

УДК 546.05, 548.3, 543.4

Оригинальная статья

Влияние гиалуроновой кислоты на структуру наногидроксиапатита и морфологические характеристики их композиций

С.А. Герк, О.А. Голованова

ФГАОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

644077, Россия, Омская область, Омск, пр. Мира, 55а

gerksa_11@mail.ru

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.805

Аннотация: Перспективными материалами для костной пластики являются композиты на основе гидроксиапатита и природных биополимеров. В работе методом химического осаждения из водных растворов синтезированы образцы гидроксиапатита в присутствии высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (0,4-0,8 масс.%). Полученные порошки представлены карбонатсодержащим наногидроксиапатитом и содержат 89-98 масс.% полисахарида. Установлена корреляция между содержанием гиалуроновой кислоты в маточном растворе и кристаллохимическими, структурно-морфологическими характеристиками образцов. Выявлено, что по сравнению с образцом гидроксиапатита, в вязко-упругих средах полисахарида образуются порошки, имеющие меньший параметр a кристаллической решетки гидроксиапатита, близкий по значению к стехиометричной фазе. С увеличением содержания гиалуроновой кислоты в маточном растворе уменьшаются кристалличность, размеры кристаллитов и площадь удельной поверхности композитов, их средняя величина составляет 16 нм и 47 м²/г. Образцы на основе наногидроксиапатита и полисахарида состоят из овально-пластинчатых агломерированных частиц. При максимальном содержании в модельном растворе гиалуроновой кислоты образуются аморфизированные плотные по структуре округлые конгломераты. Синтезированные композиты могут применяться в медицинской практике как остеокондуктивные имплантаты, а также с целью создания нанокапсулированных систем доставки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *наногидроксиапатит, гиалуроновая кислота, композиты, полимеры; кристаллохимические параметры, морфология.*

1. Введение

На сегодняшний день интенсивно развивается нанобиоинженерия костной ткани, позволяющая без донорской ткани восстанавливать дефекты костей, возникающие в результате травм или заболеваний (таких, например, как остеопороз, остеомиелит и др.). Синтезируются новые материалы, воспроизводящие химический состав и структуру кости на наноразмерном уровне. Такие имплантаты хорошо остеointегрируются *in vivo* и успешно выполняют свои биологические функции [1]. Известно, что костный матрикс состоит из плохоокристаллизованного нестехиометричного гидроксиапатита (ГА) и белка коллагена I типа [2]. В связи чем, широкое применение в медицинской практике получили композиции ГА с различными полимерами [3]. ГА – полный химический и кристаллохимический аналог минерального вещества кости млекопитающих, что обуславливает его уникальные биологические свойства: абсолютную иммунную совместимость и биоактивность – способность стимулировать пролиферацию и рост клеток в месте

имплантации [2, 4-6]. Полимерная органическая матрица улучшает механические свойства и резорбируемость материала, обеспечивая его сохранность и постепенное замещение новой костной тканью [2, 7].

В последнее десятилетие при разработке нанокомпозитов в качестве альтернативной замены коллагеновой составляющей используют природные полисахариды. Они хорошо преобразуются клетками *in vivo*, не оказывая при этом негативного токсического воздействия [8, 9]. Основным структурообразующим физиологическим гликозаминогликаном, обладающим уникальными вязкоэластичными и гигроскопическими свойствами является гиалуроновая кислота ($C_{14}H_{21}NO_{11}$)_n, гиалуронан, ГК). Представляет собой линейный неразветвленный полимер, построенный из повторяющегося дисахаридного фрагмента гиалобиуроновой кислоты, состоящей из D-глюкуронида-β-(1,3)-(N-ацетил)-глюкозамина и соединенной β(1-4)-гликозидной связью. Карбоксильные, гидроксильные и ацетоамидные группы придают молекуле этого анионного гетерополисахарида гидрофильные свойства. От других гликозаминогликанов гиалуронан отличается тем, что он не сульфатирован, не подвергается химической модификации после биосинтеза, имеет высокую молекулярную массу, в межклеточном веществе соединительной ткани находится в свободном состоянии [10]. В растворе полимерная цепь полисахарида принимает форму расширенной случайной спирали. Эти цепочки сцепляются друг с другом, образуя молекулярные «сетки», которые за счет функциональных групп и водородных связей связывают воду, коллагеновые волокна, белки и другие вещества в единую систему, образуя тем самым «буферный объем», который дает необходимую прочность и эластичность механическим тканям. Реологические свойства раствора изменяются по мере нарастания концентрации и молекулярной массы полимеров [11].

В настоящей работе изучено влияние высокомолекулярной гиалуроновой кислоты на структуру и свойства композитных материалов из нанокристаллического гидроксиапатита, синтезированных из модельной синовиальной жидкости человека.

Применение биомиметического подхода, а именно, воспроизведение и имитация физиологических процессов костеобразования, позволит получить остеогенные биорезорбируемые имплантаты близкие к «нативным» кристаллам кости.

2. Материалы и методы

Композиты нанокристаллического ГА-полисахарид получены путем осаждения из прототипов синовиальной жидкости здорового взрослого среднестатистического человека по авторской методике [12] в присутствии

высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (ВГК) в виде натриевой соли (гиалуронат, $M_r = 2,0 \cdot 10^6 Da$, Германия) разной концентрации, название образца - концентрация полисахарида, масс. %: ГА-1 – 0; ГА-ВГК-2 – 0,4; ГА-ВГК-3 – 0,6; ГА-ВГК-4 – 0,8. В раствор с катионами Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ при постоянном перемешивании добавляли раствор, содержащий анионы Cl^- , HPO_4^{2-} , HCO_3^- , SO_4^{2-} и гиалуронат натрия. Условия синтеза: пятидесяти кратное пересыщение по осадкообразующим ионам; $pH = 7,40 \pm 0,05$, время – 7 суток, температура – 22-25°C. Твердые фазы отфильтровывали от маточного раствора, тщательно промывали водой, сушили при 80°C до постоянной массы.

Осадки и надосадочную жидкость исследовали с помощью группы химических и физико-химических методов. Фазовый состав порошков исследован с помощью рентгеноструктурного анализа (D8 Advance, Bruker с детектором Lynxeye, идентификация фаз – база данных ICDD PDF). Для образцов определены: кристаллохимические параметры ($a=b$ и c), а также объем элементарной ячейки V по методу наименьших квадратов (метод ЛеБэйля, TOPAS 4.2., Bruker); минимальные размеры кристаллитов (области когерентного рассеяния, D) по рефлексу [002] (формула Дебая-Шеррера). ИК-спектры регистрировали на спектрометре ФСМ-2202 (Инфраспек, Россия). Содержание ВГК в составе композитов определяли по разнице начальной и конечной концентраций полисахарида в модельном растворе спектрофотометрическим методом по реакции карбозола с продуктом окисления *D*-глюкуроновой кислоты (спектрофотометр ПЭ-5400УФ, $\lambda = 530 \pm 2$ нм; толщина кюветы 10 мм). Исследование микротекстуры композитов проведено с помощью оптической микроскопии (XSP-104, видеоокуляр TourCam UCMOS03100KPA) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с детектором вторичных электронов при ускоряющем напряжении 10 кВ (JSM-6610LV, «JEOL», Япония). Удельная поверхность S_{rel} определена по методике многоточечной адсорбции азота (метод Брунауэра, Эммета и Теллера (БЭТ), Gemini 2380, «Micromeritics», США).

3. Результаты и обсуждения

С помощью РФА установлено, что все синтезированные порошки однофазны и представлены наноразмерным ГА гексагональной сингонии (пр. гр. $P63/m$, см. рис. 1, Таблицу 1, образец № 5). Других кристаллических соединений в их составе не обнаружено. Выявлено, что с увеличением содержания полисахарида в модельном растворе уменьшается кристалличность ГА композитов. Так на дифрактограммах порошков ГА-ВГК-3-4, полученных при концентрациях ВГК более 0,6 масс. % в модельном растворе основные пики апатита становятся

узкими и менее интенсивными. В связи с чем, в вязко-упругих средах композиты аморфизированны, возможно, из-за гидратированной гелеобразной составляющей полисахарида (ВКГ- H_2O), которая обволакивает неорганические кристаллы.

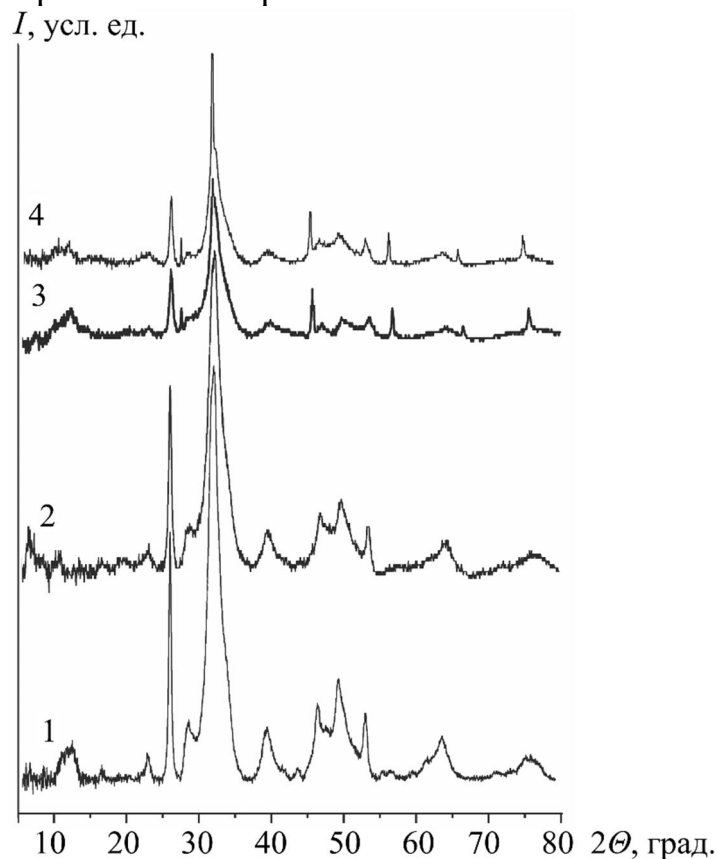


Рис. 1. Дифрактограммы порошков (№ образца см. в Таблице 1).

Отмечена корреляция между вязкостью реакционной смеси и кристаллохимическими характеристиками минеральной компонентов композитов (см. Таблицу 1). Показано, что параметр a элементарной ячейки немодифицированного образца №1 по сравнению со стехиометричной ГА имеет большее значение, а параметр c , напротив, уменьшается. Известно, что для большинства апатитов, образующихся в живом организме, свойственны подобные параметры кристаллической решетки [13]. Высокие значения параметра a свидетельствуют о преобладании влияния воды и гидрофосфат-иона на ось a по сравнению с карбонат-ионом. Причем заполнены молекулами воды практически все вакансии в позиции гидроксил-ионов. Меньшее значение параметра c указывает на наличие вакансий в позициях кальция. Выявлено, что в присутствии ВКГ в модельном растворе образуются апатиты (ГА-ВГК-2-5), близкие по параметру a к стехиометричной фазе. Так как молекулы воды связываются с гидрофильными центрами полисахарида, и в структуре минеральной компоненты содержится их меньше. В вязких

растворах, содержащих более 0,6 масс.% ВГК, отмеченная закономерность наиболее выражена.

Таблица 1. Кристаллографические параметры решетки, размеры кристаллитов ГА и площадь удельной поверхности композитов.

№	Образец*	$a = b$, Å	c , Å	V , Å	D , нм	S_{rel} , м ² /г
1	ГА	9,459±0,002	6,874±0,002	532,6	22,09	130±0,07
2	ГА-ВГК-0,4	9,438±0,002	6,870±0,002	529,9	18,11	56±0,2
3	ГА-ВГК-0,6	9,421±0,002	6,881±0,002	528,9	15,89	41±0,1
4	ГА-ВГК-0,8	9,431±0,002	6,871±0,002	529,2	13,32	43±0,1
5	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, JCPDS № 9-432 [14]	9,418	6,884	530,7	–	–

* Концентрация ВГК, масс.%

Из данных Таблицы 1 следует, что из прототипов синовиальной жидкости образуются композиты, состоящие из нанокристаллов, размер которых соответствует величине ГА для костной ткани человека (5-20 нм) [15]. В присутствии ВГК отмечается ингибирование роста кристаллитов, за счет снижения скорости диффузионных процессов в вязких модельных средах. Известно, что ГК и ее соли являются водорастворимыми полимерами, которые при физиологических значениях pH хорошо растворяются в воде. При этом макромолекулы полисахарида принимают конформацию клубка, что приводит к образованию высоковязких растворов даже малых концентрациях. При более высоких (1-4 масс.%) система является псевдопластической жидкостью - «псевдогелем» [8]. В связи с чем, минимальный размер частиц отмечается в гелеподобной среде, содержащей 0,8 масс.% полисахарида. Частицы находятся в оболочке полисахарида и процессы кристаллизации ГА из метастабильных кластеров фосфата кальция замедляются, что согласуется с результатами работы [16].

На ИК-Фурье-спектрах (см. рис. 2) всех порошков присутствуют поглощения связей групп карбонатсодержащей апатитовой фазы, см⁻¹ [15]: $\delta(O-P-O)$ и $\nu_3^{as}(P-O)$ фосфат-ионов (470-475, 564-610, 1032-1037); $\delta(O-C-O)$ и $\nu_3^{as}(C-O)$ в CO_3^{2-} (870-873, 1420-1460, 1545); $\delta(OH^-)$ и $\delta(H-O-H)$ адсорбированной H_2O (3570-3575, 1622-1650); $\nu(OH^-)$ структурной H_2O (3420-3500). Либрационные колебания OH^- групп (630 см⁻¹) на спектре чистого ГА-1 отсутствует, что согласуется с данными рентгеновского анализа о включении молекул воды в их позиции.

Полосы поглощения группировок ВГК накладываются на пики минеральной фазы, к ним относятся следующие моды колебаний связей, см⁻¹ [11, 15]: $\nu(C-O)$ пиранового цикла (1032-1037); $\nu^s(COO^-)$ (1422-1440);

$\delta(\text{CH})$ метильных и $\delta(\text{CH}_2)$ метиленовых групп (1460); $\delta(\text{NH})$, $\delta(\text{COO}^-)$, $\nu(\text{C}-\text{N})$, амид II (1507-1543); $\nu^{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$ амид I (1615-1675); $\nu^{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$ сложноэфирных групп (1715-1798); $\nu(\text{C}-\text{H})$ (2800-3600). На спектрах композитов видны отличия от не модифицированного образца № 1 в ряду интервалах частот 1200-1800 и 2800-2900 см^{-1} , соответствующих органической компоненте, что свидетельствует о присутствии полисахарида в составе твердой фазы. Определение остаточных концентраций ВГК в модельных растворах показало, что в композитах содержится 89-98 масс.% полисахарида, от взятой первоначальной массы для синтезов.

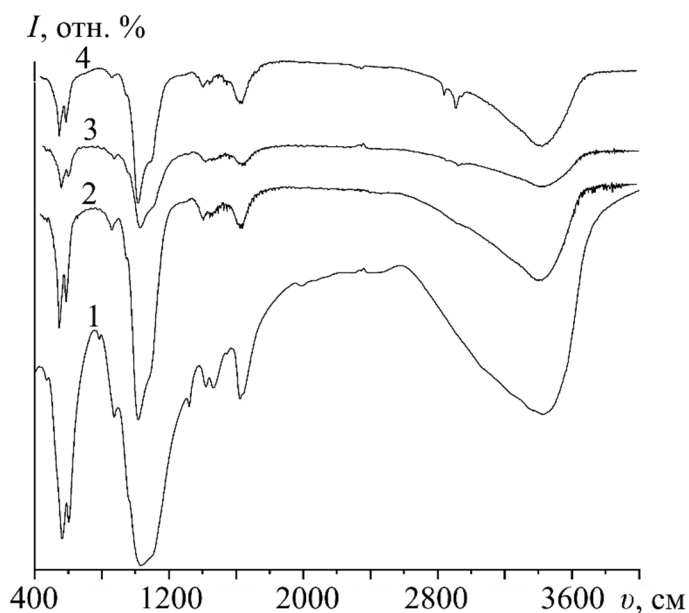


Рис. 2. ИК-спектры порошков: № образца, см. Таблицу 1.

С помощью оптической микроскопии выявлены следующие морфологические особенности порошков в зависимости от концентрации полисахарида в маточном растворе (см. рис. 3). Видно, что немодифицированный полисахаридом образец № 1 представлен пластинчатыми агрегатами. С увеличением содержания гиалуроновой кислоты в реакционной смеси конгломераты становятся по форме округлыми. Композиты, синтезированные из растворов, содержащих 0,4 масс.% полисахарида представлены овально-пластинчатыми агрегатами, не имеющими четких границ. Порошки ГА-ВГК, полученные в гелеподобных растворах ($> 0,6$ масс.%) состоят из аморфизированных объемно округлых, плотных по структуре конгломератов. Можно отметить, что с увеличением вязкости среды уменьшается размер агрегатов.

Анализ данных БЭТ и СЭМ-изображений позволил получить дополнительную информацию текстуре синтезируемых порошков.

Установлено, что образец чистого ГА-1, обладают развитой поверхностью ($S_{rel} = 130 \text{ м}^2/\text{г}$, см. Таблицу 1, рис. 4). На микрофотографиях видна пористая структура образца с оформленными кристаллами в виде тонких чешуйчато-пластинчатых образований. Величина площади удельной поверхности композитов уменьшается в 2-3 раза. В гелеподобных средах вязких средах получены аморфизированные порошки ГА-ВГК-3-4, их поверхность однородная, менее рыхлая и малопористая. Площадь удельной поверхности композитов может быть снижена из-за полимерной оболочки из гидратированных продуктов деструкции гиалуроновой кислоты (ГК- H_2O) или/и гиалуроната кальция, который образуется из оставшихся в модельной смеси катионов кальция.

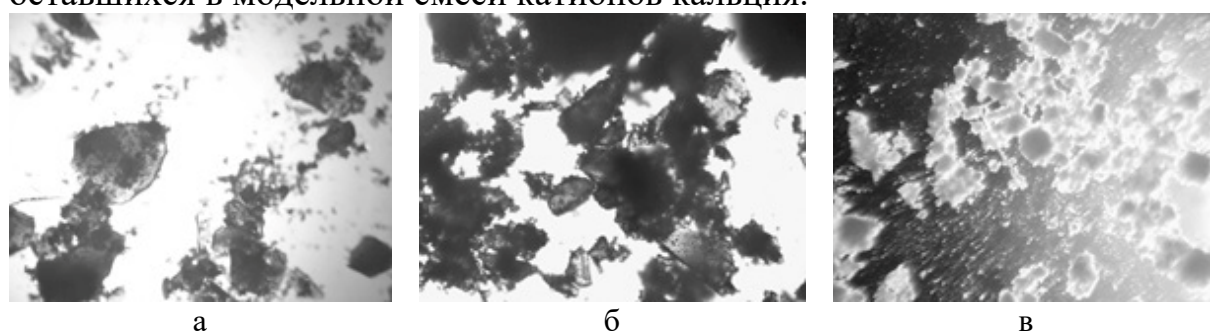


Рис. 3. Оптические изображения порошков: а – ГА; б – ГА-ВГК-0,4; в – ГА-ВГК-0,6.

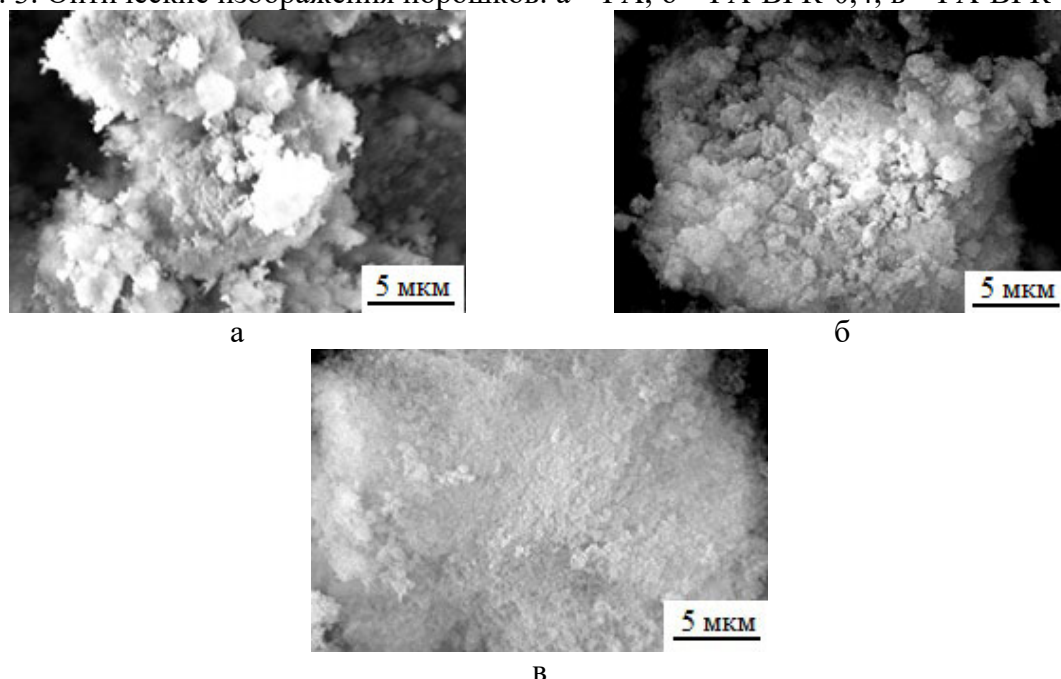


Рис. 4. СЭМ-изображения порошков: а – ГА; б – ГА-ВГК-0,4; в – ГА-ВГК-0,6.

Таким образом, наличие ВГК в модельном растворе приводит к изменению поверхностных характеристик композитов. Составлен ряд порошков по изменению вида, формы и пористости агрегатов: ГА-1 – рыхлые, чешуйчато-пластинчатые, пористые; ГА-ВКГ-2 – рыхлые, овально-пластинчатые, средне пористые; ГА-ВКГ-3-4 – плотные, объемно

округлые, мало пористые.

4. Заключение

Синтезированы композитные материалы из модельного раствора синовиальной жидкости человека при варьировании концентрации высокомолекулярной гиалуроновой кислоты от 0,4 до 0,8 масс.%. Показано, что все композиты представлены наноструктурированным карбонатсодержащим гидроксиапатитом и содержат 89-98 масс.% полисахарида. С увеличением гиалуроновой кислоты в маточном растворе установлены следующие закономерности: параметр a кристаллической решетки ГА композитов приближается к значению для стехиометричной фазы $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$; отмечается ингибирование роста кристаллитов, их размер понижается с 22 до 13 нм; изменяются текстурные характеристики и форма конгломератов.

При осаждении ГА в вязко-упругой среде полисахарида образуются порошки, состоящие из овально-пластинчатых или округлых агломерированных частиц плотных, средняя величина их площади удельной поверхности составляет 47 м²/г.

Полученные композиции ГА с ВГК относятся к группе биоподобных материалов перспективных для замещения костных дефектов, а также адресной доставки лекарственных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-23-00668).

Библиографический список:

1. Чекишева, Т.Н. Наноматериалы и их роль в регенерации костной ткани / Т.Н. Чекишева // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 19-24. DOI: 10.31088/CEM2019.8.4.19-24.
2. Тагандурдыева, Н. Биорезорбируемые материалы для костной пластики / Н. Тагандурдыева, В.Е. Юдин // Российские нанотехнологии. – 2020. – Т. 15. – № 4. – С. 418-434. DOI: 10.1134/S1992722320040159.
3. Kharissova, O.V. Enzymatic synthesis of calcium phosphates: a review / O.V. Kharissova, A.L. Nikolaev, B.I. Kharisov et al. // Nano-Structures & Nano-Objects. – 2024. – V. 39 – I. 9. – P. 101-214. DOI: 10.1016/j.nanoso.2024.101214.
4. Богданова, Е.А. Изучение возможности получения биоккомозитов на основе наноразмерного гидроксиапатита с металлами и биогенными элементами / Е.А. Богданова, В.М. Скачков // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. – 2023. – Вып. 15. – С. 649-658. DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.649.
5. Ramesh, N. Hydroxyapatite–polymer biocomposites for bone regeneration: a review of current trends / N. Ramesh, S.C. Moratti, G.J. Dias // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2018. – V. 106. – I. 5. – P. 1629-2083. DOI: 10.1002/jbm.b.33950.
6. Трубицын, М.А. Исследование влияния мольных соотношений в кристаллохимической структуре биомиметического наноструктурного гидроксиапатита на характеристики синтезированного продукта / М.А. Трубицын, Х.В. Хунг, Л.В. Фурда, Н.Т. Тхам Хонг // Журнал неорганической химии. – 2021. – Т. 66. – № 5. – С. 601-609. DOI: 10.31857/S0044457X21050214
7. Cloutier, M. Antibacterial coatings: challenges, perspectives, and opportunities / M. Cloutier, D. Mantovani, F. Rosei // Trends in Biotechnology. – 2015. – V. 33. – I. 11. – P. 637-652. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.09.002.

8. Cowman, M.K. Experimental approaches to hyaluronan structure / M.K. Cowman, S. Matsuoka // *Carbohydrate Research*. – 2005. – V. 340. – I. 5 – P. 791-809. DOI: 10.1016/j.carres.2005.01.022.
9. Zhai, P. The application of hyaluronic acid in bone regeneration / P. Zhai, X. Peng, L. Baoquan et al. // *Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – V. 151. – P. 1224-1239. DOI: 10.1016/j.jbiomac.2019.10.169.
10. Капулер, О. Гиалуронан: свойства и биологическая роль / О. Капулер, А. Галеева, Б. Сельская, Ф. Камилев // *Врач*. – 2015. – № 2. – С. 22-27.
11. Амандусова, А.Х. Физико-химические свойства и методы количественного определения гиалуроновой кислоты (обзор) / А.Х. Амандусова, К.Р. Савельева, А.В. Морозов и др. // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2020. – Т. 9. – № 4. – С. 136-140. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-136-140.
12. Пат. 2526191 Российская Федерация, МПК 526 191(13), A61L 27/12 (2006.01), A61L 27/32 (2006.01). Способ получения карбонатгидроксиапатита из модельного раствора синовиальной жидкости человека / Измайлов Р.Р., Голованова О.А., Герк С.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского». – № 2013125391/15; Заявл. 31.05.2013; Опубл. 20.08.2014, Бюл. № 23. – 8 с.
13. Николаев, А.М. Изоморфизм, условия образования и свойства биогенного апатита и ассоциирующих с ним фосфатов: дис. ... канд. геол.-мин. наук: 25.00.05 / Николаев Антон Михайлович. – СПб.: СПбГУ, 2017. – 141 с.
14. Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF-2 (Set 1-47). (Release, 2016). – Режим доступа: www.url:https://www.icdd.com/pdf-2/. – 15.06.2024.
15. Vignoles, M. Influence of preparation conditions on the composition of type B carbonated hydroxyapatite and on the localization of the carbonate ions / M. Vignoles, G. Bonel, D.W. Holcomb et al. // *Calcified Tissue International*. – 1988. – V. 43. – I. 1. – P. 33-40. DOI: 10.1007/BF02555165.
16. Калмыкова, Т.П. Гиалуроновая кислота как активная среда для синтеза гидроксиапатита / Т.П. Калмыкова, А.В. Северин, П.Л. Иванов, Ю.В. Костина // *Успехи в химии и технологии*. – 2016. – Т. 30. – № 12. – С. 49-51.

References:

1. Chekischeva T.N. Nanomaterialy i ikh rol' v regeneratsii kostnoj tkani [Nanomaterials and their role in bone tissue regeneration], *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya* [Clinical and Experimental Morphology], 2019, vol. 8, no. 4, pp.19-24. DOI:10.31088/CEM2019.8.4.19-24. (In Russian).
2. Tagandurdyeva N., Yudin V.E. Bioresorbable composites for bone reconstruction, *Nanotechnologies in Russia*, 2020, vol. 15, issue 7-8, pp. 400-414. DOI: 10.1134/S1995078020040151.
3. Kharisova O.V., Nikolaev A.L., Kharisov B.I. et al. Enzymatic synthesis of calcium phosphates: an overview, *Nano-Structures & Nano-Objects*, 2024, vol. 39, no. 9, pp. 101-214. DOI: 10.1016/j.nanoso.2024.101214.
4. Bogdanova E.A., Skachkov V.M. Izuchenie vozmozhnosti polucheniya biokompozitov na osnove nanorazmernogo gidroksiapatita s metallami i biogennymi elementami [Study of the possibility of obtaining biocomposites based on nanoscale hydroxyapatite with metals and biogenic elements], *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov* [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials], 2023, issue 15, pp. 649-658. DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.649. (In Russian).
5. Ramesh N., Moratti S.K., Diaz J.J. Hydroxyapatite-polymer biocomposites for bone tissue regeneration: an overview of current trends, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2018, vol. 106, issue 5, pp. 1629-2083. DOI: 10.1002/jbm.b.33950.
6. Trubitsyn M.A., Hoang V.H., Furda L.V. et al. The influence of molar ratios in the crystal chemical structure of biomimetic nanostructured hydroxyapatite on product characteristics, *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2021, vol. 66, issue 5, pp. 654-661. DOI: 10.1134/S0036023621050211.
7. Cloutier M., Mantovani D., Rozey F. Antibacterial coatings: problems, prospects and opportunities, *Trends in Biotechnology*, 2015, vol. 33, issue 11, pp. 637-652. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.09.002.
8. Cowman M.K., Matsuoka S. Experimental approaches to hyaluronan structure, *Carbohydrate Research*, 2005, vol. 340, issue 5, pp. 791-809. DOI: 10.1016/j.carres.2005.01.022.
9. Zhai P., Peng P., Baoquan L. et al. The application of hyaluronic acid in bone regeneration, *Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 151, pp. 1224-1239. DOI: 10.1016/j.jbiomac.2019.10.169.
10. Kapuler O., Galeeva A., Selskaya B., Kamilev F. Gialuronan: svoystva i biologicheskaya rol' [Hyaluronan: properties and biological role], *Vrach* [Doctor], 2015, no. 2, pp. 22-27. (In Russian).

11. Amandusova A.Kh., Saveleva K.R., Morozov A.V. et al. Fiziko-khimicheskie svoystva i metody kolichestvennogo opredeleniya gialuronovoy kisloty (obzor) [Physical and chemical properties and quality control methods of hyaluronic acid (review)], *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* [Drug development & registration], 2020, vol. 9, no. 4, pp. 136-140. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-136-140. (In Russian).
12. Izmailov R.R., Golovanova O.A., Gerk S.A. *Sposob polucheniya karbonatgidroksilapatita iz model'nogo rastvora sinovial'noj zhidkosti cheloveka* [Method for obtaining carbonate hydroxylapatite from a model solution of human synovial fluid]. Patent RF, no. 2526191, 2014. (In Russian).
13. Nikolaev A.M. *Izomorfizm, usloviya obrazovaniya i svoystva biogennogo apatita i assotsiirovannykh s nim fosfatov* [Isomorphism, conditions of formation and properties of biogenic apatite and associated phosphates] Cand. geol.-min. sci. diss.: 25.00.05, St. Petersburg, St. Petersburg State University Publ., 2017, 141 p. (In Russian).
14. Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF-2 (Set 1-47). (Release, 2016). Available at: [www.url: https://www.icdd.com/pdf-2/](http://www.icdd.com/pdf-2/) (accessed 15.06.2024).
15. Vignoles M., Bonel G., Holcomb D.W. et al. Influence of preparation conditions on the composition of type B carbonated hydroxyapatite and on the localization of the carbonate ions, *Calcified Tissue International*, 1988, vol. 43, issue 1, pp. 33-40. DOI: 10.1007/BF02555165.
16. Kalmykova T.P., Severin A.V., Ivanov P.L., Kostina Ju.V. Gialuronovaya kislota kak aktivnaya sreda dlya sinteza gidroksiapatita [Hyaluronic acid as an active medium by hydroxyapatite synthesis], *Uspekhi v khimii i tekhnologii* [Successes in Chemistry and Technology], 2016, vol. 30, no. 12, pp. 49-51.

Original paper

Influence of hyaluric acid on the structure of nanohydroxyapatite and morphological characteristics of their compositions

S.A. Gerk, O.A. Golovanova

Dostoevsky Omsk State University, Omsk, Russia

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.805

Abstract: Composites based on hydroxyapatite and natural biopolymers are promising materials for bone grafting. In this work, samples of hydroxyapatite were synthesized by chemical precipitation from aqueous solutions in the presence of high molecular weight hyaluronic acid (0,4-0,8 wt.%). The resulting powders are represented by carbonate-containing nanohydroxyapatite and contain 89-98 wt.% of polysaccharide. A correlation has been established between the content of hyaluronic acid in the mother solution and the crystal chemical, structural and morphological characteristics of the samples. It was revealed that, in comparison with the hydroxyapatite sample, in viscoelastic media of the polysaccharide, powders are formed that have a smaller parameter a of the hydroxyapatite crystal lattice, close in value to the stoichiometric phase. With an increase in the content of hyaluronic acid in the mother solution, the crystallinity, crystallite sizes and specific surface area of the composites decrease; their average value is 16 nm and 47 m²/g. Samples based on nanohydroxyapatite and polysaccharide consist of oval-lamellar agglomerated particles. At the maximum content of hyaluronic acid in the model solution, amorphized round conglomerates, dense in structure, are formed. The synthesized composites can be used in medical practice as osteoconductive implants, as well as to create nanoencapsulated drug delivery systems.

Keywords: *nanohydroxyapatite, hyaluronic acid, composites, polymers; crystal chemical parameters, morphology.*

Герк Светлана Александровна – к.х.н., доцент, старший научный сотрудник кафедры неорганической химии ФГАОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

Голованова Ольга Александровна – д.г.-м.н., профессор, заведующая кафедрой неорганической химии ФГАОУ ВО «Омский Государственный Университет имени Ф.М. Достоевского»

Svetlana A. Gerk – Ph. D., Associate Professor, Senior Researcher, Inorganic Chemistry Department, Dostoevsky Omsk State University

Olga A. Golovanova – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Inorganic Chemistry, Dostoevsky Omsk State University

Поступила в редакцию/received: 29.08.2024; после рецензирования/revised: 26.09.2024; принята/accepted 01.10.2024.