ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)

## *НЕАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ*

### *INORGANIC CHEMISTRY*

УДК 661.842.455:612.398.[12+133]
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-413-423

Поступила в редакцию 30.09.2021
Received 30.09.2021

**И. Е. Глазов[1], В. К. Крутько[1], Р. А. Власов[2], О. Н. Мусская[1], А. И. Кулак[1]**

*[1]Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*
*[2]Медицинский центр SANTE ООО «Медандровит», Минск, Беларусь*

# НАНОКОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ АПАТИТНОГО ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА И АУТОФИБРИНА

**Аннотация**. Методом осаждения при соотношении Ca/P 1,50, pH 9 и времени созревания от 30 мин до 7–14 сут получены нанокомпозиты в аутофибриновой матрице на основе апатитного трикальцийфосфата. Резорбируемость нанокомпозитов определялась составом кальцийфосфатов, которые при длительном созревании формировались в виде кальцийдефицитного гидроксиапатита при соотношении Ca/P 1,66, а в биополимерной матрице образовывались более растворимые формы кальцийфосфатов при соотношении Ca/P 1,53–1,59. Установлено, что фибриновый сгусток стабилизировал наряду с апатитным трикальцийфосфатом фазу аморфного фосфата кальция, которая после 800 °C превращалась в резорбируемый α-трикальцийфосфат. Цитратная плазма затрудняла превращение апатитного трикальцийфосфата в стехиометрический гидроксиапатит, что также способствовало формированию после 800 °C резорбируемого β-трикальцийфосфата. Совокупное влияние времени созревания и биополимерной матрицы определяло кальцийфосфатный состав, физико-химические и морфологические свойства нанокомпозитов и возможность управления их резорбируемостью.

**Ключевые слова:** нанокомпозит, апатитный трикальцийфосфат, гидроксиапатит, аморфный фосфат кальция, аутофибрин, резорбируемость

**Для цитирования.** Нанокомпозиты на основе апатитного трикальцийфосфата и аутофибрина / И. Е. Глазов [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 413–423. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-413-423

**I. E. Glazov[1], V. K. Krut'ko[1], R. A. Vlasov[2], O. N. Musskaya[1], A. I. Kulak[1]**

*[1]Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*
*[2]Medical-Center SANTE Ltd. "Medandrovit", Minsk, Belarus*

# NANOCOMPOSITES BASED ON APATITIC TRICALCIUM PHOSPHATE AND AUTOFIBRIN

**Abstract**. Nanocomposites based on apatitic tricalcium phosphate in an autofibrin matrix were obtained by precipitation at a Ca/P ratio of 1.50, pH 9 and a maturation time from 30 min to 7–14 days. The resorbability of nanocomposites was determined by the composition of calcium phosphates, which, during long-term maturation, formed as the calcium-deficient hydroxyapatite with a Ca/P ratio of 1.66, whereas biopolymer matrix favored the formation of more soluble calcium phosphates with a Ca/P ratio of 1.53–1.59. It was found that the fibrin clot stabilized, along with apatitic tricalcium phosphate, the phase of amorphous calcium phosphate, which after 800 °C was transformed into resorbable α-tricalcium phosphate. Citrated plasma inhibited the conversion of apatitic tricalcium phosphate into stoichiometric hydroxyapatite, which also facilitated the formation of resorbable β-tricalcium phosphate after 800 °C. The combined effect of the maturation time and the biopolymer matrix determined the composition, physicochemical and morphological properties of nanocomposites and the possibililty to control its extent of resorption.

**Keywords:** nanocomposite, apatitic tricalcium phosphate, hydroxyapatite, amorphous calcium phosphate, autofibrin, resorbability

**For citation**: Glazov I. E., Krut'ko V. K., Vlasov R. A. Musskaya O. N., Kulak A. I. Nanocomposites based on apatitic tricalcium phosphate and autofibrin. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 413–423 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-413-423

**Введение**. Гидроксиапатит (ГА) обладает уникальными свойствами, которые обусловливают его использование в биоматериалах, системах доставки лекарств, антибактериальных материалах, каталитических системах, наполнителях полимерных матриц, сенсорных системах и адсорбентах [1]. Однако наиболее широкое применение ГА получил в качестве кальцийфосфатного компонента костных имплантатов с остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами [1]. Состав аморфизированного ГА может меняться в широком диапазоне соотношений Ca/P 1,33–1,67, что соответствует формуле $Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}$, $0 \le x < 2$ [2]. Структура многих природных и синтетических ГА характеризуется присутствием катионных вакансий, поэтому данные апатиты относят к кальцийдефицитным в отличие от стехиометрического ГА $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ при соотношении Ca/P 1,67 [3]. Многообразие возможных составов кальцийдефицитных ГА обусловливает вариабельность параметров термической устойчивости и растворимости материалов на их основе [4]. Известно [5], что уменьшение соотношения Ca/P с 1,67 до 1,50 сопровождается снижением отношения параметров решетки *a*/*c* на 0,22 %. Подобное искажение решетки сопровождается увеличением растворимости [6] и уменьшением термодинамической устойчивости ГА [7]; при Ca/P 1,67 экспериментальные значения параметров составляют: $K_{ПР}$~155 и ΔHf = –13477 кДж/моль, а при Ca/P 1,50 – $K_{ПР}$~114 и ΔHf = –12708 кДж/моль, что соответствует повышенной резорбируемости и реакционной способности кальцийдефицитных ГА по сравнению со стехиометрическим ГА.

Наиболее часто описываемым представителем кальцийдефицитных ГА является апатитный трикальцийфосфат (ТКФ) $Ca_9(HPO_4)(PO_4)_5OH$ с Ca/P 1,50, который получают на промежуточных стадиях синтеза β-ТКФ $Ca_3(PO_4)_2$ [8] либо в результате гидролиза α-ТКФ [9] и аморфного фосфата кальция (АФК) $Ca_9(PO_4)_6 \cdot nH_2O$ с Ca/P 1,50, где $n$ = 3,0–4,5 [10]. Первое употребление термина “apatitic tricalcium phosphate” в научной публикации относят к 1982 г. [11], а в 1991 г. [12] данный термин соотнесли со структурной формулой $Ca_9(HPO_4)(PO_4)_5OH$. В англоязычной научной литературе данное наименование кальцийдефицитного ГА при соотношении Ca/P 1,50 применяется достаточно широко, однако русскоязычный вариант термина «апатитный ТКФ» встречается крайне редко [13].

Одним из способов модифицирования биоматериалов на основе ГА является их совместное применение с компонентами крови, например фибрином, которые широко применяют для лечения ран и стимуляции заживления поврежденных мягких тканей [14]. Перспективным источником фибрина являются аутофибриновые клеи, такие как цитратная плазма, которые при активации в течение нескольких минут формируют биосовместимую сетку аутофибрина [15, 16]. Сочетание аутофибрина с наноразмерными частицами ГА способствует усилению остеогенных свойств аутофибрина [17] и стабилизации ГА имплантатов в костном дефекте в процессе остеосинтеза [18]. Проведенные нами исследования [19, 20] доказали эффективность применения композитов ГА/аутофибрин в риносептопластике. В наших предыдущих работах [21, 22] описаны физико-химические свойства композитов на основе ГА, осажденных в среде аутофибрина при pH 11. Установлено [22], что присутствие добавки биополимера в среде осаждения ГА с pH 11 способствует стабилизации включений АФК и отклонению состава ГА от стехиометрического [10]. Однако выдерживание образцов в сильнощелочной среде формирования стехиометрического ГА сопровождалось частичным разрушением аутофибрина. Сохранение биополимерной матрицы в композитах можно обеспечить путем их осаждения при pH 9, что аналогично условиям получения апатитного ТКФ [8].

Цель данной работы – изучение физико-химических особенностей формирования и превращения после 800 °C апатитного ТКФ в аутофибриновой матрице при pH 9, Ca/P 1,50 для разработки новых нанокомпозитов с регулируемой степенью резорбции.

**Экспериментальная часть.** Синтез образцов ТКФ осуществляли по известным методикам [3, 23] путем взаимодействия растворов 1,2 M $CaCl_2$ (Sigma Aldrich) и 0,6 M $(NH_4)_2HPO_4$ (Carl Roth) при соотношении Ca/P 1,50 и величине pH 9, создаваемой водным раствором аммиака. Гибридные композиты ТКФ осаждали в присутствии 0,3 г сгустка фибрина либо 4–24 об.% цитратной плазмы. Источники аутофибрина (фибриновый сгусток либо цитратную плазму) получали из образцов донорской крови мужчин 20–40 лет в соответствии со ст. 44 Закона о здравоохранении РБ.

Фибриновый сгусток выделяли путем многократного встряхивания свежей донорской крови с последующим промыванием холодной дистиллированной водой; цитратную плазму получали смешиванием 18 мл донорской крови с 2 мл 3,8 мас.% раствора цитрата натрия (антикоагулянта) и центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 мин; отбирали верхнюю фракцию.

Осадки ТКФ выделяли и промывали дистиллированной водой до pH 7,0–7,2 [24] в различных условиях: 1) ТКФ-0 выдерживали под маточным раствором в течение 30 мин и отфильтровывали; 2) ТКФ-1 и его композиты выдерживали под маточном раствором в течение 7 сут и промывали декантацией; 3) ТКФ-2, 3 и их композиты выдерживали под маточным раствором в течение 7 сут (ТКФ-2) либо 14 сут (ТКФ-3) и промывали комбинированным методом, включающим фильтрование до pH~8 с последующей декантацией. Для идентификации методом рентгенофазового анализа (РФА), образцы высушивали при 60 °C и термообрабатывали при 800 °C.

Морфологию поверхности ксерогелей апатитных ТКФ и их композитов после высушивания при 60 °C исследовали на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) LEO 1420 (Carl Zeiss, Германия), на поверхность ксерогелей напыляли золото. Функционально-групповой состав ксерогелей исследовали методом ИК-спектроскопии пропускания на ИК-Фурье спектрометре Tensor-27 (Bruker, Германия) в диапазоне 4000–400 см$^{-1}$ с использованием таблеток бромида калия (2 мг вещества на 800 мг бромида калия). Фазовый состав образцов определяли на дифрактометре ADVANCE D8 (Bruker, Германия) при $Cu_{K\alpha}$ 1,5406 Å, обработку данных РФА осуществляли с использованием программного обеспечения Profex 4.2 [25] и базы данных COD v.210114.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Известно [22], что в сильнощелочной среде с pH 11 фибриновый сгусток неустойчив и растворяется в течение суток, а при pH 9 время растворения фибрина составляет 14 сут, что обеспечивает сохранение биополимерной матрицы в композитах. Осаждение ТКФ в матрице цитратной плазмы сопровождалось схватыванием осадка за счет формирования фибриновой сетки в объеме реакционной смеси [21]. Избыток биополимеров цитратной плазмы постепенно удаляли из реакционной среды многократной декантацией, поэтому аутофибрин являлся основным биополимерным компонентом в композитах ТКФ / фибрин и ТКФ / цитратная плазма. Комбинированный метод выделения композитов ТКФ-2,3 методом фильтрования-декантации использовали для быстрого удаления ионов $OH^-$ из структуры гелеобразных осадков, а также для ускорения времени отмывания образцов до 2 нед. Для сравнения: выделение образцов ГА методом многократной декантации занимает около 2 мес за счет удержания маточного раствора в макропорах кальцийфосфатных гелей, что обусловливает медленное снижение pH и способствует дополнительному созреванию ГА [24].

Согласно данным СЭМ (рис. 1), ксерогели апатитных ТКФ представлены характерными агломератами апатитов неправильной формы со множественными наночастицами до 100 нм. На поверхности ксерогеля ТКФ-0 (рис. 1, *a*) агломераты формировали наслоения за счет малого времени созревания в течение 30 мин и действия вакуумных сил в процессе фильтрования. Созревание ТКФ-2 в течение 7 сут (рис. 1, *b*) способствовало частичному сглаживанию наслоений агрегатов в сравнении с ТКФ-0, а увеличение времени созревания ТКФ-3 до 14 сут (рис. 1, *c*) способствовало формированию ксерогелей с однородной микрогеометрией поверхности.

Микрогеометрия поверхности композитов ТКФ-2/фибрин близка к индивидуальному ТКФ-2, однако присутствие фибринового сгустка способствовало формированию агрегированных апатитных наночастиц размером до 500 нм (рис. 1, *d*, агрегаты отмечены стрелками). На СЭМ-изображениях композитов с цитратной плазмой проявлялась биополимерная матрица (рис. 1, *e*, *f*, отмечено стрелками), а морфология поверхности композитов являлась более развитой по сравнению с ТКФ-2 и ТКФ-2/фибрин за счет влияния поверхностно-активных компонентов цитратной плазмы. В случае ксерогеля ТКФ-2/цитратная плазма (рис. 1, *e*) наблюдались дискретные домены зернистых апатитных агрегатов размером до 3 мкм и гладкой матрицы цитратной плазмы, а на поверхности ТКФ-3/цитратная плазма (рис. 1, *f*) биополимерная и апатитная составляющие распределены в виде наслоений и выступов размером от 300 нм. Соответственно морфология поверхности ксерогелей апатитных ТКФ определялась не только временем созревания кальцийфосфатов и способом выделения, но и присутствием цитратной плазмы в среде осаждения. Развитый

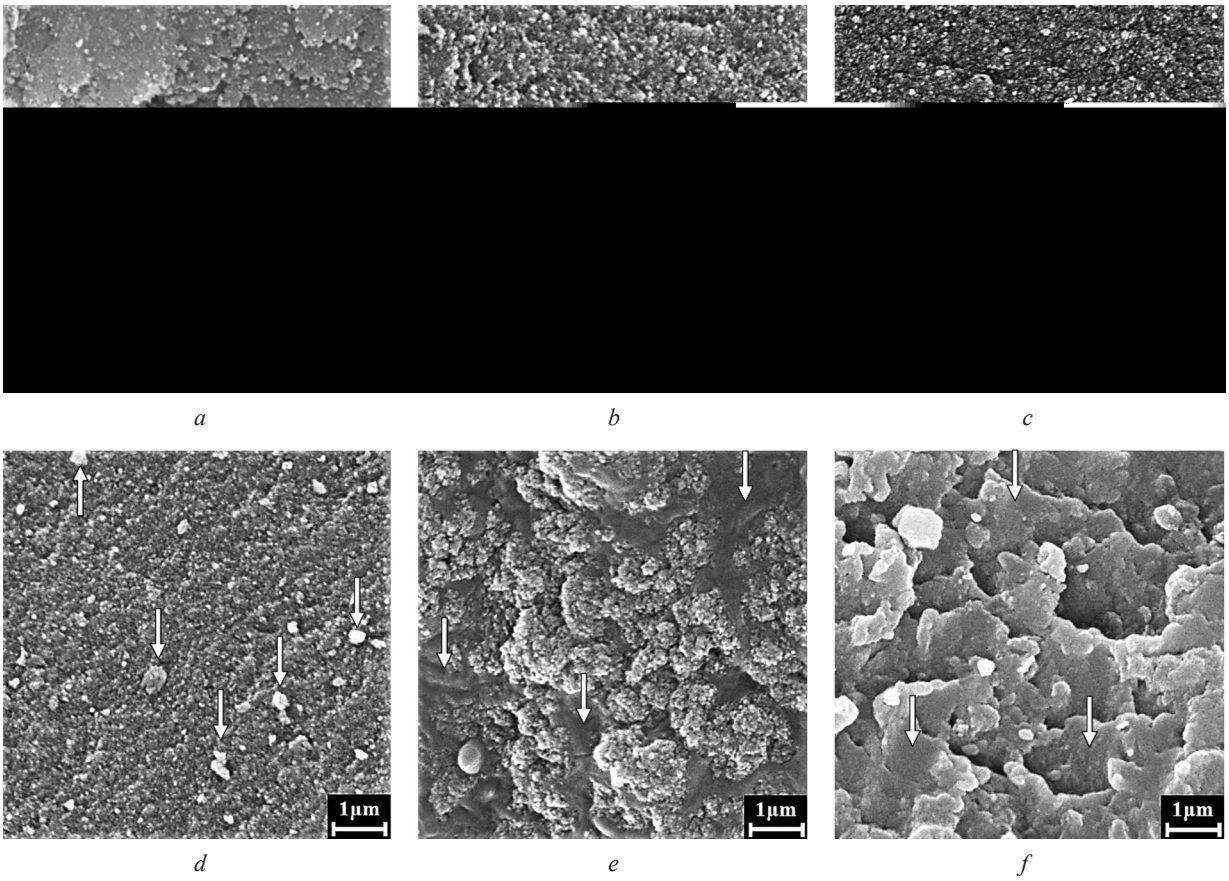


Рис. 1. СЭМ-изображения поверхностей ТКФ-0 (*a*), ТКФ-2 (*b*), ТКФ-3 (*c*), ТКФ-2 / фибрин (*d*), ТКФ-2 / цитратная плазма (*e*), ТКФ-3 / цитратная плазма (*f*)

Fig. 1. SEM images of surface of TCP-0 (*a*), TCP-2 (*b*), TCP-3 (*c*), TCP-2 / fibrin (*d*), TCP-2 / citrated plasma (*e*), TCP-3 / citrated plasma (*f*)

рельеф поверхности композитов ТКФ/цитратная плазма может указывать на их остеоиндуктивные свойства, поскольку дифференциация остеобластов и остеокластов активнее происходит на поверхности ГА с большим числом выступов и шероховатостей [26].

На ИК-спектрах ТКФ и его композитов после высушивания при 60 °С (рис. 2) наблюдались полосы при 3200–3600 и 1660 см$^{-1}$ адсорбированной и структурной воды, а также характеристические полосы ГА: колебаний О–Р–О при 1090, 1040, 956, 603, 566, 472 см$^{-1}$ и колебаний О–Н при 3570, 633 см$^{-1}$. Характеристические полосы ГА, особенно при 3570, 633 см$^{-1}$ колебаний О–Н, на ИК-спектрах ТКФ-0 (рис. 2, кривая *1*) и композитов (рис. 2, кривые *3–5*, *8*, *10*, *11*) обладали пониженной разрешенностью. Наблюдаемая аморфизация композитов с цитратной плазмой может свидетельствовать о наложении полос колебаний биополимера, наиболее интенсивные из которых соответствуют амиду I, II в области при 1700–1500 см$^{-1}$ (рис. 2, кривые *4*, *5*, *8*, *10*, *11*, отмечены стрелками). Причем интенсивность полос амида I, II увеличивалась при повышении содержания цитратной плазмы до 24 об.%. Отсутствие полос амида I, II на ИК-спектрах композитов с фибрином (рис. 2, кривые *3*, *7*), возможно, обусловлено конформационным переходом фибриновых макромолекул от α-спиралей до β-листов [27], движущей силой которого может быть растяжение сгустка фибрина при формировании в нем кальцийфосфатов.

На ИК-спектре ТКФ-0 (рис. 2, кривая *1*) плечо полосы при 870 см$^{-1}$ соответствует колебаниям Р–О(Н) ионов $HPO_4^{2-}$ в структуре апатитного ТКФ. В отличие от ТКФ со временем созревания 30 мин, на ИК-спектрах ТКФ-1,2,3 (рис. 2, кривые *2–11*) со временем созревания 7–14 сут наблюдались полосы в области при 1550–1420 см$^{-1}$ и при 876 см$^{-1}$ колебаний карбонатного О–С–О, которые свидетельствуют об инкорпорации карбонат-ионов из щелочного раствора [28]. ИК-спектры индивидуальных ТКФ-1,2,3 и их композитов с фибрином (рис. 2, кривые *2*, *3*, *6*, *7*, *9*) содержали

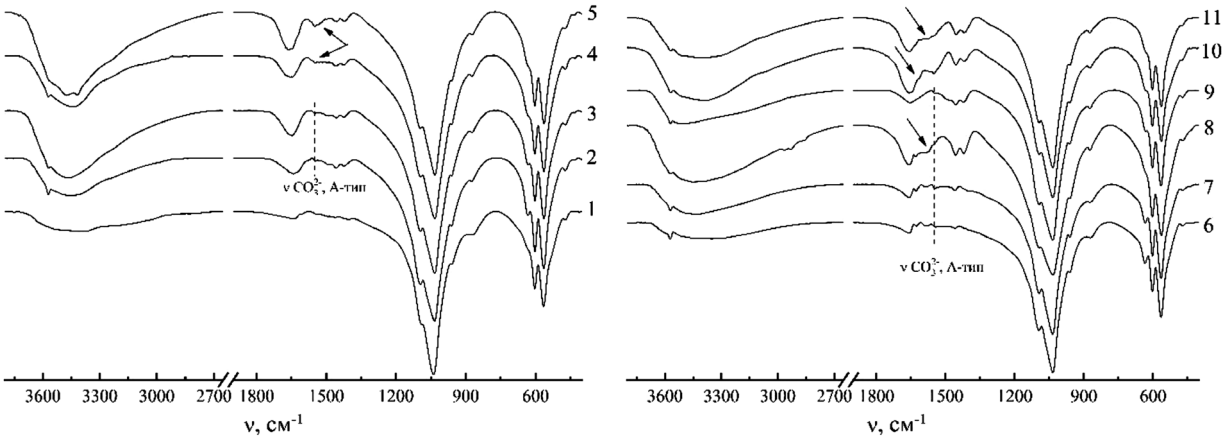


Рис. 2. ИК-спектры ксерогелей после 60 °С: *1* – ТКФ-0; *2* – ТКФ-1; *3* – ТКФ-1 / фибрин; *4*, *5* – ТКФ-1 / 4 об.% цитратная плазма; *6* – ТКФ-2; *7* – ТКФ-2 / фибрин; *8* – ТКФ-2 / 24 об.% цитратная плазма; *9* – ТКФ-3; *10*, *11* – ТКФ-3 / 24 об.% цитратная плазма

Fig. 2. FTIR spectra of the xerogels after 60 °C: *1* – TCP-0; *2* – TCP-1; *3* – TCP-1 / fibrin; *4*, *5* – TCP-1 / 4 vol.% citrated plasma; *6* – TCP-2; *7* – TCP-2 / fibrin; *8* – TCP-2 / 24 vol.% citrated plasma; *9* – TCP-3; *10*, *11* – TCP-3 / 24 vol.% citrated plasma

полосу при 1550 см$^{-1}$, свидетельствующую о карбонатном замещении $OH^-$-ионов в структуре апатитного ТКФ (А-тип замещения), которое протекает наряду с замещением $PO_4^{3-}$-ионов (Б-тип замещения). Данный факт, по-видимому, связан со слабощелочной средой формирования апатитного ТКФ, в которой растворенные ионы $OH^-$ и $CO_3^{2-}$ присутствуют в сопоставимых концентрациях. Соответственно наблюдаемое замещение по смешанному АБ-типу обусловлено кинетическими факторами, а именно доступностью анионных вакансий $V^{OH}$ в структуре апатитного ТКФ [29] и относительно невысокой интенсивностью протекания конкурирующей реакции внедрения $OH^-$-ионов. Для сравнения: в структуре ГА при pH 11 преобладает Б-тип карбонатного замещения [28], что связано с уменьшением свободной энергии решетки ГА за счет замещения тетраэдров $PO_4^{3-}$-ионов плоскими $CO_3^{2-}$-ионами.

Согласно данным РФА, ксерогели ТКФ после высушивания при 60 °С представлены аморфизированным ГА. Размер кристаллитов ТКФ-0 со временем созревания 30 мин составлял 6,61 нм вдоль грани (1 0 0) и 16,22 нм вдоль грани (0 0 1) (табл. 1). Созревание осадка ТКФ-1 под маточным раствором в течение 7 сут способствовало увеличению кристалличности формирующегося апатита на 35 % вдоль обеих граней по сравнению с ТКФ-0. Влияние биополимерных матриц обусловливало аморфизацию ТКФ-1 на 16–18 % вдоль грани (1 0 0) и на 6–17 % вдоль грани (0 0 1). В присутствии фибринового сгустка аморфизация апатита сопровождалась незначительным вытягиванием кристаллитов вдоль грани (1 0 0), а матрица цитратной плазмы способствовала снижению кристалличности вдоль обеих граней на 17–18 %.

Созревание ТКФ-3 в течение 14 сут способствовало вытягиванию апатитных кристаллитов вдоль грани (0 0 1) на 20 % по сравнению с ТКФ-0 (табл. 1). Формирование наиболее аморфизированного апатита в условиях комбинированного метода выделения ТКФ-3, по сравнению с ТКФ-1,

Таблица 1. **Расчетные кристаллографические параметры ГА после 60 °С**

Table 1. **Calculated crystallographic parameters of HA after 60 °C**

| Серия | Биополимерная матрица | Размер кристаллитов, нм | | Параметры решетки, Å | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | (1 0 0) | (0 0 1) | *a* | *C* |
| ТКФ-0 | – | 6,91 | 16,22 | 9,461 | 6,875 |
| ТКФ-1 | – | 9,03 | 22,15 | 9,440 | 6,876 |
| | Фибрин | 7,48 | 20,90 | 9,445 | 6,870 |
| | 4 об.% цитратная плазма | 7,33 | 18,30 | 9,444 | 6,876 |
| ТКФ-3 | – | 6,92 | 19,40 | 9,441 | 6,871 |
| | 24 об.% цитратная плазма | 6,89 | 23,00 | 9,461 | 6,876 |

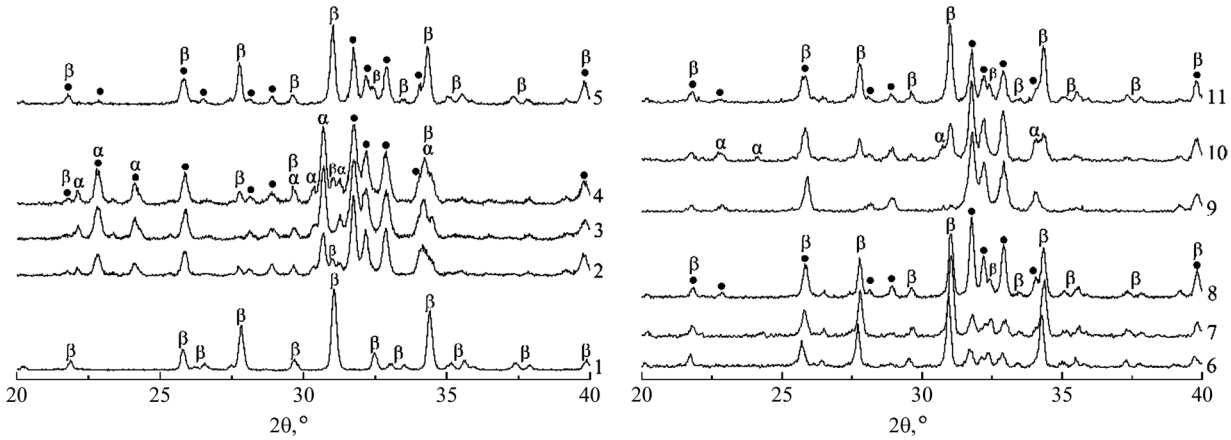


Рис. 3. Дифрактограммы образцов после 800 °С: *1* – ТКФ-0; *2* – ТКФ-1; *3* – ТКФ-1 / фибрин; *4*, *5* – ТКФ-1 / 4 об.% цитратная плазма; *6* – ТКФ-2; *7* – ТКФ-2 / фибрин; *8* – ТКФ-2 / 24 об.% цитратная плазма; *9* – ТКФ-3; *10*, *11* – ТКФ-3 / 24 об.% цитратная плазма

Fig. 3. XRD patterns of the samples after calcination at 800 °C: *1* – TCP-0; *2* – TCP-1; *3* – TCP-1 / fibrin; *4*, *5* – TCP-1 / 4 vol.% citrated plasma; *6* – TCP-2; *7* – TCP-2 / fibrin; *8* – TCP-2 / 24 vol.% citrated plasma; *9* – TCP-3; *10*, *11* – TCP-3 / 24 vol.% citrated plasma

может быть связано с быстрым удалением ионов $Ca^{2+}$ и $OH^{-}$, ответственных за дополнительное созревание ГА в условиях декантации. В композитах ТКФ-3/цитратная плазма влияние биополимера способствовало вытягиванию кристаллитов вдоль грани (0 0 1) с увеличением их размера до 19 %. Данные табл. 1 указывают на зависимость формы кристаллитов апатитного ТКФ не только от времени созревания и способа выделения, но и от действия биополимерной матрицы. Относительные вариации параметров кристаллической решетки апатитного ТКФ не превышали 2 % (табл. 1), что может свидетельствовать о незначительном искажении апатитовой решетки в различных условиях выделения и в присутствии биополимерной матрицы.

Фазовый состав и Ca/P соотношение аморфизированных апатитов оценивали по их термическим превращениям после 800 °С [2, 3]. По данным РФА, образец ТКФ-0 после 800 °С (рис. 3, кривая *1*) представлен однофазным β-ТКФ (табл. 2), который кристаллизовался из апатитного ТКФ в соответствии с реакцией разложения кальцийдефицитных ГА:

$$Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x} \rightarrow (1-x)\ Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 3x\ \beta\text{-}Ca_3(PO_4)_2, \quad (1)$$

где параметр нестехиометричности $0 < x \leq 1$, который для апатитного ТКФ с Ca/P 1,50 составляет 1,00. Формулу кальцийдефицитного ГА $Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}$ можно представить в виде твердого раствора апатитного ТКФ со стехиометрическим ГА $xCa_9HPO_4(PO_4)_5OH\cdot(1-x)Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. В таком случае $x$ соответствует мольной доле апатитного ТКФ в твердом растворе и позволяет оценивать степень превращения апатитного ТКФ в стехиометрический ГА, а его изменение $\Delta x$ свидетельствует об ускорении ($\Delta x > 0$) либо затруднении ($\Delta x < 0$) данного превращения. Известно [30], что условия получения ТКФ-0 при малом времени созревания 30 мин способствуют частичной стабилизации АФК в структуре апатитного ТКФ. При температуре ~650 °С фаза АФК кристаллизуется в метастабильный α-ТКФ, согласно уравнению реакции (2), который после 800 °С превращается в β-ТКФ.

$$Ca_9(PO_4)_6\cdot nH_2O \rightarrow 3\ \alpha\text{–}Ca_3(PO_4)_2 + nH_2O,\ n = 3{,}0\text{–}4{,}5. \quad (2)$$

Предположительно повышенная аморфизация ТКФ-0 в сравнении с ТКФ-1,2,3 обусловлена именно стабилизацией фазы АФК в его структуре.

Индивидуальный ТКФ-1 и его композит с фибрином после 800 °С (рис. 3, кривые *2*, *3*) представлены преимущественно смесью ГА и α-ТКФ с небольшим содержанием β-ТКФ. Кристаллизация включений АФК, согласно уравнению реакции (2), обусловливает присутствие α-ТКФ, который стабилизируется относительно аллотропного превращения при 800 °С за счет основной фазы ГА.

Таблица 2. **Фазовый состав кальцийфосфатов до и после термообработки при 800 °С**

Table 2. **Phase composition of the calcium phosphates before and after calcination at 800 °C**

| Серия | Биополимерная матрица | Параметр *x*, 60 °С | Содержание фаз, мас.% | | | Отношение Ca/P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 60 °С | 800 °С | | |
| | | | АФК | α-ТКФ | β-ТКФ | |
| ТКФ-0 | – | 1,00 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 1,50 |
| ТКФ-1 | – | 0,15 | 37,3 | 35,9 | 9,0 | 1,59 |
| | Фибрин | 0,02 | 48,4 | 46,5 | 1,1 | 1,58 |
| | 6 об.% цитратная плазма | 0,18 | 45,4 | 44,0 | 9,4 | 1,57 |
| | | 0,65 | 1,0 | 1,0 | 62,8 | 1,56 |
| ТКФ-2 | – | 0,80 | 1,0 | 1,0 | 78,0 | 1,53 |
| | Фибрин | 0,81 | 1,0 | 0,0 | 80,3 | 1,53 |
| | 24 об.% цитратная плазма | 0,52 | 1,4 | 1,4 | 49,5 | 1,58 |
| ТКФ-3 | – | 0,04 | 2,9 | 2,7 | 3,2 | 1,66 |
| | 24 об.% цитратная плазма | 0,38 | 14,5 | 14,1 | 31,4 | 1,59 |
| | | 0,66 | 0,0 | 0,0 | 64,6 | 1,56 |

Образование смеси ГА / β-ТКФ после 800 °С является следствием термического превращения кальцийдефицитного ГА с $x < 1{,}00$, согласно уравнению реакции (1). Совокупность данных о составе трехкомпонентных смесей на основе ГА, α/β-ТКФ после 800 °С позволило оценить параметр *x* и содержание АФК в апатитном ТКФ (табл. 2), а также отношение Ca/P нанокомпозитов.

Созревание ТКФ-1 под маточным раствором в течение 7 сут сопровождалось увеличением его соотношения Ca/P до 1,59 (табл. 2) по сравнению с ТКФ-0, что свидетельствует о нестабильности апатитного ТКФ относительно превращения в стехиометрический ГА. В отсутствие избыточных ионов $Ca^{2+}$, превращение апатитного ТКФ происходило путем растворения–осаждения [3] в соответствии с уравнением реакции (3):

$$10Ca_9HPO_4(PO_4)_5OH + 14OH^- \rightarrow 9Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 6HPO_4^{2-} + 4H_2O. \quad (3)$$

По-видимому, движущей силой реакции (3) является повышенная термодинамическая устойчивость стехиометрического ГА по сравнению с апатитным ТКФ [6]. Влияние фибринового сгустка в композите ТКФ-1 способствовало ускорению превращения (3) на $\Delta x = 0{,}13$ и стабилизации включений АФК (табл. 2). Соответственно фибриновая матрица стабилизировала АФК и затрудняла его превращение в апатит, что ранее наблюдалось в композитах ГА/фибрин при pH 11 [20]. В случае цитратной плазмы установлены два варианта влияния биополимера на фазовый состав ТКФ: 1) стабилизация 45,4 мас.% АФК при незначительном формировании апатитного ТКФ на $\Delta x = 0{,}03$; 2) отсутствие включений АФК при значительном увеличении количества апатитного ТКФ на $\Delta x = 0{,}63$. Стабилизация АФК в присутствии фибрина либо цитратной плазмы, по-видимому, аналогична таковой в присутствии других биополимеров [31], а затруднение превращения (3) обусловлено ограничением диффузии ионов $Ca^{2+}$ под действием полианионов цитратной плазмы [21]. Предположительно, именно условия осаждения (pH 9, Ca/P 1,50, время созревания 7–14 сут) определяли диапазон возможных значений Ca/P от 1,56 до 1,59 формирующихся кальцийфосфатов, что объясняет выраженное проявление одного из вариантов влияния цитратной плазмы – затруднение превращения апатитного ТКФ в стехиометрический ГА либо стабилизация АФК.

Образцы на основе ТКФ-2, которые после 7 сут созревания выделяли комбинированным методом фильтрования-декантации, после 800 °С представлены преимущественно смесью ГА и β-ТКФ (рис. 3, кривые *6–8*). Небольшое содержание фазы α-ТКФ в составе ТКФ-2 и его композитов после 800°С может быть обусловлено ее полиморфным превращением в присутствии β-ТКФ, как и в случае ТКФ-0 (рис. 3, кривая *1*). Результаты предварительной оценки составов ТКФ-2 и ТКФ-2 / фибрин до термообработки свидетельствуют о формировании ГА с параметром $x = 0{,}80$ и Ca/P 1,53 (табл. 2), а в ТКФ-2 / цитратная плазма параметр *x* составил 0,52. Уменьшение отношения Ca/P от 1,59 для ТКФ-1 до 1,53 для ТКФ-2 при одинаковом времени созревания кальцийфосфатов в течение

7 сут обусловлено фильтрованием ТКФ-2 и удалением маточного раствора из объема макропор гелеобразного осадка, что предотвращает возможность дополнительного созревания ГА. Соответственно в условиях комбинированного выделения ТКФ-2 его отношение Ca/P определялось преимущественно временем созревания, что позволяет оценить зависимость степени превращения апатитного ТКФ в стехиометрический ГА от времени его созревания.

Дифрактограммы индивидуального ТКФ-3 после 800 °C (рис. 3, кривая *9*) представлены преимущественно рефлексами ГА при соотношении Ca/P 1,66, а композиты с цитратной плазмой дополнительно содержали α/β-ТКФ (рис. 3, кривые *9–11*) при соотношении Ca/P 1,56–1,59. До термообработки ТКФ-3 представлен фазой ГА с минимальным содержанием апатитного ТКФ с параметром $x$ = 0,04 при соотношении Ca/P 1,66 (табл. 2) в течение 14 сут созревания ТКФ-3. В 24 об.% цитратной плазмы формирование ТКФ-3 определялось двумя вариантами влияния биополимера: 1) стабилизация 14,5 мас.% АФК при затруднении превращения (3) на $\Delta x$ = 0,34; 2) отсутствие фазы АФК при значительном увеличении количества апатитного ТКФ на $\Delta x$ = 0,62. Установлено, что влияние цитратной плазмы на формирование кальцийфосфатов изменяется незначительно при увеличении ее содержания от 4 до 24 об.%. Соответственно фазовый состав и соотношение Ca/P нанокомпозитов определялись преимущественно условиями осаждения и выделения кальцийфосфатов, при этом биополимерная матрица (фибрин, цитратная плазма) обеспечивала возможность управления количеством включений АФК и степенью превращения апатитного ТКФ в стехиометрический ГА.

**Выводы**. Установлены физико-химические особенности формирования апатитного трикальцийфосфата в аутофибриновой матрице при соотношении Ca/P 1,50, pH 9 и времени созревания от 30 мин до 7–14 сут. В отсутствие биополимерной матрицы созревание апатитного трикальцийфосфата $Ca_9HPO_4(PO_4)_5OH$ в течение 7–14 сут сопровождалось увеличением соотношения Ca/P до 1,53–1,66 за счет частичного превращения в стехиометрический гидроксиапатит. В нанокомпозитах фибриновый сгусток способствовал формированию до 48,4 мас.% включений аморфного фосфата кальция, а цитратная плазма затрудняла превращение апатитного трикальцийфосфата в стехиометрический гидроксиапатит, о чем свидетельствовало увеличение содержания β-трикальцийфосфата в нанокомпозитах после 800 °C. Созревание нанокомпозитов в течение 7–14 сут способствовало уменьшению их растворимости при увеличении соотношения Ca/P до 1,53–1,59. Полученные нанокомпозиты перспективны при разработке гибридных скаффолдов для костно-тканевой инженерии с остеоинтеграционными свойствами и управляемой резорбируемостью.

**Благодарности**. Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» по заданию 2.1.04, НИР 7 на 2021–2025 гг. и гранта НАН Беларуси № 2021-27-173 на 2021 г.

**Acknowledgements.** The work was supported by the State Committee for Science and Technology of the Republic of Belarus “Chemical technologies and materials” (Task 2.1.04, Scientific research work 7 for 2021–2025) and the National Academy of Sciences of Belarus under the grant № 2021-27-173 for 2021.

## Список использованных источников

1. A Review on the Synthesis and Properties of Hydroxyapatite for Biomedical Applications / V. G. DileepKumar [et al.] // J. Biomater. Sci., Polym. Ed. – 2021. – N just-accepted. – P. 1–29. https://doi.org/10.1080/09205063.2021.1980985

2. Ishikawa, K. Determination of the Ca/P ratio in calcium-deficient hydroxyapatite using X-ray diffraction analysis / K. Ishikawa, P. Ducheyne, S. Radin // J. Mater. Sci.: Mater. Med. – 1993. – Vol. 4, N 2. – P. 165–168. https://doi.org/10.1007/BF00120386

3. Synthesis, identification and impurities detection in bioactive hydroxyapatite / V. K. Tsuber [et al.] // Pharm. Chem. J. – 2006. – Vol. 40, N 8. – P. 455–458. https://doi.org/10.1007/s11094-006-0151-2

4. Uskoković, V. The role of hydroxyl channel in defining selected physicochemical peculiarities exhibited by hydroxyapatite / V. Uskoković // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5, N 46. – P. 36614–36633. https://doi.org/10.1039/C4RA17180B

5. Zhang, H. Characterization and thermal behavior of calcium deficient hydroxyapatite whiskers with various Ca/P ratios / H. Zhang, M. Zhang // Mater. Chem. Phys. – 2011. – Vol. 126, N 3. – P. 642–648. https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2010.12.067

6. Synthesis of calcium orthophosphates by chemical precipitation in aqueous solutions: The effect of the acidity, Ca/P molar ratio, and temperature on the phase composition and solubility of precipitates / M. V. Nikolenko [et al.] // Proc. – 2020. – Vol. 8, N 9. – P. 1009. https://doi.org/10.3390/pr8091009

7. Martin, R. I. Aqueous formation of hydroxyapatite / R. I. Martin, P. W. Brown // J. Biomed. Mater. Res. – 1997. – Vol. 35, N 3. – P. 299–308. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(19970605)35:3<299::AID-JBM4>3.0.CO;2-C

8. Synthesis, characterization and thermal behavior of apatitic tricalcium phosphate / A. Destainville [et al.] // Mater. Chem. Phys. – 2003. – Vol. 80, N 1. – P. 269–277. https://doi.org/10.1016/S0254-0584(02)00466-2

9. Carrodeguas, R. G. α-Tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications / R. G. Carrodeguas, S. De Aza // Acta Biomater. – 2011. – Vol. 7, N 10. – P. 3536–3546. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.06.019

10. Combes, C. Amorphous calcium phosphates: synthesis, properties and uses in biomaterials / C. Combes, C. Rey // Acta Biomater. – 2010. – Vol. 6, N 9. – P. 3362–3378. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.02.017

11. Heughebaert, J. C., Montel G. Conversion of amorphous tricalcium phosphate into apatitic tricalcium phosphate / J. C. Heughebaert, G. Montel // Calcif. Tiss. Int. – 1982. – Vol. 34. – P. S103–S108.

12. Solid state 31 NMR studies of the conversion of amorphous tricalcium phosphate to apatitic tricalcium phosphate / J. E. Roberts [et al.] // Calcif. Tiss. Int. – 1991. – Vol. 49, N 6. – P. 378–382. https://doi.org/10.1007/BF02555846

13. Электрокинетические свойства гелей фосфатов кальция / И. Е. Глазов [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2020. – Т. 56, № 4. – С. 419–428. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-4-419-428

14. A review of fibrin and fibrin composites for bone tissue engineering / A. Noori [et al.] // Int. J. Nanomed. – 2017. – Vol. 12. – P. 4937–4961. https://doi.org/10.2147/IJN.S124671

15. Khodakaram-Tafti, A. An overview on autologous fibrin glue in bone tissue engineering of maxillofacial surgery / A. Khodakaram-Tafti, D. Mehrabani, H. Shaterzadeh-Yazdi // Dent. Res. J. – 2017. – Vol. 14, N 2. – P. 79–86.

16. Ehrenfest, D. M. D. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) / D. M. D. Ehrenfest, L. Rasmusson, T. Albrektsson // Trends in biotechnology. – 2009. – Vol. 27, N 3. – P. 158–167. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009

17. Alam, S. A Comparative Study of Platelet-Rich Fibrin and Platelet-Rich Fibrin with Hydroxyapatite to Promote Healing of Impacted Mandibular Third Molar Socket / S. Alam, G. Khare, K. V. A. Kumar // J. Maxillofac. Oral Surg. – 2020. – P. 1–8. https://doi.org/10.1007/s12663-020-01417-9

18. Micro-architecture of calcium phosphate granules and fibrin glue composites for bone tissue engineering / D. Le Nihouannen [et al.] // Biomater. – 2006. – Vol. 13. – P. 2716–2722. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.11.038

19. Гибридные биоматериалы на основе гидроксиапатита и компонентов крови / В. К. Крутько [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 3. – С. 299–308. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-3-299-308

20. Использование композиционных материалов на основе фибрина и гидрогеля гидроксиапатита в риносептопластике / Р. А. Власов [и др.] // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 29–32.

21. Синтез композиционных материалов на основе фосфатов кальция и компонентов крови / И. Е. Глазов [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 135–141. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-135-141

22. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates / I. E. Glazov [et al.] // Mater. Today Comm. – 2021. – Vol. 27, N 5. – P. 102224. https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102224

23. Preparation of Bioactive Mesoporous Calcium Phosphate Granules / O. N. Musskaya [et al.] // Inorg. Mater. – 2018. – Vol. 54, N 2. – P. 117–124. https://doi.org/10.1134/S0020168518020115

24. Hydroxyapatite formation under combined treatment of a gel in the secondary maturation stage / S. A. Ulasevich [et al.] // Russian J. Gen. Chem. – 2015. – Vol. 85, N 1. – P. 1–6. https://doi.org/10.1134/S107036321501001

25. Doebelin, N. Profex: a graphical user interface for the Rietveld refinement program BGMN / N. Doebelin, R. Kleeberg // J. Appl. Crystallography. – 2015. – Vol. 48, N 5. – P. 1573–1580. https://doi.org/10.1107/S1600576715014685

26. Hydroxyapatite surface roughness: complex modulation of the osteoclastogenesis of human precursor cells / J. Costa-Rodrigues [et al.] // Acta Biomater. – 2012. – Vol. 8, N 3. – P. 1137–1145. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.11.032

27. The α-helix to β-sheet transition in stretched and compressed hydrated fibrin clots / R. I. Litvinov [et al.] // Biophys. J. – 2012. – Vol. 103, N 5. – P. 1020–1027. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2012.07.046

28. Жидкофазный синтез карбонат-гидроксиапатита / И. Е. Глазов [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 4. – С. 391–399. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-391-399

29. Chaair, H. Precipitation of stoichiometric apatitic tricalcium phosphate prepared by a continuous process / H. Chaair, J. C. Heughebaert, M. Heughebaert // J. Mater. Chem. – 1995. – Vol. 5, N 6. – P. 895–899. https://doi.org/10.1039/JM9950500895

30. Глазов, И. Е. Жидкофазное формирование незамещенного и карбонатзамещенного гидроксиапатита / И. Е. Глазов, В. К. Крутько, О. Н. Мусская // Тез. докл. XVIII Междунар. науч. конф. «Молодежь в науке – 2021». – Минск: Беларуская навука, 2021. – Ч. 2. – С. 363–366.

31. Reynolds, E. C. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence / E. C. Reynolds // Adv. Dent. Res. – 2009. – Vol. 21, N 1. – P. 25–29. https://doi.org/10.1177/0895937409335619

## References

1. DileepKumar V. G., Santosh M. S., Pornanong A., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Glazov I. E., Reddy N. Review on the Synthesis and Properties of Hydroxyapatite for Biomedical Applications. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2021, 03 Oct., pp. 1–29. https://doi.org/10.1080/09205063.2021.1980985

2. Ishikawa K., Ducheyne P., Radin S. Determination of the Ca/P ratio in calcium-deficient hydroxyapatite using X-ray diffraction analysis. *Journal of Material Sciences: Materials in Medicine*, 1993, vol. 4, no. 2, pp. 165–168. https://doi.org/10.1007/BF00120386

3. Tsuber V. K., Lesnikovich L. A., Kulak A. I., Trofimova I. V., Petrov P. T., Truhacheva T. V., Kovalenko J. D., Krasil'nikova V. L. Synthesis, identification and impurities detection in bioactive hydroxyapatite. *Pharmaseutical Chemistry Journal*, 2006, vol. 40, no. 8, pp. 455–458. https://doi.org/10.1007/s11094-006-0151-2

4. Uskoković V. The role of hydroxyl channel in defining selected physicochemical peculiarities exhibited by hydroxyapatite. *RSC Advances*, 2015, vol. 5, iss. 46, pp. 36614-36633. https://doi.org/10.1039/C4RA17180B

5. Zhang H., Zhang M. Characterization and thermal behavior of calcium deficient hydroxyapatite whiskers with various Ca/P ratios. *Materials Chemistry and Physics*, 2011, vol. 126, no. 3, pp. 642–648. https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2010.12.067

6. Nikolenko M. V., Vasylenko K. V., Myrhorodska V. D., Kostyniuk A., Likozar B. Synthesis of calcium orthophosphates by chemical precipitation in aqueous solutions: The effect of the acidity, Ca/P molar ratio, and temperature on the phase composition and solubility of precipitates. *Processes*, 2020, vol. 8, no 9, p. 1009. https://doi.org/10.3390/pr8091009

7. Martin R. I., Brown P. W. Aqueous formation of hydroxyapatite. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1997, vol. 35, no. 3, pp. 299–308. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(19970605)35:3<299::AID-JBM4>3.0.CO;2-C

8. Destainville A., Champion E., Bernache-Assollant D., Laborde D. Synthesis, characterization and thermal behavior of apatitic tricalcium phosphate. *Materials Chemistry and Physics*, 2003, vol. 80, no. 1, pp. 269–277. https://doi.org/10.1016/S0254-0584(02)00466-2

9. Carrodeguas R. G., De Aza S. α-Tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, 2011, vol. 7, no. 10, pp. 3536–3546. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.06.019

10. Combes C., Rey C. Amorphous calcium phosphates: synthesis, properties and uses in biomaterials. *Acta Biomaterialia*, 2010, vol. 6, no. 9, pp. 3362–3378. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.02.017

11. Heughebaert J. C., Montel G. Conversion of amorphous tricalcium phosphate into apatitic tricalcium phosphate. *Calcified Tissue Intermational*, 1982, vol. 34, p. S103–S108.

12. Roberts J. E., Heughebaert M., Heughebaert J. C., Bonar L. C., Glimcher M. J., Griffin R. J. Solid state 31 NMR studies of the conversion of amorphous tricalcium phosphate to apatitic tricalcium phosphate. *Calcified Tissue Intermational*, 1991, vol. 49, no. 6, pp. 378–382. https://doi.org/10.1007/BF02555846

13. Glazov I. E., Malakhovsky P. O., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I. Electrokinetic properties of colloid calcium phosphate. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 4, pp. 419–428 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-4-419-428

14. Noori A., Ashrafi S. J., Vaez-Ghaemi R., Hatamian-Zaremi A., Webster T. J. A review of fibrin and fibrin composites for bone tissue engineering. *International journal of nanomedicine*, 2017, vol. 12, pp. 4937–4961. https://doi.org/10.2147/IJN.S124671

15. Khodakaram-Tafti A., Mehrabani D., Shaterzadeh-Yazdi H. An overview on autologous fibrin glue in bone tissue engineering of maxillofacial surgery. *Dental Research Journal*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. 79–86.

16. Ehrenfest D. M. D., Rasmusson L., Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology*, 2009, vol. 27, no. 3, pp. 158–167. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009

17. Alam S., Khare G., Kumar K. V. A. A Comparative Study of Platelet-Rich Fibrin and Platelet-Rich Fibrin with Hydroxyapatite to Promote Healing of Impacted Mandibular Third Molar Socket. *Journal of Maxillofacial and Oral Surger*y, 2020, pp. 1–8. https://doi.org/10.1007/s12663-020-01417-9

18. Le Nihouannen D., Le Guehennec L., 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*, 2006, vol. 27, no. 13, pp. 2716–2722. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.11.038

19. Krut'ko V. K., Vlasov R. A., Musskaya O. N., Glazov I. E., Kulak A. I. Hibrid biomaterials based on hydroxyapatite and blood components. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 3, pp. 299–308 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-3-299-308

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. Application of composite materials on the basis of fibrin and hydrogel of hydroxyapatite for rhinoseptoplasty. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe*, 2013, vol. 12, no. 3, pp 29–32 (in Russian).

21. Glazov I. E., Vlasov R. A., Krut'ko V. K., Musskaya O. N. Synthesis of composite materials based on calcium phosphates and blood components. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 2, pp. 135–141 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-135-141

22. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Kulak A. I., Musskaya O. N., Vlasov R. A., Malakhovsky P. O., DileepKumar V. G., Surya P. S., Santosh M. S., Reddy N. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates. *Materials Today Communications*, 2021, vol. 27, no. 5, p. 102224. https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102224

23. Musskaya O. N., Kulak A. I., Krut'ko V. K., Lesnikovich Yu. A., Kazbanov V. V., Zhitkova N. S. Preparation of bioactive mesoporous calcium phosphate granules. *Inorganic Materials*, 2018, vol. 54, no. 2, pp. 117–124. https://doi.org/10.1134/S0020168518020115

24. Ulasevich S. A., Kulak A. I., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Lesnikovich V. K., Safronova T. V. Hydroxyapatite formation under combined treatment of a gel in the secondary maturation stage. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85, no. 1, pp. 1–6. https://doi.org/10.1134/S107036321501001

25. Doebelin N., Kleeberg R. Profex: a graphical user interface for the Rietveld refinement program BGMN. *Journal of Applied Crystallography*, 2015, vol. 48, no. 5, pp. 1573–1580. https://doi.org/10.1107/S1600576715014685

26. Costa-Rodrigues J., Fernandes A., Lopes M. A., Fernandes M. H. Hydroxyapatite surface roughness: complex modulation of the osteoclastogenesis of human precursor cells. *Acta Biomaterialia*, 2012, vol. 8, no. 3, pp. 1137–1145. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.11.032

27. Litvinov R. I., Faizullin D. A., Zuev Y. F., Weisel J. W. The α-helix to β-sheet transition in stretched and compressed hydrated fibrin clots. *Biophysical Journal*, 2012, vol. 103, no. 5, pp. 1020–1027. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2012.07.046

28. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I. Wet synthesis of carbonated hydroxyapatite. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 4, pp. 391–399 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-391-399

29. Chaair H., Heughebaert J. C., Heughebaert M. Precipitation of stoichiometric apatitic tricalcium phosphate prepared by a continuous process. *Journal of Materials Chemistry*, 1995, vol. 5, no. 6, pp. 895–899. https://doi.org/10.1039/JM9950500895

30. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N. Wet formation of unsubstituted and carbonated hydroxyapatite. *Tezisy dokladov XVIII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferencii «Molodezh' v nauke – 2021»* [Abstracts of the XVIII International Scientific Conference "Youth in Science – 2021"]. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2021, pp. 363–366 (in Russian).

31. Reynolds E. C. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. *Advances in dental research*, 2009, vol. 21, no. 1, pp. 25–29. https://doi.org/10.1177/0895937409335619

## Информация об авторах

*Глазов Илья Евгеньевич* – мл. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: che.glazov@mail.ru

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

*Власов Роман Алексеевич* – ЛОР-врач. Медицинский центр SANTE ООО «Медандровит» (ул. Тростенецкая, 3, 220033, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rvalekseevich@mail.ru

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

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

## Information about the authors

*Ilya E. Glazov* – Junior Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganova Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.glazov@mail.ru

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

*Roman A. Vlasov* – ENT specialist, Medical Center SANTE Ltd. "Medandrovit" (3, Trostenetskaya Str., 220033, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rvalekseevich@mail.ru

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

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