

Синтез и свойства частично сшитых олигогиалуронанов

© Коновалова⁺ Анна Андреевна, Ли Екатерина Гавриловна,

Жаворонок^{*} Елена Сергеевна

Кафедра биотехнологии и промышленной фармации. Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова. МИРЭА – Российский технологический университет. пр. Вернадского, 86. г. Москва, 119571. Россия. Тел.: +7 967 049 4374. E-mail: AA-Konov@yandex.ru

^{*}Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, сшитый полимер, ИК-фурье спектроскопия, плотность сшивки.

Аннотация

Гиалуронаны активно применяются в различных областях медицины, таких как офтальмология, артрология, косметология. При введении в организм они разрушаются под действием ферментов. Для замедления этого процесса гиалуронаны подвергают сшиванию. Целью этого исследования является изучение пути синтеза и определение плотности сшивки олигогиалуронанов исходной молекулярной массы от 11.2 кДа до 1800 кДа. Для изучения пути протекания синтеза был использован метод ИК-фурье спектроскопии с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения. Для оценки плотности сшивки использованы два различных метода: метод Флори – Ренера и метод Гута – Джеймса – Марка. В первом случае плотность сшивки определяли по степени набухания, а во втором – по модулю упругости при сжатии.

Измерены ИК-фурье спектры исходных веществ и полученных частично сшитых гиалуронанов. Определено, что при сшивании уменьшается количество гидроксильных, карбоксильных и аминоксильных групп. Определена плотность сшивки для частично сшитых гиалуронанов с исходными молекулярными массами от 11.2 кДа до 1800 кДа. Показано, что с увеличением исходной молекулярной массы увеличивается число звеньев, приходящихся на одну сшивку. Со стороны гиалуронана в отверждении принимают участие N-ацетильные фрагменты, карбоксильные и гидроксильные группы. Эпоксидные группы диглицидилового эфира 1,4-бутандиола (БДДЭ) практически полностью прореагировали. Плотность сшивки уменьшается с увеличением исходной молекулярной массы гиалуронана, что может быть связано с тем, что высокомолекулярные гиалуронаны образуют в водной среде глобулярные структуры, и часть активных групп оказывается закрыта для взаимодействия с отверждающим агентом.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Коновалова А.А., Ли Е.Г., Жаворонок Е.С. Синтез и свойства частично сшитых олигогиалуронанов. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.86. №6. С.31-36. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-31

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Коновалова А.А., Ли Е.Г., Жаворонок Е.С. Синтез и свойства частично сшитых олигогиалуронанов. *Бутлеровские сообщения А*. 2026. Т.13. №2. Id.16. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-31/ROI-jbc-A/26-13-2-16 (Russian)

The output for citing the English online version of the article:

Anna A. Konovalova, Ekaterina G. Li, Elena S. Zhavoronok. Synthesis and properties of partially cross-linked oligo hyaluronic acid. *Butlerov Communications A*. 2026. Vol.13. No.2. Id.16. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-31/ROI-jbc-A/26-13-2-16

Литература

- [1] M.M. Rapport, B. Weissman, A. Linker, K. Meyer. Isolation of a crystalline disaccharide, hyalobiuronic acid, from hyaluronic acid. *Nature*. 1951. Vol.168. P.996-997.
- [2] P. Snetkov, K. Zakharova, S. Morozkina, R. Olekhovich, M. Uspenskaya. Hyaluronic acid: The influence of molecular weight on structural, physical, physico-chemical, and degradable properties of biopolymer. *Polymers*. 2020. Vol.12. No.8. Article 1800. DOI: 10.3390/polym12081800
- [3] ГОСТ Р 58484-2019. Имплантаты хирургические неактивные. Имплантаты на основе гиалуроновой кислоты. Стандартное руководство по определению характеристик гиалуроновой кислоты как основы медицинских изделий. [GOST R 58484-2019. Non-active surgical implants.

- Implants based on hyaluronic acid. Standard guide to determining characteristics and conducting trials of hyaluronic acid, as an incipient basis for medical devices. (Russian)]
- [4] I.S. Rudic, A.V. Vasiliev, A.V. Mironov, V.S. Kuznetsova, F.F. Losev. Some methods for managing the degradation of biomedical implantable materials based on collagen and hyaluronic acid. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. **2025**. Vol.8. No.4. Article e00289. DOI: 10.18097/BMCRM00289
- [5] Хабаров В.Н., Иванов П.Л. Биомедицинское применение гиалуроновой кислоты и её химически модифицированных производных. *Москва: ГЭОТАР-Медиа*. **2020**. 284с. [V.N. Khabarov, P.L. Ivanov. Biomedical application of hyaluronic acid and its chemically modified derivatives. *Moscow: GEOTAR-Media*. **2020**. 284p. (Russian)]
- [6] N. Zerbinati, S. Sommatì, C. Maccario, M.C. Capillo, G. Grimaldi, G. Alonci, R. Rauso, S. Guida, R. Mocchi. Comparative physicochemical analysis among 1,4-butanediol diglycidyl ether cross-linked hyaluronic acid dermal fillers. *Gels*. **2021**. Vol.7. No.3 Article 139. DOI: 10.3390/gels7030139
- [7] M. Wanselius, A. Rodler, S.S. Searle, S. Abrahamsén-Alami, P. Hansson. Responsive hyaluronic acid–ethylacrylamide microgels fabricated using microfluidics technique. *Gels*. **2022**. Vol.8. No.9. P.588. DOI: 10.3390/gels8090588
- [8] M. Bercea, M. Nichifor, J. Eckelt, B.A. Wolf. Dextran-based polycations: Thermodynamic interaction with water as compared with unsubstituted dextran, 2–Flory/Huggins interaction parameter. *Macromolecular Chemistry and Physics*. **2011**. Vol.212. No.17. P.1932-1940. DOI: 10.1002/macp.20110019
- [9] Anna A. Konovalova, Ekaterina G. Li, Elena S. Zhavoronok. Synthesis and properties of partially cross-linked oligo hyaluronic acid. *Butlerov Communications A*. **2026**. Vol.13. No.2. Id.16. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-31/ROI-jbc-A/26-13-2-16
- [10] Коновалова А.А., Ли Е.Г., Жаворонок Е.С. Синтез и свойства частично сшитых олигогиалуронанов. *Бутлеровские сообщения А*. **2026**. Т.13. №2. Id.16. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-31/ROI-jbc-A/26-13-2-16 (Russian)

The English version of the article has been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications A
Advances in Organic Chemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI-jbc-A/26-13-2-16

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-6-31/ROI-jbc-A/26-13-2-16

Synthesis and properties of partially cross-linked oligo hyaluronic acid

Anna A. Konovalova,⁺ Ekaterina G. Li, Elena S. Zhavoronok*

Biotechnology and Industrial Pharmacy Division. M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies.

MIREA – Russian Technological University. Vernadsky Ave., 86. Moscow, 119571. Russia.

Phone: +7 967 049 4374. E-mail: AA-Konov@yandex.ru

*Supervising author; ⁺Corresponding author

Keywords: hyaluronic acid, cross-linked polymer, FTIR spectroscopy, cross-link density.

Abstract

Hyaluronans are widely used in various fields of medicine, such as ophthalmology, arthrology, and cosmetology. When introduced into the body, they are degraded by enzymes. To slow this process, hyaluronans are cross-linked. The aim of this study was to investigate the synthetic pathway and determine the cross-linking density of oligohyaluronans with starting molecular weights ranging from 11.2 kDa to 1800 kDa. FTIR spectroscopy with an attenuated total reflectance attachment was used to study the synthetic pathway. Two different methods were used to assess cross-linking density: the Flory-Rehner method and the Guth-James-Mark method. In the first case, cross-linking density was determined by the degree of swelling, while in the second, by the compressive elastic modulus.

FTIR spectra of the starting materials and the resulting partially cross-linked hyaluronans were recorded. It was determined that cross-linking reduces the number of hydroxyl, carboxyl, and amino groups. The cross-link density was determined for partially cross-linked hyaluronans with initial molecular weights ranging from 11.2 kDa to 1800 kDa. As the initial molecular weight increases, the number of units per cross-link increases. On the hyaluronan side, *N*-acetyl fragments, carboxyl, and hydroxyl groups participate in curing. The epoxy groups of 1,4-butanediol diglycidyl ether react almost completely. The cross-link density decreases with increasing initial hyaluronan molecular weight, which may be due to the fact that high-molecular-weight hyaluronans form globular structures in an aqueous medium, preventing some of the active groups from interacting with the curing agent.