

ХИМИЯ CHEMISTRY

УДК 547.962.9:553.641

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-3-198-205>

Поступило в редакцию 26.11.2024

Received 26.11.2024

А. А. Гайдаш¹, академик А. И. Кулак¹, В. К. Крутько¹, О. Н. Мусская¹,
К. В. Скороцкая², Е. Н. Крутько¹

¹Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

²Научно-исследовательский институт физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

СТРУКТУРИРОВАНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИНЕРАЛИЗАЦИИ КОЛЛАГЕНОВЫХ СКАФФОЛДОВ

Аннотация. Изучены структура и физико-химические свойства скаффолдов, полученных из ацетатных экстрактов фибриллярного коллагена из оболочек сухожилий крыс Вистар. При 37 °С синтезирован пленчатый, 6 °С – объемный скаффолды, которые структурируются на клубковые и внеклубковые фракции. Объемные соотношения фракций определяются влиянием температуры на кинкинг коллагеновых волокон: при 37 °С кинкинг подавляется и приоритетно формируется фракция с исходно расправленными волокнами – внеклубковый каркас пленчатого скаффолда, при 6 °С кинкинг усиливается и ускоряется рост фракции с исходно извитыми волокнами – клубки объемного скаффолда. Типогенез гидроксиапатита определяется микроструктурой скаффолдов и направлением развития транспирирующих структур: стехиометрический гидроксиапатит синтезируется в доминантных водоиспаряющих фракциях, карбонат-гидроксиапатит – в субдоминантных водоудерживающих фракциях. Кинкинг и прочность пептидных цепей фибриллярного коллагена обратно взаимосвязаны: при ослаблении кинкинга пептидные цепи упрочняются, при усилении – разупрочняются. Карбонатные замещения чувствительны к температуре синтеза скаффолдов: при 37 °С анионы CO_3^{2-} замещают OH^- , а при 6 °С – PO_4^{3-} группы. Понимание механизмов структурирования кальцийфосфатов на матрицах фибриллярного коллагена позволит проектировать коллаген-апатитовые скаффолды с заданными функциональными свойствами.

Ключевые слова: скаффолды, апатитогенез, стехиометрический гидроксиапатит, карбонат-гидроксиапатит, фибриллярный коллаген, минерализация *in situ*

Для цитирования. Структурирование и физико-химические аспекты минерализации коллагеновых скаффолдов / А. А. Гайдаш, А. И. Кулак, В. К. Крутько [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 3. – С. 198–205. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-3-198-205>

Alexander A. Gaidash¹, Academician Anatoly I. Kulak¹, Valentina K. Krut'ko¹, Olga N. Musskaya¹,
Katarina V. Skrotskaya², Eugene N. Krutsko¹

¹Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Research Institute of Physical and Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

PHYSICOCHEMICAL ASPECTS OF STRUCTURING CALCIUM PHOSPHATE ON FIBRILLARY COLLAGEN SCAFFOLDS

Abstract. The structure and physicochemical properties of scaffolds obtained from acetate extracts of fibrillar collagen from the tendon membranes of Wistar rats have been the subject of study. The synthesis of a film-like scaffold at 37 °C and a volume scaffold at 6 °C was conducted. Scaffolds of both types are structured into glomerular and extraglomerular fractions. The volume ratios of fractions are determined by the influence of temperature on the kinking of collagen fibers. At 37 °C, kinking is suppressed, and a fraction with initially straightened fibers – the extracellular framework of a filmy scaffold – is formed. At 6 °C, kinking increases, and the growth of a fraction with initially twisted fibers – tangles of a volumetric scaffold – is accelerated. The typogenesis of hydroxyapatite is determined by the microstructure of the scaffolds and the direction of development of transpiring structures. Stoichiometric hydroxyapatite is synthesized in dominant water-evaporating fractions,

while carbonate hydroxyapatite is synthesized in subdominant water-retaining fractions. The relationship between kinking and the strength of the peptide chains of fibrillar collagen is characterized by an inverse interdependence. Specifically, when kinking is weakened, the peptide chains are strengthened, and when kinking is strengthened, they are softened. Carbonate substitutions are sensitive to the temperature of scaffold synthesis. At 37 °C, CO_3^{2-} anions replace OH^- , and at 6 °C, PO_4^{3-} groups replace them. The comprehension of the mechanisms underlying the structuring of calcium phosphates on matrices of fibrillary collagen is essential for the design of collagen-apatite-based scaffolds with predefined functional properties.

Keywords: scaffolds, apatitogenesis, stoichiometric hydroxyapatite, carbonate-hydroxyapatite, fibrillar collagen, mineralization *in situ*

For citation. Gaidash A. A., Kulak A. I., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Skrotskaya K. V., Krutsko E. N. Physico-chemical aspects of structuring calcium phosphate on fibrillary collagen scaffolds. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 3, pp. 198–205 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-3-198-205>

Введение. Сырьевые перспективы сухожилий разрабатываются в рамках механобиологического, герминативного и биомиметического подходов [1]. В механобиологическом подходе сухожильные оболочки рассматриваются как генератор структур, сглаживающих механические напряжения: ламелл, сесамовидных глобул, энтез. Ламеллы – пластинки компактизированного фибриллярного коллагена, персистирующие в областях упрочняющегося матриксного флюида [2]. Глобулы – частицы, направленно транспортирующие в очаги механического напряжения медиаторы хондро- и остеогенеза. Энтезы – костно-сухожильные соединения, рассеивающие энергию в переходных структурах [3]. Герминативный подход исходит из способности сухожильных оболочек к сосредоточению прогениторных клеток, обеспечивающих регенерацию сухожильной и костной ткани [4; 5]. В рамках биомиметического подхода разрабатываются методы допирования коллагеновых материалов гидроксиапатитом: перемешивание, покрытие керамикой и шаблонами экстра-интрафибрилярного синтеза гидроксиапатита [6; 7]. Вышеприведенные подходы предполагают использование природного морфогенетического потенциала сухожильных оболочек без введения в искусственные материалы экзогенных факторов гистогенеза. Отсюда особую значимость приобретает изучение особенностей формирования гидроксиапатита *in situ* на матрицах фибриллярного коллагена с применением кристаллизационных инкубационных сред [8]. Ключевым механизмом минерализации коллагеновых волокон является структурирование кальцийфосфатов по апатитовому направлению. При этом типогенез формирующихся гидроксиапатитов, как предполагается, взаимосвязан с микроструктурой коллагеновых каркасов и внутримолекулярной динамикой фибриллярного.

Цель исследования – установить физико-химические особенности апатитогенеза во взаимосвязях со структурой коллагеновых каркасов и внутримолекулярной динамикой фибриллярного коллагена.

Материалы и методы исследования. Соединительнотканые оболочки сухожилий вырезали из хвостов крыс Вистар по методике, разработанной в Институте общей и неорганической химии НАН Беларуси, утвержденной этическим комитетом Института физиологии НАН Беларуси. Коллагеновый гель получен из ацетатных экстрактов сухожильных оболочек в Институте цитологии РАН [9]. Из геля получали скаффолды: пленчатый – прогреванием при 37 °C, объемный – охлаждением при 6 °C (в обоих случаях 3 сут.). Для сканирующей электронной микроскопии образцы фиксировали, обезвоживали, напыляли золотом и изучали на микроскопе LEO 420 (Carl Zeiss, Германия). Рентгенофазовый анализ выполнен на дифрактометре ADVANCE D8 (Bruker, Германия) с использованием базы ICDD PDF-2с: стехиометрический гидроксиапатит [01-084-1998], карбонат-гидроксиапатит [00-035-0180]. Ориентацию коллагеновых фибрилл рассчитывали с помощью индекса OI_{XRD} , кристалличность гидроксиапатита – индекса CI_{XRD} [10; 11]. ИК-спектры записаны на зондовом ИК-микроскопе Hyperion (Bruker, Германия) с морфологическим контролем при 15-кратном увеличении (Gir-objective) в диапазоне 600–4000 cm^{-1} .

Результаты и их обсуждение. Коллагеновый каркас скаффолдов структурируется на доминантные и субдоминантные фракции [12]. В пленчатом скаффолде доминирует внеклубковый каркас, клубковые образования субдоминантны. В объемном скаффолде доминируют клубковые образования, внеклубковый каркас субдоминантен. Морфогенез доминирующих фракций определяется трендом к упорядочению каркаса и развитием транспирирующих структур: увеличивает-

ся численная плотность, параллельность упаковки и ослабляется кинкинг коллагеновых волокон, поры спадаются и преобразуются в многокамерные образования открытого типа, увеличивается связность фибриллярных узлов (табл. 1). Морфогенез субдоминантных фракций определяют хаотизация каркаса и формирование водоудерживающих структур: коллагеновые волокна утолщаются, укорачиваются и повышается их способность к кинкингу, расширяются преобразованные в однокамерные формы поры, уменьшается связность фибриллярных узлов (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Морфометрические показатели скаффолдов

Table 1. Morphometric indicators of scaffolds

Параметр Parameter	Пленчатый скаффолд Film scaffold		Объемный скаффолд Volumetric scaffold	
	Клубки Globules	Внеклубковый каркас Extraglomerular framework	Клубки Globules	Внеклубковый каркас Extraglomerular framework
V_v – относительный объем фракции, %	$35,0 \pm 1,4$	$75,0 \pm 2,9$	$80,0 \pm 2,9$	$20,0 \pm 1,4$
D_{gl} – диаметр клубков, мкм	$85,2 \pm 3,1$	–	$58,1 \pm 2,4$	–
D_f – толщина волокна, мкм	$0,194 \pm 0,02$	$0,165 \pm 0,02$	$0,154 \pm 0,02$	$0,232 \pm 0,02$
l – длина волокна, мкм	$0,796 \pm 0,03$	$0,599 \pm 0,03$	$0,828 \pm 0,04$	$0,868 \pm 0,04$
N_{if} – численная плотность коллагеновых фибрилл, $n/\text{мкм}^2$	$0,218 \pm 0,01$	$0,156 \pm 0,01$	$0,325 \pm 0,01$	$0,225 \pm 0,01$
S_{vf} – удельная площадь поверхности коллагеновых волокон, $\text{мкм}^2/\text{мкм}^3$	$10,3 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,3$
D_p – диаметр пор, мкм	$0,349 \pm 0,02$	$0,241 \pm 0,02$	$0,276 \pm 0,02$	$0,323 \pm 0,02$
V_{vp} – относительный объем пор, %	$18,1 \pm 1,2$	$11,0 \pm 1,2$	$9,1 \pm 1,2$	$19,1 \pm 1,2$
S_{vp} – удельная площадь поверхности пор, $\text{мкм}^2/\text{мкм}^3$	$5,7 \pm 0,2$	$9,8 \pm 0,4$	$9,3 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,2$
r – связность узлов (число волокон, сходящихся в одном узле)	$4,7 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2$

Дифрактограммы структурированы в пики аморфного и упругого рассеяния органической и минеральных фаз (рис. 1). Гало органических фаз расщеплены на доминантные и субдоминантные фракции. Индекс OI_{XRD} в доминантных фракциях (внеклубковая фракция пленчатого и клубки объемного скаффолдов) составляет 0,58, что указывает на упорядоченное состояние коллагеновой фракции скаффолдов. Минеральная фаза представлена гидроксиапатитом $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, пирофосфатом кальция $\alpha\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ и трикальцийфосфатом $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. В пленчатом скаффолде пики гидроксиапатита узкие на полувысотах с четко оформленными полосами плоскостей (112) и (300) в диапазонах $32,07^\circ$ и $32,13^\circ$ 2θ (рис. 1, стрелки 3, 4), что свидетельствует об агрегации гидроксиапатита в крупные частицы. Индекс CI_{XRD} в пленчатом скаффолде составляет 52,2, в объемном – 37,1.

Полосы амидов I, II и III внеклубковой фракции пленчатого скаффолда сдвинуты в высокочастотную область (рис. 2), что свидетельствует об упрочнении пептидных связей в первичных, вторичных межцепочечных цепях фибриллярного коллагена. Положения полос связей растяжения PO_4 (ν^1), изгибных колебаний PO_4 (ν^3) соответствуют стехиометрическому гидроксиапатиту. Полосы связей CO_3 групповых (ν^3) сдвинуты в высокочастотную область, что в сочетании с доминированием площади подполосы карбонатного пика, относимого к замещениям А-типа, свидетельствует о замещении ОН-групп.

Полосы амидных комплексов в клубках пленчатого скаффолда сдвинуты в низкочастотную область (рис. 2), что свидетельствует о разупрочнении и гидратации первичных пептидных цепей фибриллярного коллагена. Полосы связей PO_4 (ν^1) и PO_4 (ν^3) сдвинуты в диапазон, относимый к карбонат-гидроксиапатиту. Значительное падение индекса $\text{InCO}_3/\text{InA I}$ (табл. 2) свидетельствует о декарбоксилировании первичных пептидных цепей, обусловленном повышенным расходом карбоксильных групп на образование водородных связей с ОН-группами воды. Колебания CO_3 (ν^3) представлены широкой полосой с доминированием низкочастотной подполосы, что в сочетании с повышенным индексом $\text{InCO}_3/\text{InPO}_4$ (ν^3) свидетельствует об интенсивных карбонатных замещениях по В-типу (табл. 2).

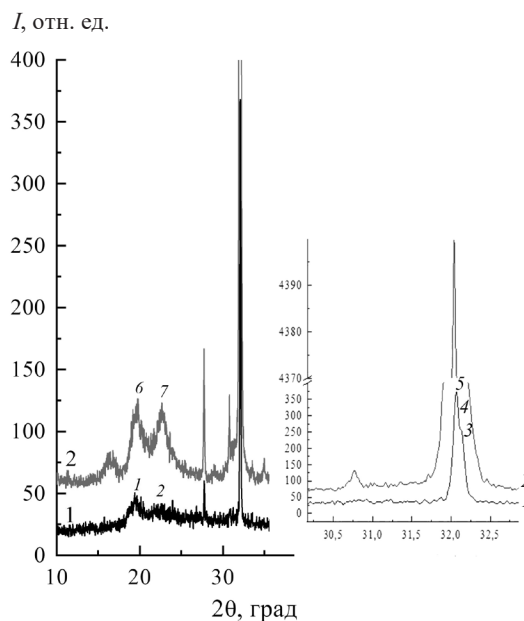


Рис. 1. Дифрактограммы образцов: 1 – пленчатый скаффолд: 1 – доминантная фракция, 2 – субдоминантная фракция, 3 – пик (300), 4 – пик (112), 5 – пик (211); 2 – объемный скаффолд: 6 – доминантная фракция, 7 – субдоминантная фракция

Fig. 1. Diffraction patterns of samples: 1 – filmy scaffold: 1 – dominant fraction, 2 – subdominant fraction, 3 – peak (300), 4 – peak (112), 5 – peak (211); 2 – volumetric scaffold: 6 – dominant fraction, 7 – subdominant fraction

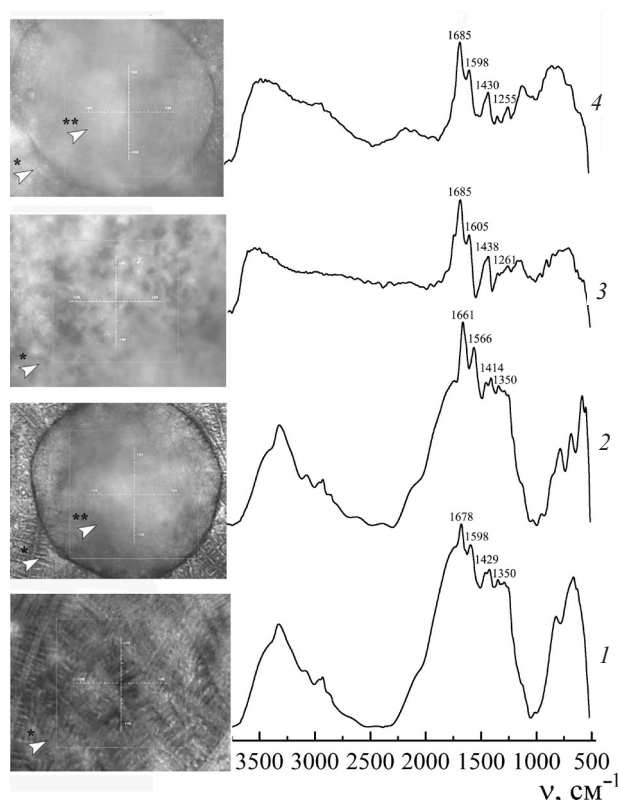


Рис. 2. Зондовая ИК-спектроскопия: точка съемки и ИК-спектр образцов: 1 – внеклубковый каркас* пленчатого скаффолда, 2 – клубок** пленчатого скаффолда, 3 – внеклубковый каркас* объемного скаффолда, 4 – клубок** объемного скаффолда

Fig. 2. Probe IR spectroscopy: shooting point and IR spectrum of samples: 1 – extraglomerular framework* of film scaffold, 2 – globule** of film scaffold, 3 – extraglomerular framework* of volumetric scaffold, 4 – globule** of volumetric scaffold

Таблица 2. Волновые числа (cm^{-1}) и соотношения интенсивностей полос ИК-спектров скаффолдовTable 2. Wave numbers (cm^{-1}) and the ratio of intensities of bands in the IR spectra of scaffolds

Молекулярная группа Molecular group	Пленчатый скаффолд Film scaffold		Объемный скаффолд Volumetric scaffold	
	Клубки Globuls	Внеклубковый каркас Extraglomerular framework	Клубки Globuls	Внеклубковый каркас Extraglomerular framework
<i>Кальцийфосфаты</i> <i>Calcium phosphates</i>				
PO_4 растяжения (ν^1)	952	1013	1025	966
PO_4 изгиба (ν^3)	1033	1122	1120	1022
CO_3 групповые	1409	1429	1427	1435
<i>Фибриллярный коллаген I типа</i> <i>Fibrillar collagen type I</i>				
Амид I	1664	1700	1682	1688
Амид II	1565	1594	1599	1606
Амид III	1342	1352	1248	1258
<i>Индексы интенсивностей характеристичных полос</i> <i>Intensity indices of characteristic bands</i>				
$\text{InCO}_3/\text{InA I}$	0,21	0,46	0,56	0,93
$\text{InCO}_3/\text{InPO}_4(\nu^3)$	3,16	2,01	3,41	9,71
$\text{InPO}_4(\nu^3)/\text{InA I}$	0,07	0,23	0,02	0,10

Во внеклубковой фракции объемного скаффолда полосы амидов I, II и III сдвинуты в высокочастотную область (рис. 2). Полосы PO_4 (ν^1) и PO_4 (ν^3) дислоцированы в диапазонах, относимых к карбонат-гидроксиапатиту. Уширенная полоса CO_3 (ν^3) смещена в низкочастотную область и высокие значения индексов $\text{InCO}_3/\text{InPO}_4$ (ν^3) свидетельствуют о карбонатных замещениях по В-типу. Повышение индексов $\text{InCO}_3/\text{InA I}$ и InPO_4 (ν^3)/ InA I (табл. 2) свидетельствует о карбоксилровании и насыщении фосфат-ионами фибриллярного коллагена. Полоса $3767,7 \text{ cm}^{-1}$ валентных колебаний гидроксильных групп в $\text{Ca}(\text{OH})_2$ свидетельствует о структурном «известковании» гидроксиапатита.

В клубках объемного скаффолда полосы амидного комплекса сдвинуты в низкочастотную область, что свидетельствует о разупрочнении и гидратации пептидных цепей и межцепочечных пространств фибриллярного коллагена. Падение индексов $\text{InCO}_3/\text{InA I}$ и InPO_4 (ν^3)/ InA I свидетельствует о декарбоксилровании коллагена и уменьшении насыщенности фосфат-ионами гидроксиапатита, ассоциированного с фибриллярным коллагеном (табл. 2). Полосы PO_4 (ν^1) и PO_4 (ν^3) связей находятся в диапазонах стехиометрического гидроксиапатита. Максимальный высокочастотный сдвиг полосы PO_4 (ν^1) свидетельствует о перераспределении электронной плотности в сторону усиления связи P–O, что ослабляет связь Ca–O и способствует «уходу» Ca^{2+} [13]. Полоса валентных колебаний гидроксильных групп в молекулах $\text{Ca}(\text{OH})_2$ регистрируется в характеристичном положении, но смещена в низкочастотную область, что может быть обусловлено большим, чем во внеклубковой фракции, ослаблением связей Ca–O. Выход Ca^{2+} из гидроксиапатита создает его локальный избыток в интерстиции. Последствием этого является усиление апатитогенеза на фибриллярном коллагене, обусловленное электростатическим связыванием ионами Ca^{2+} отрицательно заряженных соседних карбонильных и карбоксильных групп $\alpha 1(\text{II})$ -цепей коллагена с образованием сшивающих «ионных мостиков» [14]. Колебания связей CO_3 (ν^3) представлены широкой полосой, пик которой смещен в низкочастотную область (карбонатные замещения В-типа). Полоса растяжения OH на спектрах «жидкой» воды состоит из четырех субполос: $3523, 3481, 3438, 3400 \text{ cm}^{-1}$ (рис. 2). Первые две подполосы отнесены к связанной, остальные – к свободной воде. Доля связанной воды 0,81, свободной – 0,19. Приведенные соотношения водных долей свидетельствуют о том, что в каркасе клубков объемного скаффолда уменьшается количество свободной воды, а в системе гидроксиапатит–коллаген увеличивается количество связанной воды.

При температуре 37°C в условиях интенсивного испарения в связи с обезвоживанием разрушается структура водородных связей между молекулами тропоколлагена, межцепочечные

пространства спадаются, первичные цепи сближаются, более плотно упаковываются. При 6 °С в связи с формированием в клубках водоудерживающих структур и накоплением воды в межцепочечных пространствах возрастает прочность водородных связей карбоксильных групп с «водородными мостиками» интерстициальной воды, что препятствует расслоению, но ограничивает скольжение нитей тропоколлагена. Структурным последствием уплотнения является истончение и укорочение фибрилл (табл. 1), что ослабляет кинкинг – волокна выравниваются и упорядочиваются. Уменьшение извилистости повышает скорость диффузии воды и замедляет апатитогенез на коллагеновых волокнах [15]. Таким образом, в упорядоченных каркасах, образованных короткими, относительно прямолинейными коллагеновыми волокнами с расширенной гидратной оболочкой темпы апатитогенеза снижаются.

Заключение. Скаффолды, полученные из сухожильных оболочек, структурируются на клубковую и внеклубковую фракции. Температура синтеза скаффолдов определяет динамику кинкинга коллагеновых фибрилл. При температуре 37 °С подавляется кинкинг, в соответствии с чем опережающим темпом формируется фракция с исходно более расправленными волокнами – внеклубковый каркас пленчатого скаффолда. При температуре 6 °С кинкинг возрастает, что ускоряет формирование фракции с исходно более извитыми волокнами – клубки объемного скаффолда. Типогенез формирующихся гидроксиапатитов достаточно строго определен микроструктурой скаффолдов и направленностью развития транспирирующих структур: в доминантных фракциях с развитыми водоиспаряющими структурами синтезируется стехиометрический гидроксиапатит, в субдоминантных фракциях с преимущественно водоудерживающими структурами формируется карбонат-гидроксиапатит. Температура оказывает прямо направленное воздействие на кристалличность гидроксиапатитов: при 37 °С формируется гидроксиапатит повышенной кристалличности, при 6 °С – пониженной. Кинкинг и прочность пептидных цепей фибриллярного коллагена обратно взаимозависимы: при ослаблении кинкинга пептидные цепи упрочняются, при усилении, наоборот, разупрочняются. Карбонатные замещения чувствительны к температуре синтеза скаффолдов: при 37 °С анионы CO_3^{2-} замещают OH^- , а при 6 °С – PO_4^{3-} группы. Апатитогенез, осуществляемый *in situ* в коллагеновых каркасах, отличается неоднородной чувствительностью к действию различных структурообразующих факторов.

Благодарности. Авторы благодарны сотрудникам группы тканевых технологий Института цитологии РАН за содействие в получении коллагенового геля. Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, био-регуляторы и биооргхимия» (задание 2.1.04.7).

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the staff of the tissue technology group of the Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences for assistance in obtaining collagen gel. The work was supported by the SPSI “Chemical processes, reagents and technologies, bio-regulators and bioorganic chemistry” (task 2.1.04.7).

Список использованных источников

1. The paratenon contributes to scleraxis-expressing cells during patellar tendon healing / N. A. Dymant, Ch.-F. Liu, N. Kazemi [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, N 3. – Art. e59944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059944>
2. Структура перитенонов паравертебральных сухожилий, обработанных гиалуроновой кислотой / А. А. Гайдаш, В. К. Крутько, А. И. Кулак [и др.] // Успехи современной биологии. – 2023. – Т. 143, № 4. – С. 315–328. <https://doi.org/10.31857/S0042132423040063>
3. The skeletal attachment of tendons – tendon ‘entheses’ / M. Benjamin, T. Kumai, S. Milz [et al.] // Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular and Integrative Physiology. – 2002. – Vol. 133, N 4. – P. 931–945. [https://doi.org/10.1016/s1095-6433\(02\)00138-1](https://doi.org/10.1016/s1095-6433(02)00138-1)
4. Mienaltowski, M. J. Tendon proper- and peritenon-derived progenitor cells have unique tenogenic properties / M. J. Mienaltowski, S. M. Adams, D. E. Birk // Stem Cell Research and Therapy. – 2014. – Vol. 5. – Art. 86. <https://doi.org/10.1186/scrt475>
5. Bone ridge patterning during musculoskeletal assembly is mediated through SCX regulation of *Bmp4* at the tendon-skeleton junction / E. Blitz, S. Viukov, A. Sharir [et al.] // Developmental Cell. – 2009. – Vol. 17, N 6. – P. 861–873. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.10.010>
6. Kuttappan, S. Biomimetic composite scaffolds containing bioceramics and collagen/gelatin for bone tissue engineering – A mini review / S. Kuttappan, D. Mathew, M. B. Nair // International Journal of Biological Macromolecules. – 2016. – Vol. 93, Part B. – P. 1390–1401. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.06.043>
7. Hu, C. Fabrication of intrafibrillar and extrafibrillar mineralized collagen/apatite scaffolds with a hierarchical structure / C. Hu, M. Zilm, M. Wei // Journal of Biomedical Materials Research. Part A. – 2016. – Vol. 104, N 5. – P. 1153–1161. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35649>

8. Development of a biomimetic collagen-hydroxyapatite scaffold for bone tissue engineering using a SBF immersion technique / A. A. Al-Munajjed, N. A. Plunkett, J. P. Cleeson [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research. Part B: Applied Biomaterials*. – 2009. – Vol. 90, N 2. – P. 584–591. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31320>
9. Chandrakasan, G. Preparation of intact monomeric collagen from rat tail tendon and skin and the structure of the non-helical ends in solution / G. Chandrakasan, D. A. Torchia, K. A. Piez // *Journal of Biological Chemistry*. – 1976. – Vol. 251, N 19. – P. 6062–6067. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)33059-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)33059-4)
10. Collagen fibril orientation in ovine and bovine leather affects strength: A small angle X-ray scattering (SAXS) study / M. M. Basil-Jones, R. L. Edmonds, S. M. Cooper, R. G. Haverkamp // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2011. – Vol. 59, N 18. – P. 9972–9979. <https://doi.org/10.1021/jf202579b>
11. Early diagenetic evolution of bone phosphate: An X-ray diffractometry analysis / A. Person, H. Bocherens, J.-F. Saliège [et al.] // *Journal of Archaeological Science*. – 1995. – Vol. 22, N 2. – P. 211–221. <https://doi.org/10.1006/jasc.1995.0023>
12. Структура и морфогенетические свойства коллагеновых матриц, полученных из соединительнотканых оболочек паравerteбральных сухожилий / А. А. Гайдаш, А. И. Кулак, В. К. Крутько [и др.] // *Успехи современной биологии*. – 2024. – Т. 144, № 3. – С. 265–290. <https://doi.org/10.31857/S0042132424030024>
13. Rietveld refinements and spectroscopic studies of the structure of Ca-deficient apatite / R. M. Wilson, J. C. Elliott, S. E. P. Dowker, L. M. Rodriguez-Lorenzo // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26, N 11. – P. 1317–1327. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.04.038>
14. Rhee, S. H. Nucleation of hydroxyapatite crystal through chemical interaction with collagen / S. H. Rhee, J. D. Lee, J. Tanaka // *Journal of the American Ceramic Society*. – 2000. – Vol. 83, N 11. – P. 2890–2892. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.2000.tb01656.x>
15. 3D Tortuosity and diffusion characterization in the human mineralized collagen fibril using a random walk model / F. Bini, A. Pica, A. Marinozzi, F. Marinozzi // *Bioengineering*. – 2023. – Vol. 10, N 5. – Art. 558. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10050558>

References

1. Dymant N. A., Liu C.-F., Kazemi N., Aschbacher-Smith L. E., Kenter K., Breidenbach A. P., Shearn J. T., Wylie C., Rowe D. W., Butler D. L. The paratenon contributes to scleraxis-expressing cells during patellar tendon healing. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 3, art. e59944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059944>
2. Gaidash A. A., Krut'ko V. K., Kulak A. I., Musskaya O. N., Skrotskaya K. V., Tokalchik Yu. P., Kulchitsky V. A. Structure of the peritenons of the paravertebral tendons treated by hyaluronic acid. *Biology Bulletin Reviews*, 2023, vol. 13, pp. 559–571. <https://doi.org/10.1134/s2079086423060075>
3. Benjamina M., Kumai T., Milz S., Boszczyk B. M., Boszczyk A. A., Ralphs J. R. The skeletal attachment of tendons – tendon ‘entheses’. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 2002, vol. 133, no. 4, pp. 931–945. [https://doi.org/10.1016/s1095-6433\(02\)00138-1](https://doi.org/10.1016/s1095-6433(02)00138-1)
4. Mienaltowski M. J., Adams S. M., Birk D. E. Tendon proper- and peritenon-derived progenitor cells have unique tenogenic properties. *Stem Cell Research and Therapy*, 2014, vol. 5, art. 86. <https://doi.org/10.1186/scrt475>
5. Blitz E., Viukov S., Sharir A., Shwartz Y., Galloway J. L., Pryce B. A., Johnson R. L., Tabin C. J., Schweitzer R., Zelzer E. Bone ridge patterning during musculoskeletal assembly is mediated through SCX regulation of *Bmp4* at the tendon-skeleton junction. *Developmental Cell*, 2009, vol. 17, no. 6, pp. 861–873. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.10.010>
6. Kuttappan S., Mathew D., Nair M. B. Biomimetic composite scaffolds containing bioceramics and collagen/gelatin for bone tissue engineering – A mini review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, vol. 93, part B, pp. 1390–1401. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.06.043>
7. Hu C., Zilm M., Wei M. Fabrication of intrafibrillar and extrafibrillar mineralized collagen/apatite scaffolds with a hierarchical structure. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 2016, vol. 104, no. 5, pp. 1153–1161. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35649>
8. Al-Munajjed A. A., Plunkett N. A., Gleeson J. P., Weber T., Jungreuthmayer C., Levingstone T., Hammer J., O'Brien F. J. Development of a biomimetic collagen-hydroxyapatite scaffold for bone tissue engineering using a SBF immersion technique. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B: Applied Biomaterials*, 2009, vol. 90, no. 2, pp. 584–591. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31320>
9. Chandrakasan G., Torchia D. A., Piez K. A. Preparation of intact monomeric collagen from rat tail tendon and skin and the structure of the nonhelical ends in solution. *Journal of Biological Chemistry*, 1976, vol. 251, no. 19, pp. 6062–6067. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)33059-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)33059-4)
10. Basil-Jones M. M., Edmonds R. L., Cooper S. M., Haverkamp R. G. Collagen fibril orientation in ovine and bovine leather affects strength: A small angle X-ray scattering (SAXS) study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, vol. 59, no. 18, pp. 9972–9979. <https://doi.org/10.1021/jf202579b>
11. Person A., Bocherens H., Saliège J.-F., Paris F., Zeitoun V., Gerard M. Early diagenetic evolution of bone phosphate: An X-ray diffractometry analysis. *Journal of Archaeological Science*, 1995, vol. 22, no. 2, pp. 211–221. <https://doi.org/10.1006/jasc.1995.0023>
12. Gaidash A. A., Kulak A. I., Krut'ko V. K., Blinova M. I., Musskaya O. N., Aleksandrova S. A., Skrotskaya K. V., Kulchitsky V. A. Structure and morphogenetic properties of collagen matrixes obtained from connective tissue sheaths of paravertebral tendons. *Biology Bulletin Reviews*, 2024, vol. 14, pp. 758–778. <https://doi.org/10.1134/S2079086424600413>

13. Wilson R. M., Elliott J. C., Dowker S. E. P., Rodriguez-Lorenzo L. M. Rietveld refinements and spectroscopic studies of the structure of Ca-deficient apatite. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, no. 11, pp. 1317–1327. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.04.038>
14. Rhee S. H., Lee J. D., Tanaka J. Nucleation of hydroxyapatite crystal through chemical interaction with collagen. *Journal of the American Ceramic Society*, 2000, vol. 83, no. 11, pp. 2890–2892. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.2000.tb01656.x>
15. Bini F., Pica A., Marinozzi A., Marinozzi F. 3D Tortuosity and diffusion characterization in the human mineralized collagen fibril using a random walk model. *Bioengineering*, 2023, vol. 10, no. 5, art. 558. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10050558>

Информация об авторах

Гайдаш Александр Александрович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aljack880@gmail.com.

Кулак Анатолий Иосифович – академик, д-р хим. наук, профессор, директор. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kulak@igic.bas-net.by.

Крутько Валентина Константиновна – канд. хим. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tsuber@igic.bas-net.by.

Мусская Ольга Николаевна – канд. хим. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: musskaja@igic.bas-net.by.

Скроцкая Катарина Владимировна – инженер. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: Katarinaskr@gmail.com.

Крутько Евгений Николаевич – ст. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ev_krutsko@igic.bas-net.by.

Information about the authors

Gaidash Alexander A. – D. Sc. (Medicine), Professor, Leading Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aljack880@gmail.com.

Kulak Anatoly I. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Director. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kulak@igic.bas-net.by.

Krut'ko Valentina K. – Ph. D. (Chemistry), Assistant Professor, Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tsuber@igic.bas-net.by.

Musskaya Olga N. – Ph. D. (Chemistry), Assistant Professor, Leading Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: musskaja@igic.bas-net.by.

Skrotskaya Katarina V. – Engineer. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Katarinaskr@gmail.com.

Krutsko Evgeny N. – Senior Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ev_krutsko@igic.bas-net.by.