лучше использовать гранулированный ГА в матрице хитозана, а для медленного высвобождения ионов кальция – гранулы брушит/хитозан. При этом более интенсивная биорезорбция характерна для гранул брушит/хитозан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании морфологии гранул установлено, что их поверхность представлена пористой шероховатой структурой, при использованных режимах преобладает доля гранул с размером 2 мм.

При исследовании термических характеристик гранул установлено, что масса гранул ГА/хитозан после термообработки больше массы гранул брушит/хитозан в интеравале температур 400–800°C, карбонизация хитозана происходит при 400°C.

При исследовании растворимости гранул определено, что начальная скорость растворения композита ГА/хитозан больше, чем брушит/хитозан.

Показано, что при использовании синтезированных материалов в медицине для быстрой доставки ионов кальция на начальном этапе растворения лучше использовать гранулы ГА/хитозан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Иорданский А.Л., Бычкова А.В., Сорокина О.Н.* Биоразлагаемые магнитоанизотропные композиты на основе поли(3гидроксибутирата) и хитозана для контролируемого высвобождения лекарственных веществ // Докл. Академии наук. 2014. Т. 457. № 1. С. 61–63.
2. *Chandrasekar A., Sagadevan S., Dakshnamoorthy A.* Synthesis and Characterization of Nanohydroxyapatite (n-HAP) Using the Wet Chemical Technique // Int. J. Phys. Sci. 2013. № 8 (32). P. 1639–1645.
3. *Tas Cuneyt A.J.* Transformation of Brushite ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$) to Whitlockite ($Ca_9Mg(HPO_4)(PO_4)_6$) or other CaPs in Physiologically Relevant Solutions // J. Am. Ceram. Soc. 2016. V. 99. № 4. P. 1200–1206.
4. *Teo A.J.T., Abhinay Mishra, Inkyu Park.* Polymeric Biomaterials for Medical Implants and Devices // J. ACS Biomater. Sci. Eng. 2016. V. 2. № 4. P. 454–472.
5. *Федотов А.Ю., Баринов С.М., Тетерина А.Ю., Фадеева И.В., Комлев В.С.* Композиционный костный цемент в системе фосфаты кальция–хитозан // Докл. Академии наук. 2013. Т. 448. № 4. С. 430–432.
6. *Cen Chen1, Sumi Bang, Younghak Cho, Sahnghoon Lee, Inseop Lee1, Sheng Min Zhang, Insup Noh.* Research Trends in Biomimetic Medical Materials for Tissue Engineering: 3D Bioprinting, Surface Modification, Nano/Micro-Technology and Clinical Aspects in Tissue Engineering of Cartilage and Bone // Biomater. Res. 2016. V. 20. https://doi.org/10.1186/s40824-016-0057-3
7. *Черняков Д.Д., Петрова В.А.* Разработка нанокомпозитных материалов на основе природных полисахаридов для тканевой инженерии. // Инновации в здоровье нации. 2015. С. 481–485.
8. *Тетерина А.Ю., Федотов А.Ю., Егоров А.А., Баринов С.М., Комлев В.С.* Формирование микроструктуры пористых костных цементов системы фосфаты кальция–хитозан // Неорган. материалы. 2015. Т. 51. № 4. С. 449–452.
9. *Сафронова Т.В., Садилов И.С., Чайкун К.В., Шаталова Т.Б., Филиппов Я.Ю.* Синтез монетита из гидроксиапатиата кальция и монокальцийфосфата моногидрата в условиях механической активации // Журн. неорган. химии. 2019. Т. 64. № 9. С. 916–922.
10. *Safronova T.V., Putlyayev V.I., Knotko A.V., Filippov Ya.Yu., Klimashina E.S., Ryzhov A.P., Saidzhonov B.M.* Powder Mixtures Based on Calcium Hydroxyapatite and Sodium Salts // Inorg. Mater. 2018. V. 9. № 4. P. 726–731.

11. *Ezhova Zh.A., Koval E.M., Zakharov N.A., Kalinnikov V.T.* Synthesis and Physicochemical characterization of nanocrystalline chitosan_containing calcium carbonate apatites // Russ. J. Inorg. Chem. 2011. V. 56. № 6. P. 841–846.
12. *Tsyganova A.A., Golovanova O.A.* Synthesis of a Composite Material Based on a Mixture of Calcium Phosphates and Sodium Alginate // Inorg. Mater. 2019. V. 55. № 11. P. 1156–1161.
13. *Izmailov R.R., Golovanova O.A., Tserikh Y.V., Drozdov V.A., Leont'eva N.N.* Crystallization Specifics of Carbonate-Hydroxylapatite in the Presence of Strontium-Containing Agents // Russ. J. Inorg. Chem. 2016. V. 61. № 7. P. 817–821.
14. *Федотов А.Ю., Баринов С.М., Фадеева И.В., Егоров А.А., Петракова Н.В., Усачев М.А., Комлев В.С.* Синтез фосфатов кальция на макромолекулах хитозана в присутствии аминокислот // Докл. Академии наук. 2013. Т. 451. С. 533–538.
15. *Jiang L. et al.* Preparation and Properties of Nanohydroxyapatite/Chitosan/Carboxymethyl Cellulose Composite Scaffold //Carbohydrate Polym. 2008. V. 74. №. 3. P. 680–684.
16. *Islam S., Rahman Bhuiyan M.A., Islam M.N.* Chitin And Chitosan: Structure, Properties and Applications in Biomedical Engineering // J. Polym. Environ. 2017. № 25. P. 854–866.
17. *Камская В.Е.* Хитозан: структура, свойства и использование // Научное обозрение. Биологические науки. 2016. № 6. С. 36–42.
18. *Тетерина А.Ю., Егоров А.А., Федотов А.Ю., Баринов С.М., Комлев В.С.* Модифицирование костных цементов в системе фосфаты кальция–хитозан керамическими и альгинатными гранулами // Докл. Академии наук. 2015. Т. 461. С. 546–554.
19. *Malikova T.V., Golovanova O.A., Chikanova E.S.* Physicochemical Properties of Calcium Phosphate-Chitosan Composites and Scaffolds // Inorg. Mater. 2018. V. 54. № 9. P. 957–964.
20. *Fadeeva T.V., Golovanova O.A.* Physicochemical Properties of Brushite and Hydroxyapatite Prepared in the Presence of Chitin and Chitosan // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 7. P. 847–856.
21. *Бакунова Н.В., Баринов С.М., Комлев В.С., Смиронов В.В., Федотов А.Ю.* Пористые хитозановые матриксы, армированными биоактивными соединениями кальция для восстановления костной ткани // Журн. Научные ведомости. Сер.: математика, физика. 2011. № 11 (106). 5 с.
22. *Golovanova O.A., Zaits A.V.* Biomimetic Coating of a Titanium Substrate with Silicon-Substituted Hydroxyapatite // Inorg. Mater. 2018. V. 54. № 11. P. 1124–1130.