

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.040>
УДК 616.212.5-617-089.844



Власов Р.А.¹ ✉, Крутько В.К.², Мусская О.Н.², Глазов И.Е.²

¹ ООО «ПримаМед Групп», Минск, Беларусь

² Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Клеевые композиты на основе цитратной плазмы, геля гидроксиапатита с фрагментами хрящей и костей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Власов Р.А., Крутько В.К.; сбор материала – Мусская О.Н., Глазов И.Е.; обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Власов Р.А., Глазов И.Е.; редактирование – Крутько В.К.

Подана: 15.01.2024

Принята: 06.05.2024

Контакты: rvalekseevich@mail.ru

Резюме

Цель. Разработать клеевой композит на основе цитратной плазмы, геля гидроксиапатита, фрагментов хрящей/костей и применить в экспериментальной модели септопластики с реимплантацией.

Материалы и методы. Компонентами клеевых композитов являлись цитратная плазма, синтетический 5% гель гидроксиапатита, фрагменты хрящей и костей свиньи. Рентгенофазовым анализом и ИК-спектроскопией идентифицировали клеевой композит; морфологию поверхности образцов исследовали сканирующей электронной микроскопией.

Результаты. Выполнена модель септопластики с реимплантацией 1/3 перегородки носа свиньи клеевым композитом. Фрагменты хрящей и костей склеивали композитом и реимплантировали в зону резекции перегородки носа свиньи. Выявлено, что в зависимости от соотношения компонентов, а не порядка их взаимодействия образцы клеевого композита имели различные свойства. Получен клеевой композит с оптимальным отношением компонентов по объему цитратная плазма / 5% гель гидроксиапатита, равным 4:1, который включал фрагменты хрящей перегородки носа свиньи и костей ребер свиньи. Каскад коагуляции плазмы активировали введением смеси (100 мг/мл глюконата кальция) / (1,82 мг/мл адреналина) при объемном отношении, равном 17:1. Время схватывания клеевого композита составляло менее 5 мин и обеспечивало возможность пластики опорных структур перегородки носа свиньи.

Заключение. Клеевой композит на основе цитратной плазмы, геля гидроксиапатита, фрагментов перегородки носа (хрящей и костей) может обладать сочетанным действием остеокондуктивных и остеоиндуктивных материалов, что в перспективе позволяет применять его для закрытия дефектов перегородки с пластикой опорных структур носа. Мелкие фрагменты хрящей и костей перегородки носа, которые редко применяются при реимплантации, могут быть повторно использованы в виде композита для пластики дефекта перегородки носа.

Ключевые слова: клеевые композиты, цитратная плазма, гель гидроксиапатита, фрагменты хрящей и костей, модель септопластики с реимплантацией

Roman A. Vlasov¹ ✉, Valentina K. Krut'ko², Olga N. Musskaya², Il'ya E. Glazov²

¹ LLC MC "Proud Clinic", Minsk, Belarus

² Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Adhesive Composites Based on Citrate Plasma, Hydroxyapatite Gel with Cartilages and Bones Fragments

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Roman A. Vlasov, Valentina K. Krut'ko; material collection – Olga N. Musskaya, Il'ya E. Glazov; data processing, results analysis and interpretation, text writing – Roman A. Vlasov, Il'ya E. Glazov; editing – Valentina K. Krut'ko.

Submitted: 15.01.2024

Accepted: 06.05.2024

Contacts: rvalekseevich@mail.ru

Abstract

Purpose. To develop an adhesive composite based on citrate plasma, hydroxyapatite gel, and cartilages/bones fragments, and to apply it in an experimental model of septoplasty with reimplantation.

Materials and methods. The components of adhesive composites are citrate plasma, synthetic 5% hydroxyapatite gel, and fragments of pig cartilages and bones. The adhesive composite was identified by X-ray phase analysis and IR spectroscopy; the surface morphology of samples was examined by scanning electron microscopy.

Results. A septoplasty model was performed with reimplantation of 1/3 of the pig's nasal septum using an adhesive composite. Fragments of cartilages and bones were glued together with a composite and reimplanted into the resection area of the pig's nasal septum. It was revealed that depending on the ratio of the components, but not on the order of their interaction, the samples of the adhesive composite had different properties. An adhesive composite was obtained with an optimal ratio of components citrate plasma / 5% hydroxyapatite gel equal to 4:1 by volume, including fragments of cartilage of the pig nasal septum and pig rib bones. The plasma coagulation cascade was activated by introducing a mixture of 100 mg/ml calcium gluconate / 1.82 mg/ml epinephrine at a volume ratio of 17:1. The setting time of the adhesive composite was less than 5 minutes and provided the possibility of plastic surgery of the supporting structures of the pig nasal septum.

Conclusion. The adhesive composite based on citrate plasma, hydroxyapatite gel, and fragments of the nasal septum (cartilages and bones) may exhibit a combined effect of osteoconductive and osteoinductive materials, which makes perspective its use for closing septal defects with plastic surgery of the supporting structures of the nose. Small fragments of cartilages and bones of the nasal septum, which are rarely used in

reimplantation, can be reused as a composite for plastic surgery of a defect in the nasal septum.

Keywords: adhesive composites, citrate plasma, hydroxyapatite gel, fragments of cartilage and bones, septoplasty model with reimplantation

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема перфорации носовой перегородки актуальна в ринопластике, причем атрофические процессы могут возникать как по неустановленным причинам, так и после хирургических вмешательств, травм носа, вызывающих трофические нарушения [1–4]. Кроме того, перфорации носовой перегородки способствует не только перенесенная септопластика, но и экологические факторы (пыль, сухой воздух и др.). В восстановительной ринопластике помимо достаточного количества пластического материала важна минимизация воспалительных реакций после его имплантации. Для фиксации фрагментов опорных структур носа предложено множество методик с использованием ксеногенных и аллогенных материалов [4–8], которые за счет наличия потенциально антигенных составляющих могут вызывать иммунные реакции, приводящие к воспалению и другим нежелательным последствиям. На фармакологическом рынке представлены разнообразные медицинские клеи и имплантационные материалы [4–10], которые в большинстве случаев являются биоинертными или могут обладать иммунологическим риском. Современные биополимеры и имплантаты являются биологически активными, имеют максимальное сродство с местными тканями, обладают барьерными, опорными, остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами [11–14]. В настоящее время перспективными являются «экстемпоральные» имплантаты, в которых можно изменять состав и моделировать форму в процессе операции. Создание клеевых композитов, которые хирург может смоделировать в зависимости от конкретной операционной ситуации, является важной задачей.

Синтетический гидроксиапатит (ГА) в клинической практике чаще всего используют в качестве индуктора репаративного остеогенеза, так как крайне редко вызывает побочные реакции [14–17]. В костях нанокристаллы ГА структурированы волокнами коллагеновой матрицы [18, 19], которая является 3D-каркасом для кристаллов ГА, обеспечивая механическую прочность костей. Для стимуляции синтеза коллагена используют фибрин [19], поэтому фибрин можно применять в качестве связующего или матрицы при создании клеевого композита. Фибрин получают из цельной крови или из цитратной плазмы (ЦП), он находит широкое применение в хирургии в виде различных клеев [19] и гибридных материалов [20, 21]. Как указывалось выше, для формирования опорных структур носа используются фрагменты хрящей и костей. Однако совместное применение в виде композита плазмы крови, синтетического ГА и фрагментов хрящей и костей в полной мере не изучено и не применяется в ринопластике.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать клеевой композит на основе цитратной плазмы, геля гидроксиапатита, фрагментов хрящей/костей и применить в экспериментальной модели септопластики с реимплантацией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно Закону о здравоохранении Республики Беларусь [22], Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [23] после письменного согласия на исследование у добровольцев проведен забор крови. Цитратную кровь получали путем смешивания 18 мл крови с 2 мл 5% раствора цитрата натрия (ОАО «БелВитуни-фарм», Беларусь); ЦП получали из 20 мл цитратной крови путем центрифугирования (центрифуга Hettich EBA 200, Германия) при 3000 об./мин в течение 15 мин с последующим отбором плазмы над осадком форменных элементов крови.

Гель ГА синтезировали путем взаимодействия хлорида кальция и гидрофосфата аммония в сильнощелочной среде с pH 11 и вторичным созреванием [15, 16]; отмывали до pH 7,0 согласно гемолитическому тесту. Перед формированием клеевого композита гель ГА диспергировали ультразвуковой обработкой в ультразвуковой ванне ПСБ-1335-05 при частоте 35 кГц в течение 2 мин (ЗАО «ПСБ-Галс», Россия).

Использовали фрагментированный хрящ перегородки носа свиньи и костные фрагменты с кортикальным слоем ребер свиньи размером от 2–4 мм, реже 5–10 мм. В качестве коагулянта применяли смесь фармакологических препаратов, включающую 100 мг/мл раствора кальция глюконата (Glu-Ca, «Фармак», Украина) и 1,82 мг/мл раствора адреналина (Adr, СОАО «Ферейн», Беларусь).

Рентгенофазовым анализом идентифицировали образцы на дифрактометре ADVANCE D8 (Bruker, Германия) при $\text{CuK}\alpha=0,15405$ нм. Инфракрасные спектры получали на ИК-Фурье-спектрометре Tensor-27 (Bruker, Германия) в диапазоне 400–4000 см^{-1} . Методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) исследовали морфологию поверхности фибрина, ГА и клеевого композита на сканирующем электронном микроскопе LEO 1420 (Carl Zeiss, Германия).

Исследовали композиты, в которых изменяли отношение компонентов: ЦП, синтетического геля ГА, фрагментов хрящей и костей свиньи, коагулянта (Glu-Ca/Adr) для изучения механических свойств и времени схватывания. Механические свойства клеевого композита зависели от его состава (отношение ГА : ЦП), размера фрагментов, времени коагуляции. Прочность и целостность композитов оценивали визуально в баллах от 1 до 10 (непрочный от 1–5, прочный 6–10, рыхлый 1–3, расслаивающийся 4–5, плотный 6–10). Исключали образцы с длительным временем коагуляции фибрина более 20 мин; неоднородные; непрочные, которые расслаивались и не фиксировали фрагменты хрящей или костей.

Объектом исследования являлась голова свиньи, на перегородке носа которой произведена резекция фрагмента переднего отдела хряща перегородки 3×4 см (эксперименты проведены на 3 свиных головах). После склеивания фрагментов хрящей и костей клеевым композитом биоматериал реимплантировали в зону дефекта перегородки носа свиньи.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Получено и протестировано 43 состава образцов клеевых композитов, которые разделили на 3 группы: 1 – с избытком ЦП (№ 1–7), 2 – с оптимальным соотношением ЦП : гель ГА (№ 8–36), 3 – с недостатком ЦП (№ 37–43). Из таблицы следует, что избыток плазмы при отношении ЦП : гель ГА, равном 10 : 1 ($n=7$), приводит к формированию непрочных клеевых композитов, которые быстро расслаиваются и не удерживают фрагменты хрящей и костей. Недостаток плазмы и избыток геля ГА либо их

приблизительно равное соотношение ЦП : гель ГА (2 : 1 и 1 : 1) также приводят к формированию непрочных клеевых композитов, которые расслаиваются с увеличением времени схватывания до 1,5 ч (см. таблицу). Композит с оптимальными показателями времени коагуляции около 5 мин и удовлетворительными механическими свойствами (удерживает фрагменты хрящей и костей при сохранении заданной формы без расслаивания) образуется при отношении ЦП : гель ГА, равном 4 : 1 (см. таблицу).

Установлено, что фрагменты костей усиливают прочность клеевого композита, вероятно, за счет повышенного содержания тромбопластина в костях, ускоряющего образование фибрина.

Клеевые композиты ЦП/ГА/Glu-Ca/Adr с крупными фрагментами костей и хрящей до 5–10 мм показали минимальную степень фиксации компонентов, поэтому далее в экспериментах использовали мелкие фрагменты размером 2–4 мм.

Свойства клеевого композита зависели от соотношения ЦП : гель ГА, Glu-Ca/Adr и размеров фрагментов костей, хрящей. Большинство образцов клеевого композита имели длительное время коагуляции плазмы (см. таблицу) – более 10 мин либо не соответствовали механическим свойствам (крошились, фрагментировались, расслаивались и др.). Клеевые композиты с оптимальными показателями времени коагуляции и удовлетворительными механическими свойствами формировались при объемном отношении ЦП : гель ГА, равном 4 : 1. Глюконат кальция добавляли в гель ГА в качестве источника дополнительных свободных ионов кальция (Ca^{2+}) для запуска каскада полимеризации фибриногена в фибрин-полимер, что приводило к формированию устойчивой клеевой субстанции. Триггером коагуляции ЦП также служил тромбопластин, в нашем случае содержащийся в фрагментах хрящей и костей. Экспериментально установили, что незначительное количество адреналина ускоряет реакцию образования фибрина, видимо, адреналин вызывает не только спазм сосудов, но и гиперкоагуляцию, возможно, за счет увеличения выброса тромбопластина [24].

Физико-химическую идентификацию исходных компонентов и клеевого композита ЦП : гель ГА без фрагментов хрящей и костей проводили после высушивания при 60 °С до постоянной массы. Дифрактограмма высушенного фибрина (рис. 1, А,

Характеристика и свойства образцов клеевых композитов
Characteristics and properties of adhesive composite samples

Группы		I		II	III	
Количество образцов (n)		3	4	29	6	7
Состав композита	гель ГА, мл	0,3	0,5	1,0	3,0	5,0
	Ca-Gluc, мл	0,5	0,5	0,5	0,5	5,0
	ЦП, мл	3	3	4	6	5
	Adr, мл	0,03	0,03	0,03	0,03	–
	Фрагменты	хр.	хр.	хр./кс.	хр./кс.	кс.
Гель с ЦП : ГА		10 : 1	6 : 1	4 : 1	2 : 1	1 : 1
Время коагуляции, мин		<1	2	~4	>60	>90
Прочность Баллы 1–10		непрочный 2	прочный 5	прочный 8	непрочный 4	непрочный 1
Целостность Баллы 1–10		рыхлый 2	плотный 7	плотный 9	рыхлый 3	расслоился 1

Примечание: n – усредненное количество образцов; хр. – хрящ; кс. – кость.

кривая 1) содержит рентгеноаморфное гало при 2θ 15–30°, обусловленное аморфной структурой сетчатого биополимера [25]. Дифрактограммы ГА и его клеевого композита (рис. 1, А, кривые 2, 3) содержат основные уширенные рефлексы ГА при 2θ 25,7°; 31,8°; 32,9°; 34,0°; 35,4°; 39,8°. Размер кристаллитов ГА в клеевом композите составляет 14 нм, что не отличается от размера частиц индивидуального ГА, поскольку в состав композитов вводили гель ГА с нанокристаллической структурой. Рентгеноаморфное гало биополимера на дифрактограмме композита не наблюдается (рис. 1, А, кривая 3), однако о его присутствии свидетельствует возникающая дополнительная аморфизация ГА, на дифрактограмме обусловленная присутствием фонового профиля.

На ИК-спектре фибрина (рис. 1, В, кривая 1) представлены полосы колебаний амидных групп [26, 27]: при 1670–1660 см^{-1} валентных колебаний C=O (амид I), при 1555–1545 см^{-1} плоскостных деформационных колебаний N–H (амид II) и при 1305–1300, 1245–1240 см^{-1} валентных колебаний C–N (амид III). Полосы в области при 1500–1330 см^{-1} обусловлены колебаниями гидрофобных боковых групп аминокислот, а при 1190–700 см^{-1} – колебаниями C–O полисахаридов. В случае ГА и клеевого композита ИК-спектры содержат преимущественно полосы ГА (рис. 1, В, кривые 2, 3), а у композита дополнительно присутствуют полосы в области 1700–1190 см^{-1} колебаний функциональных групп биополимеров.

По данным СЭМ (рис. 2, А), фибрин после высушивания представлен сросшимися волокнами с гладкой поверхностью, что отличается от шероховатой поверхности частиц ГА (рис. 2, В). На СЭМ-изображениях ГА и клеевого композита ЦП/ГА (рис. 2, В, С) представлены сросшиеся агрегаты ГА частиц. Поверхность композита ЦП/ГА не

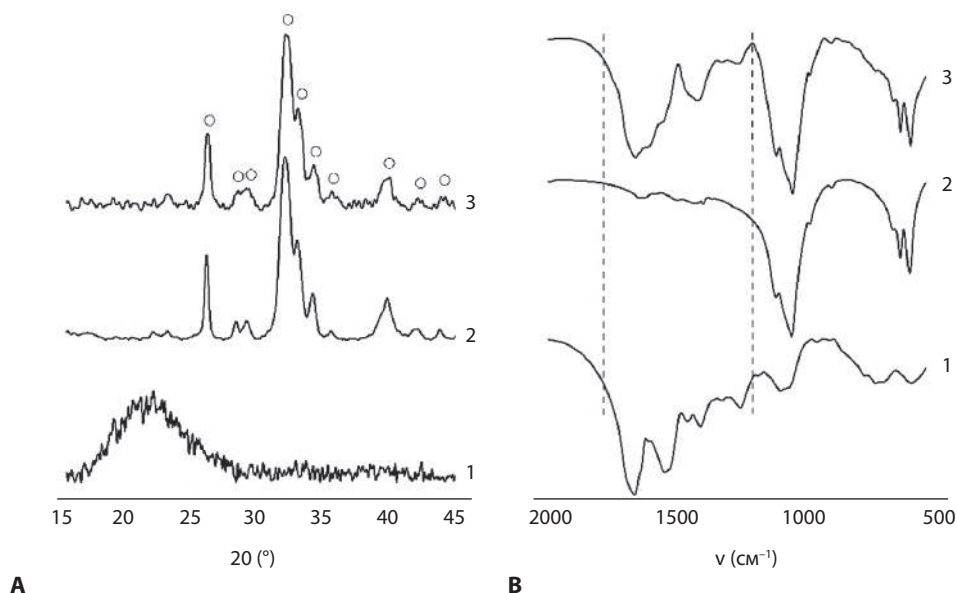


Рис. 1. Дифрактограммы (А) и ИК-спектры (В) образцов после 60 °С: 1 – фибрин; 2 – ГА; 3 – клеевой композит ЦП/ГА

Fig. 1. Diffractograms (A) and IR spectra (B) of samples after 60 °C: 1 – fibrin; 2 – HA; 3 – adhesive composite citrate plasma/HA

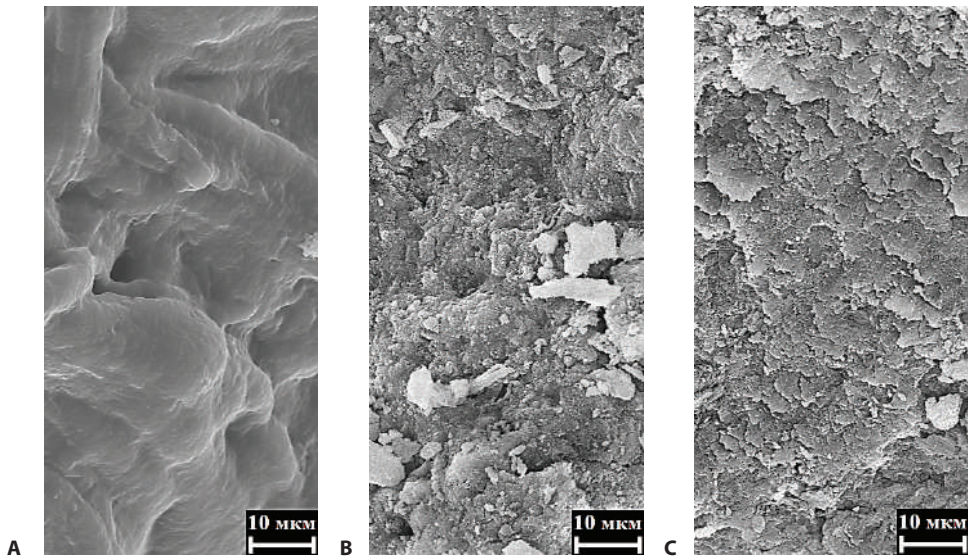


Рис. 2. СЭМ-изображения поверхности образцов после 60 °С: А – фибрин; В – ГА; С – клеевой композит ЦП/ГА

Fig. 2. SEM images of the sample surface after 60 °C: A – fibrin; B – HA; C – adhesive composite citrate plasma/HA

содержит гладкой поверхности биополимеров, что может быть связано с равномерным распределением частиц ГА в объеме фибрина.

Образцы клеевых композитов получали по следующей технологии: путем смешивания 2–5 мл ЦП с 0,5–2,0 мл 5% геля ГА, фрагментов хрящей и костей (рис. 3). Каскад полимеризации фибрина активировали добавлением глюконата кальция и адреналина при объемном соотношении Glu-Ca : Adr, равном (10–20) : 1.

Оптимального состава клеевой композит получили путем взаимодействия 4 мл ЦП с 1 мл 5% геля ГА, фрагментами хрящей (перегородки носа свиньи) и костей (ребро свиньи) объемом 2 мл (см. таблицу). Активатором полимеризации фибрина (коагулянтом ЦП) служила смесь 0,5 мл 100 мг/мл глюконата кальция и 0,03 мл 1,82 мг/мл адреналина. В течение 3–4 мин из образованного сгустка формировали необходимой формы композит. Клеевой композит после механического воздействия становился прочнее за счет ретракции фибрина, что способствовало фиксации фрагментов. Поэтому умеренные манипуляции с клеевым композитом только усиливают его прочность, что является положительным эффектом при хирургическом вмешательстве.

После подготовки клеевого композита на голове свиньи в области пяточка открытым доступом (аналогично открытой риносептопластике) проведены окаймляющие разрезы (рис. 4). Тупо и остро выделен хрящ перегородки носа свиньи, отслоен мукоперихондрий, резецирован фрагмент перегородки 2×3 см и измельчен. К кусочкам хрящей добавляли костные фрагменты, склеивали композитом и реимплантировали в зону резекции хряща перегородки носа. На рис. 4 поэтапно отмечены: выделение хрящевой части перегородки (1, 2), клеевой композит (3), укладка сформированного клеевого композита в зону дефекта передних отделов хряща (4–6).

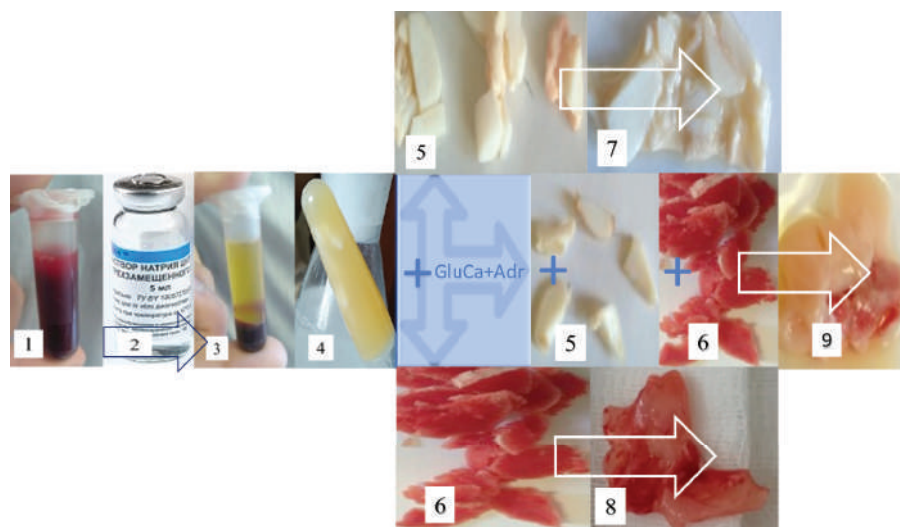


Рис. 3. Схема получения клеевого композита: 1 – цельная кровь; 2 – цитрат натрия; 3 – ЦП; 4 – ЦП/ГА/Glu-Ca/Adr; 5 – фрагменты хрящей; 6 – фрагменты костей; 7 – клеевой композит с фрагментами хрящей; 8 – клеевой композит с фрагментами костей; 9 – клеевой композит с фрагментами хрящей и костей

Fig. 3. Scheme of adhesive composite preparation: 1 – whole blood; 2 – sodium citrate; 3 – citrate plasma; 4 – citrate plasma/HA/Glu-Ca/Adr; 5 – cartilage fragments; 6 – bone fragments; 7 – adhesive composite with cartilage fragments; 8 – adhesive composite with fragments bones; 9 – adhesive composite with fragments of cartilage and bones

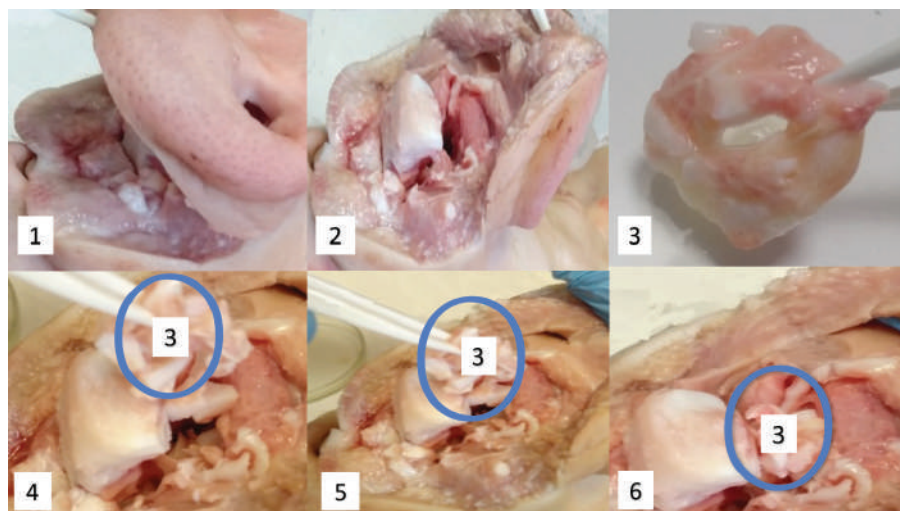


Рис. 4. Схема укладки клеевого композита в зону дефекта носовой перегородки свиньи: 1 – разрез кожи и мягких тканей носа; 2 – отсепаровка хрящевой части перегородки; 3 – клеевой композит с фрагментами хрящей и костей; 4, 5, 6 – укладка клеевого композита в зону дефекта передних отделов перегородки носа свиньи

Fig. 4. Scheme of adhesive composite placement in the area of the defect of the nasal septum of the pig: 1 – incision of the skin and soft tissues of the nose; 2 – separation of the cartilaginous part of the septum; 3 – adhesive composite with fragments of cartilage and bones; 4, 5, 6 – placing an adhesive composite in the area of the defect in the anterior sections of the pig's nasal septum

Устанавливая клеевой композит, необходимо учитывать, что до ретракции фибрина композит в первые минуты после коагуляции является достаточно эластичным и становится более прочным и жестким в процессе манипуляций. Композиту можно придавать любые формы и прикладывать значительные усилия, не нарушая его целостность. В нашем случае композит изначально имел форму пробирки, после сжатия из него сформировали относительно плоскую, прямоугольную форму, которую в зону резекции устанавливали в виде кольца, так как в таком варианте он максимально конгруэнтно соответствовал дефекту.

Клеевой композит на основе цитратной плазмы, геля гидроксиапатита, фрагментов перегородки носа (хрящей и костей) может обладать сочетанным действием остеокондуктивных и остеоиндуктивных материалов, что в перспективе позволяет применять его для закрытия дефектов перегородки с пластикой опорных структур носа. Мелкие фрагменты хрящей и костей перегородки носа, которые редко используются в реплантации, могут быть задействованы при различных клинических ситуациях, например для пластики дефекта перегородки носа.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан клеевой композит на основе цитратной плазмы, геля гидроксиапатита, фрагментов перегородки носа (хрящей и костей), который обладает сочетанным действием остеокондуктивных и остеоиндуктивных материалов. Композит с оптимальным временем коагуляции до 5 мин и удовлетворительными механическими свойствами образуется при отношении цитратная плазма : гель гидроксиапатита, равном 4 : 1, активатором полимеризации является смесь 0,5 мл 100 мг/мл глюконата кальция с 0,03 мл 1,82 мг/мл адреналина, фрагменты костей усиливают прочность композита за счет тромбопластина. Мелкие фрагменты хрящей и костей перегородки носа, которые редко используются при реимплантации, могут повторно применяться в сочетании с клеевым композитом для пластики дефекта перегородки носа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Turovsky A.B., Chumakov P.L. Perforation of the nasal septum: issues of etiology, pathogenesis and treatment. *Bulletin of otorhinolaryngology*. 2009;(1):54–57. doi: 10.17116/rosrino20162414-9. (in Russian)
2. Molokov K.V. *Perforation of the nasal septum – causes and methods of treatment* (PhD thesis). Ros. honey. acad. postgraduate education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2007. P. 24. (in Russian)
3. Khidirov B.Kh. *Orthotopic autotransplantation of cartilage and bone tissue during operations on the nasal septum* (PhD Thesis). Tashkent. state honey. in-t. Tashkent; 1974. P. 3. (in Russian)
4. Prosekin A.S. *Septoplasty using biocompatible elastic permeable implants* (PhD thesis). Novosib. state honey. acad. Novosibirsk; 2004. P. 23. (in Russian)
5. Makarina-Kibak L.E., Zatuloka D.A., Markovich V.I., Greben N.I. Perforation of the nasal septum: approaches to treatment. *Recipe*. 2009;(3):51–53. (in Russian)
6. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Tsarapkin G.Yu., Tovmasyan A.S., Panasov S.A. Perforation of the nasal septum: the current state of the problem. *Russian rhinology*. 2016;24(1):4–9. doi: 10.17116/rosrino20162414–9. (in Russian)
7. Van Egmond M.M.H.T., Rovers M.M., Tillema A.H.J., Van Neerbeek N. Septoplasty for nasal obstruction due to a deviated nasal septum in adults: a systematic review. *Rhinology*. 2018;56(3):195–208. doi: 10.4193/Rhin18.016. PMID: 29656301
8. Shcherbakov D.A. Closure of perforations of the nasal septum using laser-modeled allografts. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2012;7(6):73–76. (in Russian)
9. Dabb R.W., Caffield J.W., Camp L.A. Use of cyanoacrylate (super glue) for the fixation and prefabrication of nasal cartilage grafts. *Aesthet. Surg.* 2001;21(4):328–333.
10. Demina N.B., Chernova L.V., Kozlova Zh.M. The use of adhesive compositions in surgery. *Khirurgiya im. N.I. Pirogov*. 2019(3):129–134. (in Russian)
11. Bogdanova E.A. *Physical and chemical properties of bioactive composite materials based on calcium phosphates and organosilicon compounds* (PhD Thesis). Yekaterinburg; 2017. P. 92–130. doi: 10.1016/B978-0-12-803581-8.10171-7
12. Matsumoto K., Kohmura E., Kato A., Hayakawa T. Restoration of small bone defects at craniotomy using autologous bone dust and fibrin glue. *Surg. Neurolog.* 1998;50(4):44–346.

13. Nihouannen D.Le., Guehenne L.Le., Rouillon T., Pilet P., Bilban M., Layrolle P., Daculsi G. Micro-architecture of calcium phosphate granules and fibrin glue composites for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 27(13):16–22. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.11.038
14. Vlasov R.A., Krut'ko V.K., Zhukova T.V., Musskaya O.N., Glazov I.E., Kozlov V.A. Resistance of Nasal and Buccal Mucosa Epitheliocytes against Hydroxyapatite and Autofibrin Based Composites. *Otorhinolaryngology Eastern Europe*. 2023;13(2):222–233. doi: 10.34883/Pl.2023.13.2.035. (in Russian)
15. Krut'ko V.K., Kulak A.I., Lesnikovich L.A., Trofimova I.V., Musskaya O.N., Zhavnerko G.K., Paribok I.V. Influence of good dehydration of hydroxyapatite gel on the physicochemical properties of nanocrystalline xerogel. *Journal of General Chemistry*. 2007;77(3):366–373. (in Russian)
16. Pat. 13684 Rep. Belarus, IPC A 61 K 33/06. Trukhacheva T.V., Lesnikovich L.A., Fist A.I., Krut'ko V.K., Trofimova I.V., Atrahimovich N.I., Head I.A.; Kovalenko Yu.D., Kochubinskaya A.A. Means for stimulating the growth of bone tissue. Applicant RUPP "Belmedpreparaty"; IGIC NAS of Belarus. No. A 20080151; dec. 02.11.2008; publ. 10.30.2009. *National center intellectual. Ulasnasts*. 2010;(5):61. (in Russian)
17. DileepKumar V.G., Mysore Santosh Sridhar, Pornanong Aramwit, Krut'ko V.K., Musskaya O.N., Glazov I.E., Narendra Reddy. Review on the Synthesis and Properties of Hydroxyapatite for Biomedical Applications. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2022;33:229–261. doi: 10.1080/09205063.2021.1980985
18. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008;3(3):131–139. doi: 10.2215/CJN.04151206
19. Gapanovich V.Ya. Influence of autogenous fibrin film on wound healing. *Healthcare of Belarus*. 1975;(8):65–67. (in Russian)
20. Vlasov R.A., Mel'nik V.F., Merkulova E.P., Krut'ko V.K., Musskaya O.N., Kulak A.I., Lesnikovich L.A., Ulasevich S.A. The use of composite materials based on fibrin and hydroxyapatite hydrogel in rhinoseptoplasty. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2013;12(3):29–32. (in Russian)
21. Vlasov R.A., Krut'ko V.K., Glazov I.E., Musskaya O.N., Gnilyakevich E.V. Hybrid material based on fibrin and hydroxyapatite gel for experimental septoplasty. *Medical Journal*. 2023;4:14–21. doi: 10.51922/1818-426X.2023.4.14. (in Russian)
22. Law of the Republic of Belarus on medicines No. 161-3 20.06.2006. *National Register of Legal Acts of the Republic of Belarus*. Adopted by the House of Representatives on 23.06.2006.
23. WMA Declaration of Helsinki – a set of ethical principles for the medical community regarding research ethics and human experimentation. 06.09.2022. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
24. Golaszewska A., Misztal T., Marcinczyk N., Chabielska E., Rusak T. Adrenaline may contribute to prothrombotic condition via augmentation of platelet procoagulant response, enhancement of fibrin formation, and attenuation of fibrinolysis. *Front Physiol*. 2021;12:657881. doi: 10.3389/fphys.2021.657881
25. Krut'ko V.K., Vlasov R.A., Musskaya O.N., Glazov I.E., Kulak A.I. Hybrid biomaterials based on hydroxyapatite and blood components. *News of the National Academy of Sciences of Belarus. Ser. chem. nauk*. 2019;55(3):299–308. doi: 10.29235/1561-8331-2019-55-3-299-308. (in Russian)
26. Glazov I.E., Krut'ko V.K., Kulak A.I., Musskaya O.N., Vlasov R.A., Malachovsky P.O., Dileep Kumar V.G., Surya P.S., Mysore Sridhar Santosh, Narendra Reddy. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates. *Materials Today Communications*. 2021;(27):102224. doi: 10.1016/j.mtcomm.2021.102224
27. Glazov I.E., Krut'ko V.K., Safronova T.V., Sazhnev N.A., Kil'deeva N.R.; Vlasov R.A., Musskaya O.N., Kulak, A.I. Formation of the Hydroxyapatite-based Hybrid Materials in Presence of Platelet-Poor Plasma Additive. *Biomimetics*. 2023;8(3):297. doi: 10.3390/biomimetics8030297