# BIOMIMETIK XITOZAN–KOLLAGEN/GIDROKSIAPATIT GIBRID NANOKOMPOZITLARINING SINTEZI

**Sayfullayeva Mardona Said qizi**
O‘zbekiston Milliy Pedagogika Universiteti,
O‘zbekiston, Toshkent 100027

**Ergashev Qandiyor Xorun o‘g‘li**
O‘zbekiston Milliy Pedagogika Universiteti,
O‘zbekistan, Toshkent 100027,
O‘zR FA Polimerlar kimyosi va fizikasi instituti,
O‘zbekiston, Toshkent 100128
e-mail: kandiyor_ergashev@yahoo.com
Doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.20498634

**Annotatsiya**

Ushbu maqolada xitozan–kollagen/gidroksiapatit (XZ–Koll/GAp) gibrid nanokompozitlari in situ biomineralizatsiya usuli asosida sintez qilinib, gidroksiapatit nanokristallarining biopolimer matritsa ichida shakllanish qonuniyatlari o‘rganildi. Rentgenfazaviy tahlil natijalari 2θ ≈ 25,83° va 31,99° sohalarda kuzatilgan refleksiyalar JCPDS 09-0432 standartiga mos kelishini hamda 1,9–11,6 nm o‘lchamdagi nanokristall gidroksiapatit fazasi hosil bo‘lganligini ko‘rsatdi. SEM tahlillari asosida kompozitning zich va uzluksiz mikroqo‘pol gibrid tuzilishga ega ekanligi, sirt notekisligining maksimal qiymati esa ≈452 nm ni tashkil qilishi aniqlandi. Olingan natijalar xitozan–kollagen/GAp kompozitlarining biomimetik va biofaol xususiyatlarga ega ekanligidan kelib chiqib, ularni suyak to‘qima muhandisligi uchun samarali gibrid biomaterial sifatida qo‘llashga tavsiya etadi.

**Kalit so'zlar:** xitozan, kollagen, gidroksiapatit, gibrid nanokompozitlar, in situ biomineralizatsiya, biomimetik biomateriallar, suyak to‘qima muhandisligi, nanokristall gidroksiapatit.

**Abstract**

In this study, chitosan–collagen/hydroxyapatite (XZ–Koll/HA) hybrid nanocomposites were successfully synthesized via the in situ biomineralization method, and the formation behavior of hydroxyapatite nanocrystals within the biopolymer matrix was investigated. X-ray phase analysis revealed characteristic reflections at 2θ ≈ 25.83° and 31.99°, corresponding to the JCPDS 09-0432 standard, confirming the formation of nanocrystalline hydroxyapatite with crystal sizes ranging from 1.9 to 11.6 nm. SEM analysis demonstrated that the obtained composite possessed a dense, continuous, and micro-rough hybrid structure, with a maximum surface roughness of approximately 452 nm. The obtained results indicate that, due to their biomimetic and bioactive properties, chitosan–collagen/HA composites can be recommended as promising hybrid biomaterials for bone tissue engineering applications..

**Keywords:** chitosan, collagen, hydroxyapatite, hybrid nanocomposites, in situ biomineralization, biomimetic biomaterials, bone tissue engineering, nanocrystalline hydroxyapatite

**Аннотация**

В данной статье методом in situ биоминерализации были синтезированы гибридные нанокомпозиты хитозан–коллаген/гидроксиапатит (XZ–Koll/GA), а также изучены закономерности формирования нанокристаллов гидроксиапатита внутри биополимерной матрицы. Результаты рентгенофазового анализа показали, что рефлексы при 2θ ≈ 25,83° и 31,99° соответствуют стандарту JCPDS 09-0432 и подтверждают образование нанокристаллической фазы гидроксиапатита размером 1,9–11,6 нм. По данным SEM-анализа установлено, что композит обладает плотной, непрерывной и микрошероховатой гибридной структурой, при этом максимальная шероховатость поверхности составила ≈452 нм. Полученные результаты, учитывая

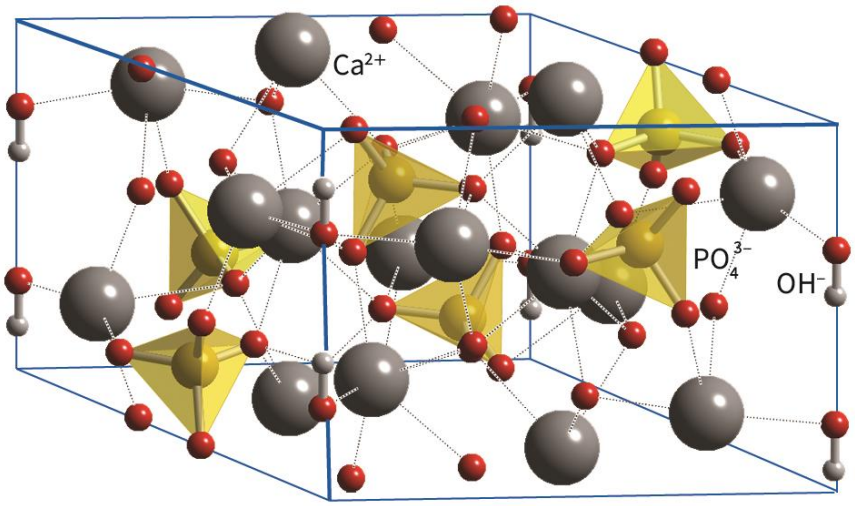
биомиметические и биоактивные свойства композитов хитозан–коллаген/GA, позволяют рекомендовать их в качестве перспективного гибридного биоматериала для инженерии костной ткани.

**Ключевые слова:** хитозан, коллаген, гидроксиапатит, гибридные нанокомпозиты, in situ биоминерализация, биомиметические биоматериалы, инженерия костной ткани, нанокристаллический гидроксиапатит.

## KIRISH

Gidroksiapatit (GAp) asosidagi biomateriallar to‘qima muhandisligi va regenerativ tibbiyotda keng qo‘llanilayotgan istiqbolli materiallardan biri hisoblanadi. To‘qima muhandisligi zararlangan to‘qimalarni tiklash va ularning funksional faolligini saqlashga qaratilgan bo‘lib, bunda biomimetik skeletlar, hujayralar va bioaktiv moddalar muhim rol o‘ynaydi [1]. Ayniqsa, suyak to‘qima muhandisligida osteokonduktiv xossalarga ega GAp biomateriallari keng ahamiyat kasb etadi [10]. Sun’iy gidroksiapatitlar stexiometrik (s-GAp) va nostexiometrik (ns-GAp) turlarga bo‘linadi. Nostexiometrik GAp lar tarkibida $HPO_4^{2-}$ , $H_2PO^{4-}$, yoki $OH^-$ o‘rniga $O^{2-}$ ionlari va suv molekulalari mavjud bo‘lishi mumkin. Tabiiy hamda biologik manbalardagi GAp kristallari esa geksagonal yoki monoklinik kristall tuzilishga ega bo‘lishi bilan tavsiflanadi [1, 2].

Gidroksiapatit (GAp) kristall panjarasida ikki xil mustaqil kalsiy atomi — Ca(I) va Ca(II) mavjud bo‘lib, Ca(II) atomlari uchburchak konfiguratsiyada joylashadi, Ca(I) atomlari esa olti kislorod atomi bilan koordinatsiyalangan. GAp tuzilishi izomorf almashinuvlarga moyil bo‘lib, ionlarning o‘lchami va zaryadi o‘xshashligi tufayli kristall panjarasi buzilmagan holda turli ionlar bilan almashinishi mumkin. Xususan, $PO_4^{3-}$ va $OH^-$ guruhlari karbonat ionlari bilan almashinib, mos ravishda B va A tipdagi karbonatli GA hosil qiladi [16]. Bundan tashqari, biologik GAp tarkibida $Cl^-$, $F^-$, $Mg^{2+}$, $Na^+$, $K^+$ hamda Sr, Zn, Cu va Fe kabi mikroelementlar uchraydi [17]. Ushbu ionlar suyak to‘qimasining biologik faolligi, fermentativ jarayonlari va biomaterialning fizik-kimyoviy xossalariga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Ayniqsa, $Mg^{2+}$ va $CO_3^{2-}$ ionlari kristall o‘lchamining kamayishi hamda eruvchanlikning ortishiga sabab bo‘ladi [3].

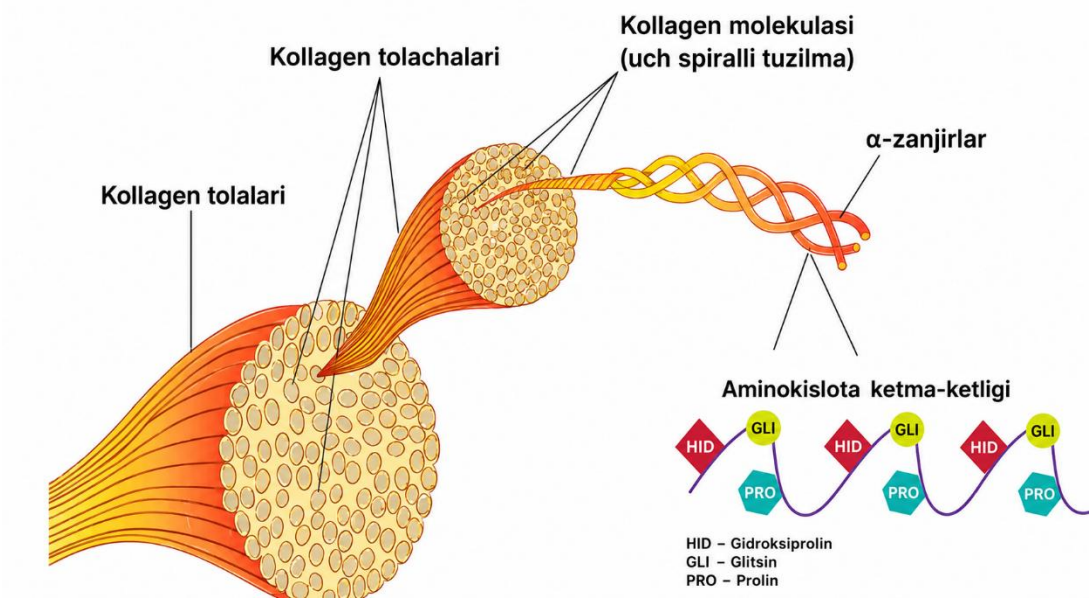



https://www.chemtube3d.com/sshydroxyapatite/

**1-rasm.** GApning kristall tuzilishining sxematik tasviri.

Xitozan va kollagen biopolimerlari gidroksiapatit (GAp) asosidagi gibrid kompozitlar tarkibiga ularning yuqori biomosligi, biodegradatsiyalanishi va biomimetik xususiyatlari sababli tanlandi. Kollagen suyak to‘qimasining asosiy organik komponenti sifatida hujayralarning adgeziyasi va proliferatsiyasini qo‘llab-quvvatlasa, xitozan polikation tabiatga ega bo‘lib, biofaollik, antibakterial xususiyat hamda yaxshi plyonka hosil qilish qobiliyatini namoyon etadi. Ushbu biopolimerlarning GAp bilan kombinatsiyasi tabiiy suyak matriksiga yaqin bo‘lgan, mexanik mustahkamligi va osteokonduktiv xossalari yaxshilangan gibrid biomateriallarni yaratish imkonini beradi [4].

Kollagen, inson tanasidagi eng ko‘p uchraydigan oqsil bo‘lib, uning molekulalari yoki tolalari gidrogel, membrana yoki g’ovak shakllarini hosil qilib, jarrohlikda va to‘qima muhandisligida ishlatiladigan materiallar sifatida, shuningdek, qon to‘xtatuvchi materiallar, yaralarni davolashda qo‘llaniladigan yasalma terilar, transplantatsiya va qo‘llab-quvvatlovchi tuzilmalar sifatida ishlatiladi [5].



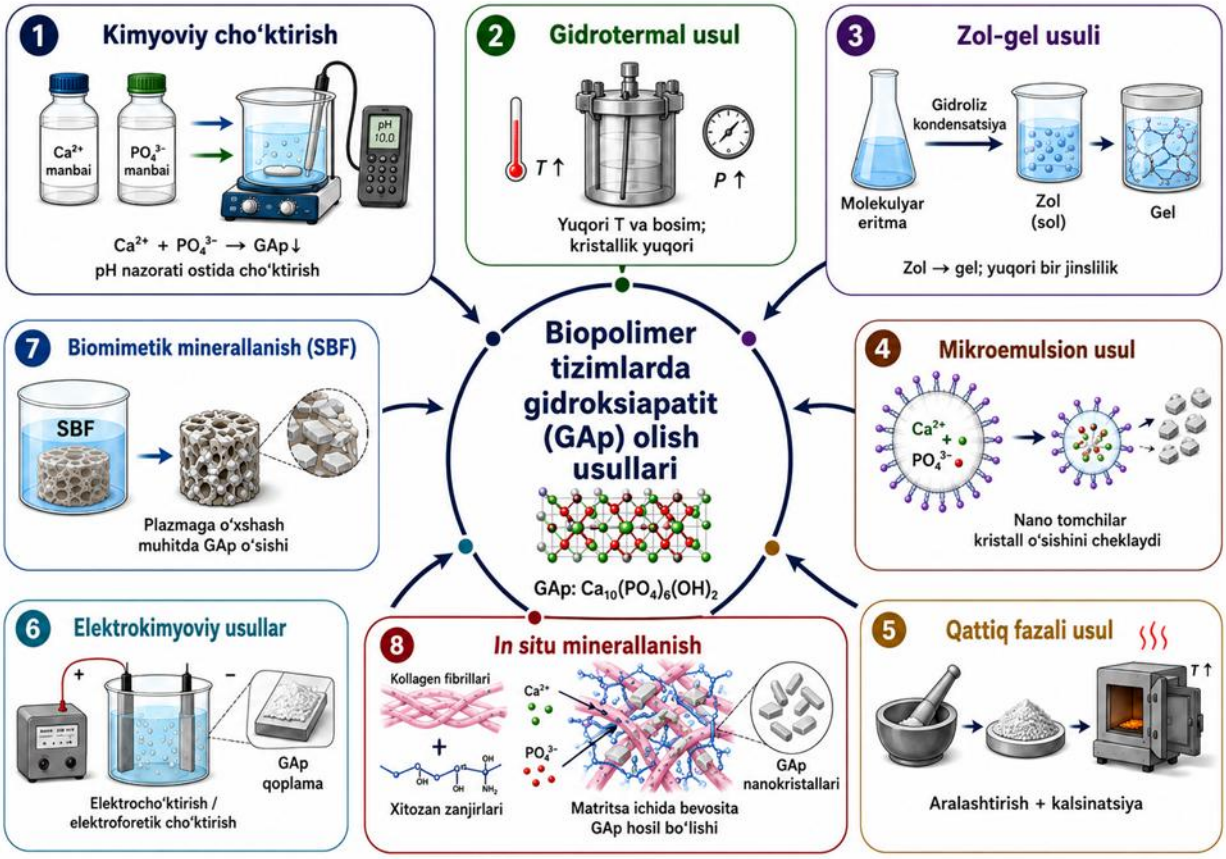

https://www.anec.org/en/structure-of-collagen.htm

**2-rasm**. Kollagen tuzilishining sxematik tasviri

Hozirgi kunda genetik jihatdan farqlanuvchi 26 dan ortiq kollagen turlari aniqlangan bo‘lib, ular supramolekulyar tuzilishi va biologik funksiyalariga ko‘ra bir necha guruhlarga tasniflanadi. Fibril hosil qiluvchi kollagenlar (I, II, III, V va XI turlar) organizmdagi kollagenlarning asosiy qismini tashkil etib, suyak, tog‘ay va biriktiruvchi to‘qimalarning mexanik mustahkamligini ta’minlaydi. Fibrillar bilan bog‘langan kollagenlar (IX, XII va XIV turlar) kollagen tolalarining diametri hamda fazoviy tashkil topishini boshqarishda muhim ahamiyatga ega. To‘rsimon (setkasimon) tuzilma hosil qiluvchi kollagenlar (Network-forming collagens – NETs) ya’ni hosil qiluvchi kollagenlar hujayralararo matriksning maxsus strukturalarini shakllantiradi, asosiy membrana kollagenlari esa bazal membranalarning strukturaviy barqarorligini ta’minlaydi. Transmembran kollagenlar hujayra membranalari tarkibiga kirib, hujayralararo signal uzatilishi va adgeziya jarayonlarida ishtirok etadi. Kollagenlarning tuzilishi va yig‘ilish mexanizmlari ham turlicha bo‘lib, masalan, IV tur kollagen moslashuvchan spiral tuzilishga ega va asosan bazal membranalarda uchraydi, VI tur kollagen esa disulfid bog‘lari orqali mikrofibrillar komplekslarni hosil qiladi. Shuningdek, VIII va X tur kollagenlar geksagonal strukturalar hosil qilishi, XIII va XVII turlar esa membrana bilan bog‘langan holda muhim biologik funksiyalarni bajarishi bilan tavsiflanadi [6].

Xitozan tabiiy kelib chiqishga ega bo‘lgan muhim biopolimer bo‘lib, uning kimyoviy tuzilishi va molekulyar tashkil topishi to‘qima muhandisligida qo‘llaniladigan biokompozitlarning fizik-kimyoviy xossalarini belgilaydi. U xitinning qisman deatsetillanishi natijasida hosil bo‘ladigan chiziqli polisaxarid bo‘lib, qisqichbaqasimonlar qobig‘i, hasharotlar kutikulasi hamda ayrim zamburug‘lar hujayra devori tarkibidagi xitin asosida olinadi. Xitozan makromolekulasi β-(1→4)-glikozid bog‘lari orqali bog‘langan D-glyukozamin va N-atsetil-D-glyukozamin bo‘g‘inlaridan tashkil topgan bo‘lib, uning strukturaviy fragmenti shartli ravishda $–[C_6H_{11}NO_4]n–$ ko‘rinishida ifodalanadi. Xitozan tarkibida reaksiya qobiliyatiga ega amin ($–NH_2$) va gidroksil (–OH) guruhlari mavjud bo‘lib, amin guruhlarining kislotali muhitda protonlanib $–NH_3^+$ shakliga o‘tishi unga polikation xususiyat beradi. Natijada xitozan manfiy zaryadlangan ionlar, fosfat va karboksilat guruhlari hamda boshqa biopolimerlar bilan elektrostatik va vodorod bog‘lari hosil qilib o‘zaro ta’sirlashadi. Kimyoviy tuzilishi jihatidan glikozaminoglikanlarga yaqinligi esa uning hujayralararo matriksga o‘xshash biomimetik xususiyatlarini namoyon etadi [7, 8].

Gidroksiapatit (GAp) sintezi turli fizik-kimyoviy yondashuvlar asosida amalga oshiriladi bo‘lib, ular orasida **kimyoviy cho‘ktirish, gidrotermal, zol-gel, mikroemulsion, qattiq fazali, elektrokimyoviy** hamda **biomimetik minerallanish** usullari keng qo‘llaniladi. Kimyoviy cho‘ktirish usuli suvli muhitda $Ca^{2+}$ va $PO_4^{3-}$ ionlarining nazorat qilinadigan pH sharoitida o‘zaro reaksiyasiga asoslanadi va eng sodda hamda samarali usullardan biri hisoblanadi [9-10]. Gidrotermal usul yuqori harorat va bosim ostida yuqori kristallikdagi GAp nanozarrachalarini olish imkonini bersa, zol-gel usuli molekulyar darajada bir jinsli va yuqori tozalikdagi materiallar sinteziga xizmat qiladi. Mikroemulsion usul nanoo‘lchamli tomchilar ichida kristall o‘sishini cheklash orqali dispers zarrachalar hosil qiladi. Qattiq fazali usullarda esa kalsiyga boy prekursorlar yuqori haroratda kalsinatsiyalanib qayta ishlanadi. Elektrokimyoviy usullar, jumladan elektrocho‘ktirish va elektroforetik cho‘ktirish, GAp qoplamalarini metall yoki polimer substratlar yuzasida hosil qilish uchun qo‘llaniladi. Biomimetik minerallanish usuli esa SBF (Simulated Body Fluid) eritmasida biologik muhitga yaqin sharoitda GAp kristallarining o‘sishiga asoslanadi. So‘nggi yillarda kollagen–xitozan matritsasida **in situ minerallanish usuli** alohida ahamiyat kasb etmoqda, chunki bunda GAp nanokristallari biopolimer tarmoq ichida bevosita hosil bo‘lib, ularning bir tekis taqsimlanishi va biomimetik organik-noorganik struktura shakllanishi ta’minlanadi. Kollagen fibrillalari kristallarning yo‘nalgan o‘sishi uchun shablon vazifasini bajarsa, xitozanning $–NH_2$ va –OH funksional guruhlari $Ca^{2+}$ hamda $PO_4^{3-}$ ionlari bilan o‘zaro ta’sirlashib nukleatsiya jarayonini kuchaytiradi. Natijada yuqori biomoslikka, yaxshilangan mexanik xossalarga va osteokonduktivlikka ega bo‘lgan kollagen–xitozan–GAp gibrid biokompozitlari hosil bo‘ladi [9-12].




**3-rasm**. Gidroksiapatit (GAp) sintezining turli fizik-kimyoviy yondashuvlari

Kollagen va xitozan GAp hosil bo‘lishida biomimetik matritsalar sifatida qaraladi, chunki ular suyak to‘qimasining tabiiy hujayralararo matritsasi tarkibi va strukturaviy tashkil topishiga yaqin sharoit yaratadi. Bu biopolimerlar mineral fazaning hosil bo‘lishi uchun faqat passiv asos emas, balki nukleatsiya, kristall o‘sishi va fazoviy yo‘nalishni boshqaruvchi faol muhit vazifasini bajaradi [13,14].

## TADQIQOT METODOLOGIYASI

Xitozan–kollagen/gidroksiapatit (XZ–Koll/GAp) gibrid nanokompozitlari in situ sharoitda sintez qilindi. Dastlab xitozan eritmasi hamda kollagenning suvli eritmasi alohida tayyorlanib, ular ma’lum

nisbatlarda aralashtirildi. Ushbu xitozan–kollagen aralashmasi tizimi magnit aralashtirgichda intensiv aralashtirilgan holda $CaCl_2$ va $KH_2PO_4$ ning suvli eritmalari kalsiy va fosfor ionlarining gidroksiapatitdagi molyar nisbatini saqlagan holda qo‘shildi. Keyingi bosqichda hosil bo‘lgan reaksiya aralashmasi ishqoriy muhitda kompozitning bir vaqtda cho‘kishi (ko-cho‘kma jarayoni) yuz berib, xitozan–kollagen matritsasi ichida gidroksiapatit zarrachalari shakllandi. Hosil bo‘lgan cho‘kma ishqoriy muhitda yetiltirilib, so‘ng dekantatsiya qilindi va bidistillangan suv bilan neytral muhitgacha (pH ≈ 7-7,3) yuvildi. Yakuniy bosqichda olingan xitozan–kollagen/GAp nanokompozitlari muzlatib quritish usuli yordamida quritildi.

Rentgen-fazaviy tahlil.Namunalarining fazaviy tarkibi va kristallik darajasi DRON-3M rentgen difraktometri yordamida, Co Kα nurlanishi (λ = 1.7902 Å) ostida o‘rganildi. Tahlil jarayonida qurilmaning ish sharoitlari U = 22 kV va I = 16 mA qiymatlarda saqlandi. Ushbu usul kristall panjaralardan rentgen nurlarining difraksiyasi hodisasiga asoslanadi. Olingan difraktogrammalar asosida kristallit o‘lchami Debye–Scherrer tenglamasi (K = 0.9, β — yarim balandlikdagi kenglik) yordamida hisoblandi. Bundan tashqari, kristallik darajasi kristall faza intensivligi (J) va amorf fon ($J_a$) nisbatlari orqali baholandi. Ushbu usul yordamida namunada kristall va amorf qismlarning o‘zaro nisbati hamda strukturaviy tartiblilik darajasi aniqlanadi.

Skanerlovchi elektron mikroskopiya (SEM) va energiya-dispersiv spektroskopiya (EDS).Namunalar yuzasining morfologiyasi JEOL JSM–IT210 skanerlovchi elektron mikroskop yordamida o‘rganildi. Tahlil davomida tezlatish kuchlanishi 5–15 kV oralig‘ida, ish masofasi esa taxminan 10.8 mm qilib tanlandi. Tasvirlar turli kattalashtirishlarda InTouchScope dasturi yordamida olindi. SEM usuli elektron nurining namunaga ta’siri natijasida hosil bo‘ladigan ikkilamchi elektronlar signalini qayd etishga asoslanadi va zarrachalarning shakli, o‘lchami hamda sirt holatini aniqlash imkonini beradi. Shu bilan birga, EDS tahlili yordamida namunadagi element tarkibi aniqlanib, ularning sifat va miqdoriy nisbati baholandi.

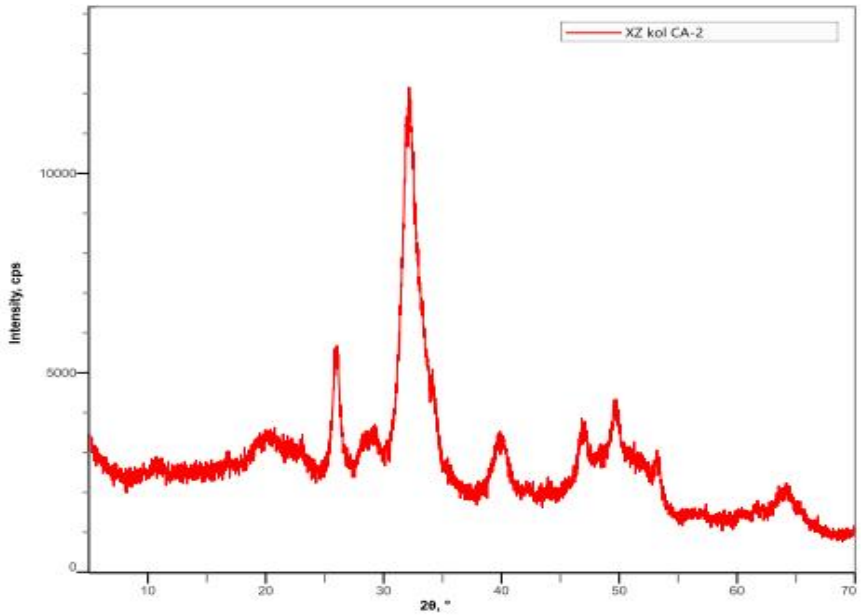
Statistik tahlil.

Barcha tajribalar kamida uch marta (n = 3) takrorlandi va natijalar o‘rtacha qiymat ± standart og‘ish (SD) ko‘rinishida ifodalandi. Ma’lumotlarning normal taqsimlanishi Shapiro–Wilk testi yordamida tekshirildi. Guruhlar orasidagi farqlar bir omilli dispersiya tahlili (one-way ANOVA) orqali baholandi, sezilarli farqlar aniqlanganda esa Tukey post hoc testi qo‘llanildi. Barcha hisob-kitoblar va grafiklar OriginPro 2023 (OriginLab, AQSh) hamda GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software, AQSh) dasturlari yordamida bajarildi. Statistik ahamiyatlilik darajasi $p < 0.05$ deb qabul qilindi.

## NATIJALAR VA UNING MUHOKAMASI

Xitozan–kollagen/gidroksiapatit (XZ–Koll/GAp) gibrid nanokompozitlarining rentgenfazaviy tahlili.

Rentgenfazaviy tahlil (XRD) natijalari kollagen–xitozan biopolimer matritsasida gidroksiapatit fazasining muvaffaqiyatli shakllanganligini ishonchli tarzda tasdiqlaydi. Difraksion maksimumlarning joylashuvi va ularga mos keluvchi d-oraliqlar JCPDS 09-0432 standart kartasi bilan yuqori darajada mos keladi, bu esa hosil bo‘lgan fazaning kristallografik jihatdan gidroksiapatitga tegishli ekanligini ko‘rsatadi. XRD difraktogrammada aniqlangan asosiy piklarning aksariyati gidroksiapatitning xarakterli refleksiyalariga mos keladi. Xususan, 2θ ≈ 25,83° (d = 3,446 Å) va 2θ ≈ 31,99° (d = 2,79 Å) sohalarda kuzatilgan piklar mos ravishda (002) hamda (211)/(112) kristall tekisliklariga tegishli bo‘lib, GAp fazasining identifikatsiyasida asosiy diagnostik belgilardan hisoblanadi. Ayniqsa, 31,99° dagi intensiv maksimum (I = 100%) gidroksiapatitning eng muhim xarakterli refleksiyasi sifatida e’tirof etiladi. Bundan tashqari, 2θ ≈ 28,52°, 39,96°, 46,81°, 49,66° hamda 61,92–63,87° diapazonlarda kuzatilgan piklar mos ravishda (102), (310), (222), (213) va (400)/(402) tekisliklariga tegishli bo‘lib, GAp ning geksagonal kristall tuzilmasini qo‘shimcha ravishda tasdiqlaydi [10].

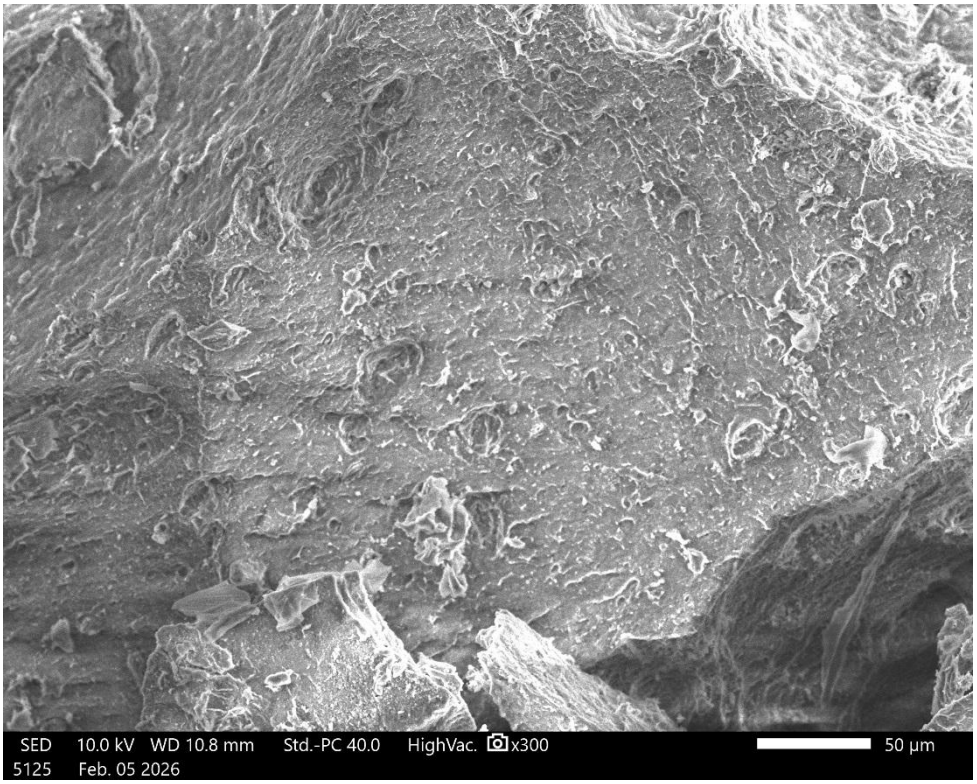



**4-rasm.** XZ–Koll/GAp gibrid nanokompozitining rentgenfazaviy grafigi

D. Sherrer tenglamasi asosida hisoblangan kristallit o‘lchamlari 1,9–11,6 nm oralig‘ida joylashgan. Bu natijalar gidroksiapatitning nanokristallik shaklda hosil bo‘lganligini ko‘rsatadi. Mazkur diapazon adabiyotlarda biopolimer matritsalarda sintez qilingan gidroksiapatit uchun xos qiymatlar bilan mos keladi. Olingan natijalar kollagen–xitozan biopolimer matritsasida nanokristallik gidroksiapatit $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ muvaffaqiyatli sintez qilinganligini to‘liq ilmiy asosda tasdiqlaydi.

Skanerlovchi elektron mikroskopi (SEM) tahlili

XZ–Koll/GAp gibrid kompozitining SEM tahlili natijasida bir-biri bilan yaxshi integratsiyalashgan, zich va uzluksiz biopolimer matritsa shakllanganligi aniqlandi . Kompozit sirtida mayda rel’eflar, to‘lqinsimon burmalar, halqa-simon izlar va lokal mikroyoriqlar mavjud bo‘lib, ular quritish jarayonida suvning chiqishi hamda gel strukturasining kirishishi natijasida hosil bo‘lganligi bilan izohlanadi.




**5-rasm.** XZ–Koll/GAp gibrid kompozitining SEM tasviri

SEM tasvirlarida yuzaning nisbatan silliq va bir jinsli ko‘rinishi kollagen va xitozan makromolekulalari o‘rtasida kuchli vodorod bog‘lari hamda elektrostatik o‘zaro ta’sirlar shakllanganligini ko‘rsatadi. Ayrim hududlarda saqlanib qolgan lamellar fragmentlar xitozan fazasining kompozit tarkibiga inkorporatsiyalanganini tasdiqlaydi. Sirtning mikroqo‘pol va qisman g‘ovak xarakteri esa gidroksiapatit zarrachalarining polimer matriks bo‘ylab bir tekis taqsimlanganligini hamda organik–anorganik fazalar orasida rivojlangan interfeys hosil bo‘lganligini bildiradi.

**XULOSA VA TAKLIFLAR**

XZ–Koll/Gap gibrid nanokompozitlari in situ biomineralizatsiya usuli orqali muvaffaqiyatli olinib, gidroksiapatit zarrachalarining kollagen–xitozan matritsasi ichida shakllanishi uchun optimal sintez parametrlari aniqlandi. Rentgenfazafiy analiz natijalarida esa 2θ ≈ 25,83° va 31,99° dagi xarakterli refleksiyalar JCPDS 09-0432 standartiga mos kelib, 1,9–11,6 nm diapazondagi nanokristallik gidroksiapatit fazasi shakllanganligi aniqlandi. SEM natijalari kompozitning zich, uzluksiz va mikroqo‘pol gibrid matritsadan tashkil topganligini ko‘rsatdi, bunda sirtning maksimal notekisligi ≈452 nm ga yetgani aniqlandi. Olingan natijalar kollagen–xitozan/gidroksiapatit kompozitining biomimetik, biofaol va suyak to‘qimalari muhandisligi uchun istiqbolli gibrid biomaterial ekanligini ko‘rsatdi.

**FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI**

1. Vokhidova N.R., Ergashev K.H., Rashidova S.Sh. Synthesis and application of Chitosan hydroxyapatite: REVIEW. Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives. 2022 27. 5-34. https://doi.org/10.15259/PCACD.27.001
2. Mohd Pu'ad NAS, Abdul Haq RH, Mohd Noh H, et al; (2020) Synthesis method of hydroxyapatite: A review. Materials Today: Proceedings S2214785320341389. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.05.536
3. Pai Sh, Kini MS, Selvaraj R, Pugazhendhi A; A review on the synthesis of hydroxyapatite, its composites and adsorptive removal of pollutants from wastewater. J Water Process Eng. 2020. 38, 101574. https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2020.101574
4. Teng, S. H., Liang, M. H., Wang, P., & Luo, Y. Biomimetic composite microspheres of collagen/chitosan/nano-hydroxyapatite: In-situ synthesis and characterization. Materials Science and Engineering C. 2016. 58, 610–613. https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.09.021.5more_horiz
5. Türk, S., Altınsoy, I., Çelebi Efe, G., Ipek, M., Özacar, M., & Bindal, C. 3D porous collagen/functionalized multiwalled carbon nanotube/chitosan/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. Materials Science & Engineering C. 2018. 92, 757–768. https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.07.020.89
6. Patwary, M. A., Yasin, M., Azam, M. S., & Hossain, M. A. Sustainable marine waste-derived hydroxyapatite/collagen/chitosan hydrogels as bioactive composite materials for bone-related applications. Food and Bioproducts Processing. 2025. 154, 319–333. https://doi.org/10.1016/j.fbp.2025.10.004.10
7. Ergashev K.H., Vokhidova N.R., Yugay S.M., Rashidova S.Sh. Nanostructures obtaining the on the basis of Bombyx mori chitosan hydroxyapatite. American Journal of Polymer Science 2019, 9(1): P.1-9.
8. Varlamov VP, Il’ina AV, Shagdarova BTs et al; Chitin/Chitosan and Its Derivatives: Fundamental Problems and Practical Approaches. Biochem. (Moscow), 2020. 85 (S1), 154-176. https://doi.org/10.1134/S0006297920140084
9. Espinola Colmán, M. M., Medina, L., Casanova, P., Martinez P, M. B., & Monteiro, M. Development and characterization of biopolymer-hydroxyapatite composites for efficient lead removal. Results in Surfaces and Interfaces. 2025. 20, 100558. https://doi.org/10.1016/j.rsurfi.2025.100558.13
10. Ergashev K.H., Vokhidova N.R. Rashidova S.Sh. Hydroxyapatite chitosan Bombyx mori: synthesis and physicochemical properties // Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials. 2020, 30. P. 3357-3368. https://doi.org/10.1007/s10904-020-01649-9

11. Ergashev K.H., Vokhidova N.R., Ibragimov D, Rashidova S.Sh. “Chitosan Hydroxyapatite: Physic-chemical Properties and its Effect on the Growth and Development of Broiler Chickens”. Journal of World’s Poultry Research. 2023. 13(2): 233-243. https://dx.doi.org/10.36380/jwpr.2023.26
12. Ergashev K.H., Vokhidova N.R., Rashidova S.Sh. Chitosan hydroxyapatite Bombyx mori and its effect on the treatment of osteoporosis. Uzbekistan Journal of Polymers. 2023. Vol. 2. Issue 2. 230210. P.97-108. http://uzpolymerjournal.com/articles/article.php?id=230210
13. Quilumbango, A., Briceño, S., Ponce, J. F., Vizuete, K., Debut, A., Alvarez Botas, J., & González, G. Chitosan-collagen-cerium hydroxyapatite nanocomposites for In-vitro gentamicin drug delivery and antibacterial properties. Carbon Trends, 2024. 16, 100392. https://doi.org/10.1016/j.cartre.2024.100392.1112
14. Sathiyavimal, S., Vasantharaj, S., LewisOscar, F., Selvaraj, R., Brindhadevi, K., & Pugazhendhi, A. Natural organic and inorganic–hydroxyapatite biopolymer composite for biomedical applications. Progress in Organic Coatings. 2020. 147, 105858. https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2020.105858.14