

УДК 535.8; 539.1; 542; 579

В. А. Дубок, В. В. Лашнева, О. В. Шинкарук, О. В. Дубок

СУЧАСНИЙ РИНОК БІОАКТИВНИХ КЕРАМІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ І ПЕРСПЕКТИВИ ЙОГО РОЗВИТКУ

ДУБОК Віталій Андреевич – д.х.н., професор, Інститут проблем матеріалознавства ім. І.Н. Францевича НАН України (ІПМ НАН України), ул. Кржижановського 3, Київ, 03142, Україна, т. р. (044) 424-72-56; **ЛАШНЕВА Валентина Васильевна** – к.т.н., старший науковий співробітник, ІПМ НАН України, ул. Кржижановського 3, Київ, 03142, Україна, т. р. (044) 424-72-56, e-mail: lashneva@ipms.kiev.ua; **ШИНКАРУК Александр Васильевич** – науковий співробітник, ІПМ НАН України, ул. Кржижановського 3, Київ, 03142, Україна, т. р. (044) 424-72-56; **ДУБОК Алексей Витальевич** – аспірант, ІПМ НАН України, ул. Кржижановського 3, Київ, 03142, Україна, т. р. (044) 424-72-56.

Выполнен сравнительный анализ имеющихся в настоящее время на рынке биоактивных керамических материалов, используемых в хирургии для восстановления костной ткани. Сопоставлены свойства разных по происхождению материалов - биогенных, ксеногенных и синтетических. Проанализированы физико-химические и биологические механизмы взаимодействия этих материалов с организмом и убедительно показано, что только синтетические биологически активные керамические материалы могут гарантировать полное регулируемое восстановление костной ткани при контролируемом процессе биорезорбции, без рисков инфицирования, при нулевой нагрузке иммунной системы организма, с возможностью одновременного стимулирования синтеза полезных ферментов и лечения имеющихся заболеваний, а также использоваться в качестве депо микроэлементов в организме.

Определены перспективные направления дальнейших исследований биологически активных керамических материалов.

Ключевые слова: биоактивная керамика, костная ткань, имплантат, взаимодействие с организмом

Сучасний рівень розвитку медицини – основне надбання цивілізації. Середня тривалість життя людини в цивілізованих країнах протягом минулого сторіччя зросла майже на 30 років, і є всі підстави сподіватися, що поточне сторіччя перевершить це досягнення. Прогрес медицини тісно пов'язаний з розвитком майже всіх галузей науки і є його прямим результатом, зокрема, завдяки створенню нових матеріалів для штучних органів та тканин. Кількість і різноманітність таких матеріалів невіддільно і з пришвидшенням зростають і тому завжди є сенс, з огляду наявних на сучасному ринку матеріалів для кожного з розділів медицини, виявити існуючі потреби і тенденції їх розвитку і удосконалення. Зокрема, матеріалознавство неорганічних матеріалів внесло найбільший вклад в галузь медицини, пов'язану з лікуванням травм і хвороб кісткової системи.

Саме захворювання кісткової системи є переважною причиною довготривалої інвалідності, втрати робочого часу активно працюючої частини населення, а також хвороб людей похилого віку. Такі ж причини стимулюють одночасно початок і розвиток багатьох інших загальних і специфічних захворювань, в тому числі онкологічних. За кількістю візитів до лікаря і, відповідно, кількістю зайнятих у цій галузі спеціалістів, захворювання кісток (включаючи стоматологію) у десятки разів переважають будь-яку іншу галузь медицини. Важливо, що цей тип захворювань має кумулятивний характер.

Хвороби накопичуються протягом багатьох років через погіршення соціальних та екологічних умов, порушення здорового способу життя і виявляються раптово для пацієнта, найчастіше у похилому віці. Кількість людей похилого віку у світі, щорічно збільшується на 2 %. Якщо у 2002 р. у всьому світі кількість осіб у віці 60 років і старше складала 629 млн., то до 2050 р. зросте майже до 2 млрд. [1]. Тому захворювання кісткового апарату привертає до себе особливу увагу як медиків, так і всіх інших вчених, що працюють для здоров'я людини (об'єднаних спеціалізацією life science). Досягнуті в цьому успіхи – найкраща демонстрація того, що може зробити сучасний рівень наукових знань і техніки для конкретної галузі медицини. Наприклад, розповсюджена кісткова травма - перелом шийки стегнової кістки - ще кілька десятків років тому означала важку інвалідність, яка через короткий час закінчувалась летальним кінцем. Розробка і удосконалення ендопротезів кульшового суглоба привели до того, що зараз щорічно у світі виконується близько 2 млн. операцій ендопротезування кульшового суглоба, які майже повністю повертають здоров'я і працездатність таким пацієнтам, продовжуючи їх життя на десятки років. Ця операція визнана найбільш ефективною з усіх сучасних хірургічних втручань.

Вкрай важливим напрямком для розвитку цієї галузі медицини виявилось дослідження і розробка неорганічних біоматеріалів, особливо так званих біоактивних керамічних матеріалів – по суті єдиних синтетичних матеріалів, здатних за певних умов забезпечити повне відновлення втрачених елементів кісткової тканини. Це знову таки дуже рідкий, майже єдиний приклад того, як синтетичний матеріал перетворюється у повністю ідентичну природній людську кістку. Матеріали даного типу ще на початку своєї розробки у 1981 році були класифіковані як «найкращі медичні матеріали всіх часів» через те, що вони ніколи не викликають негативних імунних реакцій організму.

Авторами даної статті ще у 80-х роках минулого сторіччя вперше в Україні започатковано дослідження спочатку біоінертних, а згодом біоактивних керамік, проведено значну роботу з ознайомлення українських хірургів з можливостями цих матеріалів, доведено до широкого клінічного застосування вже три покоління біоактивних керамік, за допомогою яких виліковано, врятовано від важкої інвалідності або від смерті декілька тисяч хворих [2-8].

Прогрес медичних технологій в галузі кісткової хірургії завдяки успішному застосуванню досягнень науки в розробці нових матеріалів, привабливість даної теми і значний попит на ці розробки спонукали створення багатьох різних типів матеріалів, що застосовуються зараз для відновлення кісткової тканини. З'явилося багато різних фірм, які пропонують свої вироби такого призначення і користуючись психологічним тиском реклами (яка ніколи не висвітлює негативні властивості матеріалу) і обмеженістю знань хірургів, заповнюють неякісними матеріалами сьогоденний ринок.

Тому доцільно навести хоча б стислий порівняльний аналіз існуючих наразі матеріалів і визначити перспективні напрямки досліджень в цій галузі. Всі ці матеріали за походженням розділяють на біогенні (аллогенні - трупний матеріал з різним рівнем обробки, ксеногенні - з кісток великої рогатої худоби), та синтетичні матеріали (синтезовані з хімічних реактивів). Серед матеріалів першого типу можна навести матеріали типу «Тутопласт», які широко рекламуються зараз в Україні [9], «Bio-Oss» [10], «Колапан [11]», «Біоапатит» [12]. Перший з цих препаратів являє собою фрагменти людських трупних кісток (вони, між іншим, переважно вилучаються в Україні), які за формою

відповідають втраченим елементам кісток пацієнта. Зрозуміло, що кількість чужорідних білків в таких імплантатах робить їх найсильнішим імуногеном, що і передбачає їх обов'язкове відторгнення, яке супроводжується значним погіршенням імунного стану організму, що витрачає всі можливості на подолання такого імунного втручання. Препарат «Bio-Oss» - це подрібнені фрагменти кісток великої рогатої худоби, який викликає такі ж імуногенні реакції організму і, зрозуміло, також не може бути засвоєний організмом, як частина власної кістки. До того ж, обидва ці препарати передають пацієнту всю гамму захворювань, інфекцій і екологічних забруднень, накопичених їх попередніми власниками. Препарат «Колапан» являє собою суміш тваринного колагену (близько 80 %) з синтетичним гідроксиапатитом (близько 20 %). Як і всі чужорідні білки, тваринний колаген викликає імуногенні реакції, а гідроксиапатит, хоч і поступово інтегрується з кістковою тканиною, біотрансформується занадто повільно, до того ж, кількість його мала для заповнення кісткового дефекту. Після імплантації всі препарати тваринного походження інкапсулюються фіброзною тканиною, як чужорідні, потім клітини імунної системи знищують, якщо зможуть, всі чужорідні антигени, в тому числі інфекції, а вже потім залишки імплантату організм може використовувати для побудови нової кістки. Таким чином, всі біогенні матеріали, які містять чужорідні білки, не можуть бути біосумісними і обов'язково мають бути переробленими імунною системою організму перед їх засвоєнням. При послабленому стані пацієнта, наявності супутніх захворювань або сочетаних травм застосування таких препаратів неможливе.

Окремо слід розглянути такі препарати як «Біоапатит» [12] і-остеогенний апатит («Остап») [13], що являють собою різні варіанти застосування золи кісток великої рогатої худоби, отриманої шляхом прожарювання кісток при температурах 780 – 1000 °С. Такі препарати не містять чужорідних білків і звичайних інфекцій, крім, можливо, пріонних. Реклама стверджує, що така зола зберігає хімічний склад і структуру мінералу кісток, але з елементарних міркувань зрозуміло, що, по-перше, така зола зберігає всі екологічні забруднення, накопичені твариною за життя, по-друге, оскільки мінеральна частина становить тільки 40 мас. % кістки, а зола – це усереднений матеріал всієї кістки, то хімічний склад золи досить відрізняється від біомінералу кістки. Хімічний склад золи непостійний, бо він відрізняється для різних кісток, різних тварин і навіть різних екземплярів тварин одного виду, оскільки залежить від харчування, хвороб, тощо. Екологічні забруднення і отруєння мають випадковий характер, тому для гарантування виконання вимог за вмістом токсичних елементів необхідний детальний хімічний аналіз фактично кожної кістки, яка використовується для отримання золи. Склад кісткової золи являє собою складну хімічну суміш різних фосфатів кальцію, магнію, стронцію, натрію, калію та ін., у якій рентгенівськими методами через накладання рефлексів і схожість структур важко виділити окремі фази. Тому автори цих розробок часто стверджують, що в матеріалі одночасно містяться принципово несумісні фази як, наприклад, тетракальцій фосфат і пірофосфат кальцію, що є повною нісенітницею, бо такі фази негайно реагують між собою із значним екзотермічним ефектом. По-третє, внаслідок рекристалізації золи при прокалюванні розмір елементарних частинок золи зростає, тому нано- і мікроструктура золи ніяк не відтворюють кістку. В-четвертих, треба згадати, що нещодавно відкриті пріонові білки, які спричиняють такі хвороби, як коров'ячий сказ, хворобу Кройцфельда-Якоба та ін., витримують прокалювання при високих температурах [14,15] і можуть передати ці хвороби

пацієнту. На відміну від звичайних інфекцій, які передаються живою матерією, поведінка пріонів більше схожа на неживу матерію. Вони не руйнуються під дією іонізуючого або ультрафіолетового випромінювання, високої температури, більшості хімічних реагентів. Розмноження пріонів більше нагадує процес, коли тільки відбиток (репліка) від органічної молекули, наприклад, на металічній підкладинці, каталізує синтез з прекурсорів саме таких молекул. Вкрай мала інфекційна доза (105 молекул), здатність до міцної адгезії на металах дозволяє розмістити на 1 мм² поверхні хірургічного інструменту 600 інфекційних доз пріонів. Можливо, що саме пріони (або подібні їм молекули) являють собою первинну універсальну для всієї Галактики форму життя, яка переноситься космічними тілами на всі об'єкти Всесвіту. Зрозуміло, що пріонні інфекції притаманні всім видам біогенних імплантатів.

Взагалі, у всіх цивілізованих країнах існують досить жорсткі вимоги на вміст домішок у препаратах для імплантації. Наприклад, в США вимоги до вмісту суми домішок біотоксичних елементів у гідроксиапатиті – менше $5 \cdot 10^{-3}$ %, в тому числі для As- менше $3 \cdot 10^{-4}$ % [16]. Тому зрозуміло, чому у всьому світі кісткову золу використовують тільки як мінеральне добриво. Таким чином, використання кісткової золи для імплантації, на жаль, можна розглядати тільки як характеристику теперішнього стану української науки і медицини.

На сучасному ринку присутня також достатня кількість синтетичних препаратів вітчизняного і закордонного виробництва: Synthograft, Perio-Oss, Bio-Base, Calcitite, OsteoГраф/D, Interpore, Osteogen, OsteoГраф/LD, PerioGlas, Biogran, які являють собою різні варіанти синтетичного гідроксиапатиту, трикальційфосфату або біфазних композитів з цих речовин і біоактивного скла. Наприклад, Біомін [17] (колишній Кергап) – це вітчизняний синтетичний гідроксиапатит або трикальційфосфат, який для прискорення резорбції може містити карбонатні групи або атоми кремнію, або також атоми срібла. Ці матеріали розроблені у 1992-1999 рр. Назва і самий матеріал Кергап, запропоновані одним з авторів даної статті, розроблені за його ініціативою і під його керівництвом. Така назва повинна була означати поєднання наших досягнень у керамічній технології з технологіями синтезу гідроксиапатиту. На жаль, така спрямованість виявилась частково помилковою, тому що застосування керамічних технологій, а саме спікання, значно знижує швидкість резорбції імплантатів. Застосування срібла для надання імплантатам бактерицидності вперше у світі також запропоновано автором даної статті у 1998 році.

З перелічених закордонних матеріалів OsteoГраф/LD, Synthograft, Perio-Oss, Bio-Base – це гранули, що резорбуються, і блоки з гідроксиапатиту або альфа- і бета-трикальційфосфату; Calcitite, OsteoГраф/D, Interpore – щільні або пористі, гранули і блоки з гідроксиапатиту, які не нерезорбуються; PerioGlas, Biogran – гранули з біоактивного скла. З часом виявилось, що проголошена рекламою здатність до біотрансформації синтетичного матеріалу у кісткову тканину реалізується тільки для невеликої частини хірургічних операцій, тому що для цього потрібна наявність значного остеогенного потенціалу організму даного пацієнта і у даному місці операції. Наприклад, з досвіду авторів відомо, що навіть брушит – фосфат кальцію, який найшвидше резорбується, залишається незмінним протягом двох років після імплантації у кістковий дефект діафізу стегна. Крім того, механічні пошкодження навколишніх тканин твердими і гострими частинками біокераміки часто викликають місцеве запалення і інкапсуляцію

імплантованого матеріалу сполучною тканиною, а мікрорухливість імплантованого матеріалу спричиняє розрив кровоносних судин, які проростають у імплантований біоактивний матеріал, що візуально сприймається як відторгнення імплантату.

Тому кількість проблем, що стоять перед розробниками матеріалів для відновлення кісткової тканини, з часом тільки зростає. Однією з спроб їх вирішення була розробка (під керівництвом одного з авторів даної публікації) вітчизняних препаратів Синтекость (Synthetbone), які являють собою композити з різних біоактивних керамік – легованого гідроксиапатиту, альфа- та бета- трикальційфосфату, брушиту, біоактивного скла і біоактивного ситалу, що виробляються у вигляді нанопорошків, гранул або спечених деталей (рис.1-3) [8]. Варіювання вмісту перелічених компонентів і структури цього композиту дозволяє в значних межах регулювати біологічні властивості імплантату і задовольняти у такий спосіб широкий спектр вимог хірургів щодо терміну резорбції, хімічного складу, умов операції, тощо.

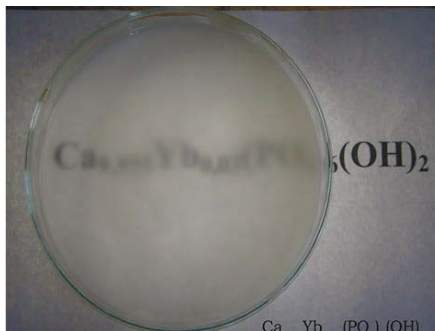


Рис. 1. Рентгеноконтрастний наногель гідроксиапатиту для ін'єкцій



Рис. 2. Гранули біоактивного скла

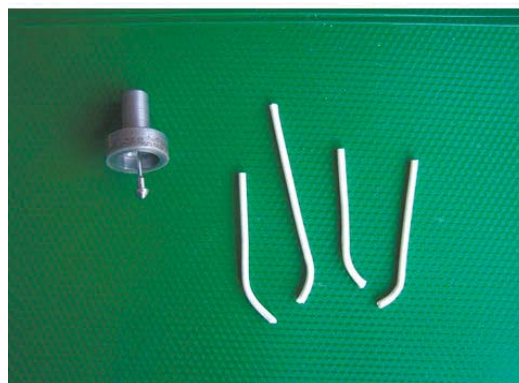


Рис. 3. Імпланти з біокомпозиту Синтекость для відновлення евстахієвої труби та пристрій для їх виготовлення

Всі перелічені синтетичні біоактивні матеріали ніколи не можуть бути джерелом або носієм будь-яких, в тому числі пріонних інфекцій, ніколи не викликають збурень імунних систем пацієнтів (через те, що вони не є чужорідними, а аналогічні за хімічним складом і кристалічною структурою до біомінералу кістки або швидко перетворюються у такі), ніколи не інкапсулюються фіброзною тканиною і здатні до безпосередньої інтеграції з

кістковою тканиною пацієнта, хоча з різною міцністю і швидкістю. Здатність синтетичних матеріалів до біорезорбції (деградації і розчинення під сукупною дією всіх факторів організму) і біотрансформації (перетворення у кісткову тканину) залежить від хімічного складу і структури матеріалу і, для деяких з них, регулюється виробником в залежності від призначення імплантату.

Ці матеріали є чудовими сорбентами, дозволяють у значних межах варіювати свій хімічний склад і властивості. У вигляді наночастинок вони здатні проходити через кліткові та ядерні мембрани, тому вони мають також багато інших різнопланових застосувань у біології – фізіології, генній інженерії, генній терапії, тощо. Фактично такі матеріали – це вікно, створене природою для діалогу з внутрішнім середовищем живого організму, здатне допомогти у вирішенні багатьох його проблем.

Зокрема, дуже перспективним є дослідження можливостей одно- і багатокомпонентного легування біоактивних керамік з метою їх функціоналізації – надання їм нових функцій, які не притаманні нелегованим керамікам. Наприклад, вже згадане легування сріблом надає біокерамікам бактерицидних властивостей, але збільшення концентрації срібла робить таку кераміку цитотоксичною. Як було з'ясовано при попередніх дослідженнях, двохкомпонентне легування гідроксиапатиту сріблом і міддю підсилює бактерицидні властивості кераміки при зменшенні проявів цитотоксичності. Взагалі, гідроксиапатит – мінерал з унікально широкими можливостями ізоморфізму. Недарма академік Ферсман назвав столицю родовищ поліметалічних руд на Кольському півострові Апатити. Саме з цієї ж причини, кістковий гідроксиапатит людини – основне депо всіх мікроелементів, без яких неможливі майже всі метаболічні процеси в організмі. Людина постійно використовує ці запаси, поповнюючи їх тільки час від часу при нагоді. Нестача мікроелементів, наприклад, йоду, магнію, селену веде до деградації і вимирання цілих народів. Причина цієї неузгодженості в тому, що життя зародилося і розвивалося в океані, де завжди є всі мікроелементи, тоді як на суходолі це неможливо. Так чому ж не спромоглись зробити таке депо з штучного гідроксиапатиту і не дослідити, як організм буде його використовувати. Наприклад, багато ензимів, що регулюють утворення і активність остеобластів і остеокластів, включають у своєму складі такі елементи, як цинк, мідь і селен. Тому важливо знати, в яких концентраціях і яким чином можна здійснювати легування цими елементами або їх композиціями. Ензими з марганцем і залізом регулюють процеси кровотворення та інші. Цікавий результат отриманий при легуванні гідроксиапатиту ітербієм, а саме: завдяки значному збільшенню рентгеноконтрастності стає можливим спостерігати біорезорбцію такого матеріалу за допомогою звичайної медичної рентгеноскопії. Тоді як імплантат з гідроксиапатиту завдяки ідентичності складу з біомінералом кісток, не можна розрізнити на фоні кісткової тканини, імплантат з гідроксиапатиту, легованого 3 % Yb, чудово розрізняється у всіх деталях. Таким чином, дослідження технологій легування гідроксиапатиту і інших біоактивних керамік – важлива фундаментальна база для розширення ефективності їх використання.

Одночасно значна увага приділяється наразі дослідженню елементарних механізмів інтеграції біоактивних керамік з живою тканиною, що спричинило виділення біоактивності класу А (адгезія до м'яких і твердих тканин) і класу В (адгезія тільки до твердих тканин), а також розуміння ролі

вмісту кристалічної фази, величини питомої поверхні і розподілу пор за розмірами у біоактивних стеклах і ситалах [18].

Окремий великий розділ біоактивних керамік складають сьогодні біоактивні цементи і бетони – матеріали, що проходять фазу рідкої суспензії і твердіють безпосередньо під час хірургічної операції [19]. Використання цементів дозволяє завдяки використанню малоінвазивних методів значно спростити багато операцій, повністю і рівномірно заповнювати біоактивною керамікою кісткові дефекти складної форми, скоротити обсяги хірургічного втручання і термін одужання пацієнтів після нього. Але як порошкова, так і тверда фаза багатьох цементів виявляються доволі часто токсичними для організму, крім того, виникають також проблеми з пористістю і міцністю цементу, його адгезією до оточуючих тканин. Тому вибір і модифікація цементу для даної хірургічної операції являє собою досить складну задачу, яка потребує детального дослідження для кожного конкретного випадку.

У порівнянні з кістковою тканиною синтетичні замітники кісток мають ще багато недоліків – недостатню міцність, хрупкість, занадто велику твердість, недостатню швидкість інтеграції з кісткою пацієнта, неузгодженість біорезорбції і біотрансформації матеріалу тощо. Але їх беззаперечні переваги за основними показниками свідчать, що саме тут слід чекати найскорішого вирішення всіх проблем кісткової хірургії і заміни «золотого стандарту кісткової хірургії» - ауто- кістки, що насправді є «Тришкіним кафтаном хірургії», завдаючи пацієнту невиліковної травми.

ВИСНОВКИ

Таким чином, аналіз фізико-хімічних і біологічних механізмів взаємодії з організмом різних типів імплантатів, що використовуються для відновлення кісток, однозначно обґрунтовує висновок, що тільки синтетичні біоактивні кераміки можуть гарантувати повне регульоване відновлення кісткової тканини з контрольованим процесом біорезорбції імплантату, без ризиків будь-якої інфекції, з нульовим навантаженням імунної системи організму, з можливістю одночасного стимулювання синтезу корисних ензимів і лікування присутніх захворювань, а також, моделюючи природу, слугувати як депо мікроелементів для організму.

Виконано порівняльний аналіз існуючих на цей час на ринку біоактивних керамічних матеріалів, що використовуються в хірургії для відновлення кісткової тканини. Зіставлені властивості матеріалів різного походження - біогенних, ксеногенних і синтетичних. Проаналізовано фізико-хімічні і біологічні механізми взаємодії цих матеріалів з організмом і переконливо показано, що тільки синтетичні біоактивні керамічні матеріали можуть гарантувати повне регульоване відновлення кісткової тканини з контрольованим процесом біорезорбції, без ризиків будь-якої інфекції, з нульовим навантаженням імунної системи організму, з можливістю одночасного стимулювання синтезу корисних ензимів і лікування присутніх захворювань, а також використовуватись в якості депо мікроелементів організму.

Визначено перспективні напрямки подальших досліджень біоактивних керамічних матеріалів.

Ключові слова: біоактивна кераміка, кісткова тканина, імплантат, взаємодія з організмом

A comparative analysis of the bioactive ceramic materials used in surgery to restore bone tissue and currently available on the market has been performed. The properties of materials of different origin - biogenic, xenogenic and synthetic - are compared. The physicochemical and biological mechanisms of the interaction of these materials with the organism have been analyzed

and it is convincingly shown that only synthetic biologically active ceramic materials can guarantee complete controlled restoration of bone tissue under controlled bioresorption, without the risks of infection, with zero load of the body's immune system, with the possibility to stimulate simultaneously the synthesis of useful enzymes and treatment of existing diseases, and also to be used as depot of scarce microelements in the body.

Perspective areas of further research of biologically active ceramic materials have been identified.

Key words: bioactive ceramics, bone tissue, implant, interaction with organism

1. *Старение населения: факты и цифры.* Вторая всемирная ассамблея по проблемам старения. Мадрид, Испания. 8-12 апреля 2002 г. [Электронный ресурс] /Режим доступа: www.un.org/russian/conferen/ageing/facts.htm.
2. *Лашнева В.В.* Биокерамика на основе оксида алюминия/ В. В. Лашнева, Ю. Н. Крючков, С. В. Сохань //Стекло и керамика. – 1998. – № 11. – С. 26-28.
3. *Гончаренко А.Ф.* Керамічна головка / А. Ф. Гончаренко, В. М. Деркач, В. А. Дубок та ін. Патент України № 893. – 2001. – Бюл. № 6.
4. *Лашнева В.В.* Биокерамика на основе диоксида циркония / В. В. Лашнева, А. В.Шевченко, Е. В. Дудник //Стекло и керамика. – 2009. – № 4. – С. 25-28.
5. *Гайко Г.В.* Керамічні головки для ендопротеза кульшового суглоба/ Гайко Г.В., Лашнева В.В., Розенберг О.О. та ін.// Вісник ортопедії, травматології та протезування (український науково-практичний журнал). – 2010. – № 3(66) – С. 5-10.
6. *Шевченко А.В.* Сложнолегированный диоксид циркония для керамических имплантатов: получение и свойства / А. В. Шевченко, В. В. Лашнева, Е. В. Дудник //Порошковая металлургия. – 2014. – № 7/8. – С. 90-100.
7. *Дубок В.А.* Биокерамика – вчера, сегодня, завтра// Порошковая металлургия. – 2000. – № 7/8(414). – С. 69-87.
8. *Дубок В.А.* Новые наноструктурированные биоактивные керамики, композиты и имплантаты из них/ В.А. Дубок, А.В. Шинкарук, В.В. Кишук и др.//Наноразмерные системы наноматериалы: исследования в Украине – Киев: Академперіодика, 2014. – С. 558-568.
9. *Биоимплантаты TUTOPLAST* — современное решение проблем восстановления костной ткани [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.medicus.ru/stomatology/specialist/bioimplantaty-tutoplast-sovremennoe-reshenie-problem-vosstanovleniya-kostnoj-tkani-24372.phtml>
10. *Стоматологические материалы* и оборудование. [Электронный ресурс]. Режим доступа:<http://www.simkodent.ru/catalog/khirurgiya/osteoplasticheskie-materialy-geistlich-biomaterials>.
11. *Биоматериалы* Коллап Ан. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ollapan.ru/>.
12. *Українські реферати.* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://referatu.net.ua/eferats/569/153668>.
13. *Новости* медицины и фармации. [Электронный ресурс]. Режим доступа:<http://www.mif-ua.com/archive/article/19505>.
14. *Пріонові інфекції –черговий виклик людству*//Ваше здоров'я. 2001. –№ 9 (583). – С. 6–7.
15. *Bernoulli C.* Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery/ C. Bernoulli, J. Siegfried, G. Baumgartner et al. // Lancet. –1977. –1, № 8009. – P. 478–479.
16. *ISO 13779-2:2008.* Implants for surgery. Hydroxyapatite. Part 2:Coatings of hydroxyapatite.
17. *Биомин.* [Электронный ресурс]. Режим доступа:<http://biomin.com.ua/>.
18. *Asthana G.* Bioactive materials: A Comprehensive review/ G. Asthana, S. Bhargava //Sch.J.App.med.Sci.- 2014.- № 2(6E). – P.3231-3237.
19. *Dorozhkin S.V.* Calcium orthophosphate cements for biomedic alapplication/ S.V. Dorozhkin // J. Mater. Sci. -2008.-№ 43. -P. 3028-3057.