

СОВРЕМЕННЫЕ БИОКЕРАМИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

В. И. ПУТЛЯЕВ

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

MODERN BIOCERAMICS

V. I. PUTLAYEV

Several types of modern structural materials are reviewed through the prism of tissue response on the materials in vivo. Particular attention is paid to the materials based on calcium phosphates (mostly to hydroxyapatite – HA), processing and properties of them.

Рассмотрены некоторые типы современных конструкционных материалов, применяемых для замены и восстановления костной ткани. Представленные материалы классифицированы на основе отклика организма на введенный в него имплантат. Особое внимание уделено получению и свойствам перспективных материалов на основе фосфатов кальция (в частности, на основе гидроксиапатита – ГАП).

www.issep.rssi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Основная черта нового тысячелетия – гуманизация различных сфер нашего бытия. Гуманистическое мировоззрение диктует возрастающий интерес к увеличению качества и продолжительности человеческой жизни. Достижение подобной цели предполагает, в частности, создание материалов для искусственных органов и тканей. За последние 30 лет прошлого века использовано более 40 различных материалов (керамика, металлы, полимеры) для лечения, восстановления и замены более 40 различных частей человеческого тела, включая кожные покровы, мышечную ткань, кровеносные сосуды, нервные волокна, костную ткань. Разработка заменителей костной ткани знаменует, по словам одного из патриархов направления – профессора Лондонского университета Ларри Хенча, революционный этап в развитии человечества: “Тысячелетия тому назад открытие того, что огонь может превратить бесформенную глину в керамическую утварь, привело к возникновению земледельческой цивилизации и радикально улучшило качество и продолжительность жизни. Другая революция произошла уже в наши дни в области использования керамики в медицинских целях. Это инновационное применение специально спроектированных керамических материалов для замены и лечения больных или поврежденных частей тела” [1].

Исследования, разработка и производство биокерамических материалов составляют существенный сегмент современного рынка наукоемких технологий. Можно дать следующую осторожную оценку параметров рынка биокерамики: емкость ~2,3 млрд долл., прогнозируемый годовой прирост составляет 7–12%, объемы требуемых материалов оцениваются на уровне десятков тонн [1, 2]. Число больных, нуждающихся в операциях по восстановлению целостности кости, довольно велико: для США эта цифра составляет 1 млн человек и более ежегодно.

В статье дан обзор некоторых керамических материалов. Рассмотрены проблемы, возникающие в тех случаях, когда мы пытаемся рассматривать конкретный материал в качестве биокерамики.

КАКОЙ ДОЛЖНА БЫТЬ БИОКЕРАМИКА

Кость имеет довольно сложное строение и разнообразный тканевый состав. Выдающиеся механические характеристики компактного вещества обеспечиваются особым пространственным расположением образующих его структурных компонентов – костных пластинок толщиной 3–10 мкм [3, 4].

Три основные группы веществ составляют кость: collagen (25 мас. % – органическая составляющая костной ткани, или костный матрикс), фосфаты кальция (65 мас. % – неорганическая составляющая) и вода (10 мас. %). Кроме указанных веществ в костной ткани присутствуют в малых количествах другие органические соединения (отличные от коллагена белки, полисахариды, липиды). Кроме Ca^{2+} и PO_4^{3-} элементный состав костной ткани представлен также другими ионами (табл. 1).

Коллаген придает тканям организма необходимую механическую прочность при деформациях типа растяжения и изгиба. Молекулы коллагена, состоящие из трех скрученных спирально полипептидных нитей, способны собираться в волокна диаметром 100–2000 нм. Прочность костной ткани на сжатие обусловлена минеральной составляющей – фосфатами кальция (преимущественно в форме гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГАП)). Кристаллы гидроксиапатита присутствуют в кости в форме пластинок с размерами $50 \times 20 \times 5$ нм, ориентированных определенным образом по отношению к оси коллагеновых волокон.

Выделяют до семи уровней организации (архитектуры) костной ткани (рис. 1). Органический костный матрикс и неорганическая составляющая образуют своеобразный композиционный материал. Воспроизвести досконально морфологию костной ткани *in vitro*

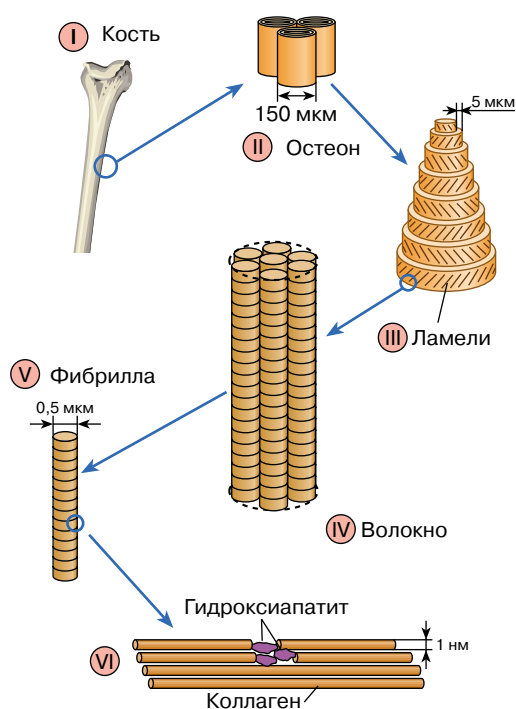


Рис. 1. Иерархические уровни организации костной ткани (VII уровень, не показанный на рисунке, связан с различным характером укладки коллагеновых молекул)

(и, следовательно, достичь такого же, как у кости, сочетания биологических и механических свойств) не представляется возможным в ближайшее время.

Биоматериалы, претендующие на роль имплантатов, должны удовлетворять требованиям, диктуемым описанной выше структурой, составом и свойствами костной ткани:

1) химические свойства – отсутствие нежелательных химических реакций с тканями и межтканевыми жидкостями, отсутствие коррозии;

2) механические характеристики биокерамики должны быть близкими к таковым для кости (например, различие в упругости может привести к утрате имплантата вследствие резорбции находящегося с ним в контакте костного вещества, см. раздел “Биоинертная керамика”);

3) биологические свойства – отсутствие реакций со стороны иммунной системы организма, срастание с костной тканью, стимулирование процесса образования костной ткани (остеосинтеза);

4) для быстрого прорастания костной ткани в имплантат необходимо наличие в последнем сквозных пор размером 100–150 мкм.

Таблица 1. Химический состав костной ткани и зубов (в мас. %)

Компонент	Костная ткань	Ткань зуба (дентин)
Ca	34,8	35,1
P в виде PO_4^{3-}	15,2	16,9
Na	0,9	0,6
Mg	0,72	1,23
K	0,03	0,05
C в виде CO_3^{2-}	7,4	5,6
F	0,03	0,06
Cl	0,13	0,01
Неорганическая составляющая	65	70
Органическая составляющая	25	20
Вода	10	10
Отношение Ca/P (мольное)	1,71	1,61

Используемые в настоящее время материалы можно разделить на три большие группы, применяя в качестве критерия отклик организма на введенный в него имплантат [1]:

- 1) токсичные (окружающие ткани отмирают при контакте) – большинство металлов;
- 2) биоинертные (нетоксичные, но биологически неактивные) – керамика на основе Al_2O_3 , ZrO_2 ;
- 3) биоактивные (нетоксичные, биологически активные, срастающиеся с костной тканью) – композиционные материалы типа биополимер – фосфат кальция, керамика на основе фосфатов кальция, биостекла.

БИОИНЕРТНАЯ КЕРАМИКА

Два свойства делают керамику привлекательной в качестве материала для изготовления имплантатов. Во-первых, ее исключительная химическая инертность, во-вторых, высокая прочность.

К сожалению, оба этих достоинства имеют свою обратную сторону. Так, устойчивость керамики по отношению к среде организма приводит к тому, что кость не может врасти в имплантат, и место контакта заполняется волокнистой соединительной тканью, которая механически охватывает инородное тело. Ясно, что такой контакт не может быть прочным. Похвальные прочностные характеристики керамики оборачиваются ее повышенной жесткостью. Представим себе модель керамического имплантата в кости в виде двух состыкованных разнородных материалов: один из них – мягкий (кость), другой – жесткий (керамика). Если приложить к такой системе механическую нагрузку, то она распределится неравномерно: большую часть возьмет на себя жесткий керамический элемент. При отсутствии привычной нагрузки клетки костной ткани запускают процесс растворения кости, которая приводит к развитию остеопороза – болезни, заключающейся в уменьшении массы костей за счет развития их пористости. Остеопороз в сочетании с изначально непрочным контактом керамика–кость означает, что в приконтактной области кости вероятность перелома особенно велика. Из 100 тыс. операций по трансплантации костной ткани, проводимых ежегодно в Великобритании, 18% составляют повторные операции по замене имплантата, утраченного в силу описанных выше причин [4].

Следует отметить еще один недостаток, присущий керамическим материалам. Речь идет об их повышенной хрупкости, то есть неспособности выдерживать заметные деформации без разрушения. Нагрузка, приложенная к хрупкой керамике, приводит к очень быстрому – катастрофическому, росту микротрещин, имеющих практически в любом материале, и как

следствие – к разрушению. Это явление особенно заметно при динамической нагрузке: ударах, толчках и т.д. Таким образом, не только зона контакта керамика–кость, но и сам керамический имплантат при определенных условиях может являться областью вероятного перелома.

Несмотря на перечисленные недостатки, существуют области травматологии и ортопедии, где керамическим имплантатам нет альтернативы. В первую очередь это относится к протезированию тазобедренного сустава. Наиболее широко используют здесь керамику из оксида алюминия (Al_2O_3) с добавкой очень малых количеств MgO (менее 0,5%) с целью получения мелкозернистого поликристаллического материала. Низкой трещиностойкости, присущей керамике на основе Al_2O_3 , лишен керамический материал, изготовленный из оксида циркония (ZrO_2) с добавками оксидов магния или иттрия. За свои великолепные механические характеристики подобный материал получил название “керамической стали”.

СТЕКЛОКЕРАМИЧЕСКИЕ БИОМАТЕРИАЛЫ

Как известно, обычное стекло представляет собой достаточно быстро охлажденный расплав, содержащий оксиды Na_2O , CaO , SiO_2 , а также другие оксидные добавки. Биоактивные стекла, история использования которых насчитывает уже более 30 лет, содержат в своем составе оксиды Na_2O , CaO , SiO_2 , P_2O_5 . При создании большинства биостекол используется состав 45S5: 24,5% Na_2O , 24,5% CaO , 45% SiO_2 , 6% P_2O_5 . Изменяя состав, можно в широких пределах менять биоактивность таких материалов. Медленное охлаждение расплава указанных оксидов по специальным температурным режимам позволяет частично закристаллизовать стекло (при этом чаще всего образуется метасиликат кальция – волластонит CaSiO_3) и получить смешанные, стеклокристаллические материалы – биоситаллы, которые имеют более высокие по сравнению со стеклами механические характеристики.

Биостекла и материалы на их основе не воспринимаются организмом как что-то чужое, напротив, серия биохимических реакций (рис. 2) на границе биостекло–кость приводит к интенсивному образованию костной ткани в области контакта и в конечном счете к врастанию имплантата в костную ткань. Следует отметить, что переходный слой между биостеклом и костью может иметь толщину до 1 мм (ср. со слоем волокнистой соединительной ткани, имеющим толщину порядка 1 мкм, в случае имплантирования биоинертной керамики) и быть настолько прочным, что перелом произойдет в любом другом месте, но не в зоне сращения [1].

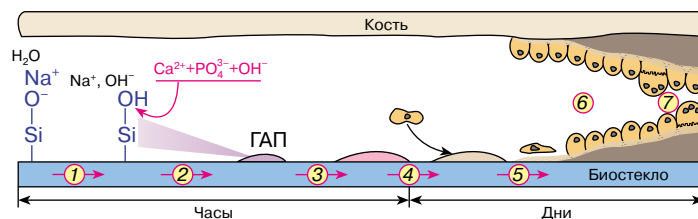


Рис. 2. “События” на границе биостекла и костной ткани: 1 – формирование Si–ОН-групп на поверхности стекла в результате ионного обмена, 2 – образование аморфного фосфата кальция на поверхности гидратированного стекла и его кристаллизация в ГАП, 3 – адсорбция биологически активных веществ апатитовым слоем, 4 – “включение” иммунной системы; направленный выброс и адсорбция специфических костных белков, 5 – прикрепление недифференцированных клеток и их превращение в костные клетки, 6 – рост костного матрикса и его минерализация, 7 – перестройка костной ткани и “зарастание” промежутка между стеклом и костью. Условно говоря, граница между “неживым” и “живым” проходит по стадиям 4–5

Считается, что ключевым элементом, который обеспечивает высокую биоактивность указанных материалов, является кремний. Гидролиз биостекла в межтканевой жидкости приводит к образованию тонкого желеобразного слоя (геля) кремниевой кислоты – $\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ на поверхности имплантата. Отрицательно заряженные гидроксильные группы поверхности слоя кремниевой кислоты притягивают из окружающего раствора межтканевой жидкости ионы Ca^{2+} , заряд поверхности становится положительным, затем на поверхности осаждаются фосфат-ионы – происходит рост слоя гидроксиапатита.

Механические характеристики биостекол не столь обнадеживающие, как их биосовместимость и активность. В силу этого биостекла находят применение в качестве малых или слабонагружаемых имплантатов в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ

При температуре человеческого тела в контакте с водной средой устойчивы только четыре индивидуальных фосфата кальция. Водная среда при 37°C и $\text{pH} > 5$ разлагает фосфаты кальция с образованием гидроксиапатита – наиболее устойчивого фосфата кальция в условиях организма. В присутствии паров воды ГАП устойчив к нагреванию вплоть до температуры 1360°C !

Основные виды фосфатов кальция сведены в табл. 2. Следует отметить, что плазма крови (равно как и другие межтканевые жидкости) пересыщена относительно ГАП. Это означает, что из межтканевых жидкостей могут самопроизвольно выпадать кристаллы ГАП, и если этого не происходит, то лишь благодаря сложным биохимическим процессам локального связывания и высвобождения ионов кальция и фосфат-ионов с участием биополимеров и ферментов. При нарушениях нормаль-

ного обмена веществ в организме происходит кристаллизация ГАП в любых (необязательно костных) тканях – процесс патологической кальцификации тканей. Это явление сопровождается образованием фосфатных камней, обызвествлением сосудов, ростом атеросклеротических бляшек.

В действительности ГАП является соединением переменного состава, и его формула может быть представлена как $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, где $0 \leq x \leq 1$ (то есть отношение Ca/P может меняться от 1,5 при $x = 1$ до 1,67 при $x = 0$). В кристаллической структуре апатита возможна частичная замена (замещение) катионов кальция на другие ионы, например на Sr^{2+} , Ba^{2+} , Be^{2+} , Pb^{2+} . Фосфат-ионы могут быть замещены на SiO_4^{4-} или CO_3^{2-} , а вместо ОН-групп – Cl-, Br-, F-. Значительное количество фтора входит в состав ГАП, содержащегося в зубах.

Характерной чертой ГАП, составляющего костные ткани организма, является присутствие CO_3^{2-} в его структуре. Карбонат-ион является одним из основных источников деформации решетки апатита, создающей локальные механические напряжения и дефекты в кристаллах ГАП, и определяющей биологическую активность костного апатита, часто называемого в этой связи карбонат-апатитом. С определенной долей условности формулу минерального компонента костных тканей можно записать в виде $\text{Ca}_9(\text{CO}_3)_x(\text{HPO}_4)_y(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$ (где $x + y = 1$; интересно, что с возрастом содержание карбонат-иона в костном ГАП возрастает и наряду с другими причинами вызывает понижение механической прочности костей у пожилых людей). Как следствие весьма желательно, чтобы синтетический ГАП, выдвигаемый на роль заменителя биоапатита, был бы похожим на своего природного “собрата”: состоял из пластинчатых кристаллов малого размера (50 нм) и имел в своем составе карбонат-ион.

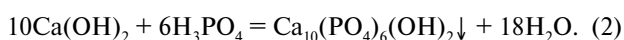
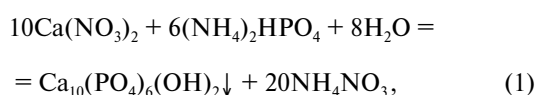
Таблица 2. Некоторые фосфаты кальция и их свойства (отделенные чертой в нижней части таблицы фосфаты кальция не существуют в водных растворах)

Химическая формула	Название	Отношение Са/Р	Интервал рН	ПР ¹ (37°С)
Ca(H ₂ PO ₄) ₂	Монокальциевый фосфат (дигидрофосфат кальция)	0,5	<1	раств.
CaHPO ₄ · 2H ₂ O	Дикальциевый фосфат дигидрат	1	<1	10 ^{-6,63}
CaHPO ₄	Дикальциевый фосфат (гидрофосфат кальция)	1	2–4	10 ^{-7,02}
Ca ₈ (HPO ₄) ₂ (PO ₄) ₄ · 5H ₂ O	Октакальциевый фосфат	1,33	6–7	10 ^{-95,9}
Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂	Гидроксиапатит	1,5–1,67	>5	10 ^{-117,2}
Аморфный	Аморфный фосфат кальция	1,33–1,67	>5	?
Ca ₃ (PO ₄) ₂	Трикальциевый фосфат (ортофосфат кальция)	1,5	–	–
Ca ₄ P ₂ O ₉	Тетракальциевый фосфат	2	–	–

¹ Произведение растворимости (ПР) представляет собой произведение концентраций (в соответствующих степенях) ионов в растворе над осадком; так, для гидроксиапатита Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ ПР = [Ca²⁺]¹⁰[PO₄³⁻]⁶[OH⁻]² = 10^{-117,2}.

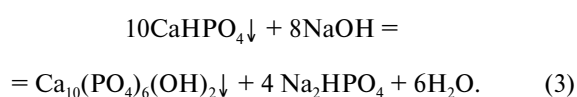
Методы получения гидроксиапатита. Получение порошка гидроксиапатита проводят либо растворными методами, либо в ходе твердофазного синтеза.

При осаждении из водных растворов при рН > 6 получают мелкокристаллический порошок. Из классических “мокрых” методов синтеза ГАП можно упомянуть следующее (уравнения 1, 2):



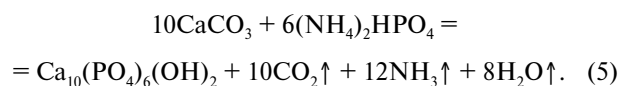
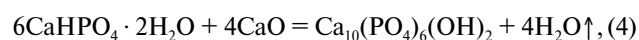
Причем в качестве реагентов в реакции (1) могут быть взяты другие соли, например хлорид кальция и фосфат натрия. На начальной стадии реакции часто образуются аморфные осадки фосфатов кальция с отношением Са/Р, необязательно совпадающим с идеальным 1,67, и лишь затем в течение длительного периода времени, часто занимающего несколько дней, происходит кристаллизация собственно гидроксиапатита. Форма кристаллов, получаемых осаждением, может быть самой разнообразной: стержни, иголки, округлые частицы, тонкие пластины. Размеры и форма кристаллов помимо времени кристаллизации и концентрации растворов реагентов определяются присутствующими в растворе примесями. От размера и формы кристаллов ГАП зависит, насколько биоактивен будет полученный порошок [2].

Сравнительно редко из-за очень низких скоростей процессов для синтеза порошков ГАП используют реакции гидролиза фосфатов кальция, например гидрофосфата кальция в щелочной среде:



Тем не менее подобные гидролитические реакции играют значительную роль в процессах отверждения самосхватывающихся фосфатных цементов (см. ниже).

Твердофазный синтез (реакции (4), (5)) позволяет получать крупнокристаллический материал с заданным отношением Са/Р, но требует продолжительного нагревания при температуре 1000–1300°С. Отжиги при высокой температуре применяются и для спекания предварительно полученных (например, растворными методами) порошков при создании фосфатных керамик:



Керамика на основе гидроксиапатита. Гидроксиапатит является одним из наиболее приемлемых материалов для изготовления искусственных имплантатов в силу своей прекрасной биосовместимости. К сожалению, не удается получить керамику с необходимой прочностью на основе чистого ГАП, что существенно ограничивает область ее применения. Керамика на основе ГАП характеризуется довольно низкой стойкостью к распространению трещин и большим разбросом экспериментальных значений прочности от образца к образцу. Влажная среда, имитирующая среду организма, лишь усугубляет эти отрицательные свойства керамики. Из-за этих причин ведется интенсивный поиск новых композиционных материалов с улучшенными механическими характеристиками. Низкая растворимость синтетического ГАП (см. табл. 2) оборачивается его невысокой биоактивностью: костные клетки медленно “переваривают” предложенный им источник кальция и фосфора; как следствие кость медленно вырастает в керамический имплантат. Для повышения биоактивности ГАП разбавляют более растворимыми

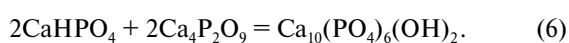
фосфатами кальция, например трехзамещенным ортофосфатом, или же изготавливают пористую ГАП-керамику.

Пористая керамика из гидроксиапатита широко применяется как костный заменитель в силу хорошего сращения с костной тканью. Костная ткань прорастает в поры имплантата, тем не менее наличие крупных пор заметно ухудшает его прочность [1].

Предложены различные методы синтеза пористой ГАП-керамики. Наиболее оригинальный метод использует готовый остов из CaCO_3 , особенности структуры которого наследует получаемый гидроксиапатит. С этой целью применяют такой природный материал, как коралл (основное вещество скелета CaCO_3), который при длительном нагревании в растворе гидрофосфата аммония в автоклаве переходит в ГАП по реакции (5), сохраняя исходную пористую структуру коралла [2].

Кальций-фосфатные костные цементы представляют собой смесь порошков фосфатов кальция различного состава и воды (или растворов H_3PO_4 , Na_2HPO_4). Подобная смесь превращается в ГАП даже при 37°C в ходе схватывания (затвердевания) цемента, образуя пористую массу. Время схватывания может быть уменьшено до нескольких минут.

Классической является фосфатная цементная система, в основе которой лежит реакция



Гидрофосфат CaHPO_4 – более кислое ($\text{Ca}/\text{P}(=1) < 1,67$), а тетракальциевый фосфат – более основное соединение ($\text{Ca}/\text{P}(=2) > 1,67$) по сравнению с гидроксиапатитом, то есть реакция (6) может рассматриваться как своего рода реакция нейтрализации. К достоинствам фосфатных цементов следует отнести их высокую биоактивность, биосовместимость. Кроме того, цементной массе легко придать любую форму, что очень удобно при заполнении костных дефектов или пломбировании зубных каналов. Если удастся улучшить их прочность, то фосфатные цементы смогут заменить собой цементы на основе полиметилметакрилата, которые используются для фиксации костей и имплантатов.

Композиционные материалы фосфат кальция – полимер. Стремление улучшить механические характеристики кальций-фосфатной керамики привело к созданию композиционных материалов на основе фосфатов кальция и различных полимеров. В подобной линии развития биоматериалов можно усмотреть общую тенденцию современного материаловедения к широкому использованию композиционных материалов, но, вероятно, важнее увидеть здесь попытку учиться у природы, попытку доступными для современной науки средствами моделировать состав и организацию костной ткани. В настоящее время в качестве органической со-

ставляющей используют биodeградируемые полимеры: желатин, коллаген, полигликолиды, полилактиды.

Композиты ГАП–коллаген по химическому составу соответствуют реальной кости, хотя и не обладают соответствующей структурной организацией. Такие композиты могут быть получены, например, прессованием в течение нескольких дней смеси коллагена и порошка гидроксиапатита или осаждением кристаллов ГАП из растворов, имеющих состав межтканевой жидкости, на коллагеновые волокна. В первом случае получаются материалы с довольно низкими механическими характеристиками. Вторая методика моделирует не только состав, но и механизм образования костной ткани (минерализация органического матрикса). По этой причине подобный прием называют биомиметическим, то есть воспроизводящим природный процесс. Расстояние между волокнами коллагена определяет размер растущих кристаллов апатита. Полученный таким образом пористый материал характеризуется высокой биоактивностью, большей, чем ГАП и коллаген в отдельности.

Осознание того факта, что ГАП-коллагеновые композиты по своему составу тождественны костной ткани и фактически являются источником минеральных и органических веществ для костных клеток, привело к возникновению регенерационного подхода, в котором акцент делается не на замещение дефекта имплантатом с подходящими механическими характеристиками, а на быструю биodeградацию материала и замену его костной тканью [1]. При этом имплантируемый композит первоначально играет роль опорного и направляющего элемента, способствующего росту костной ткани, а в дальнейшем постепенно рассасывается. Конечно, желательнее, чтобы имплантат обладал и приемлемым уровнем механических характеристик и мог бы нести нагрузку в послеоперационный период до полной замены его костной тканью.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОКЕРАМИКИ

В начале статьи приводился набор требований к материалам, претендующим на роль заменителей костной ткани. Среди них особое значение имеют механические и биологические свойства имплантатов. Сравнение механических свойств упомянутых в статье материалов и костной ткани приведено на рис. 3, где все материалы расположены на координатной плоскости в соответствии со значениями их жесткости (упругости) и трещиностойкости [4]. Разумным компромиссом между противоречивыми требованиями, предъявляемыми к костным имплантатам, являются композиты ГАП–полимер, которые обладают близкими

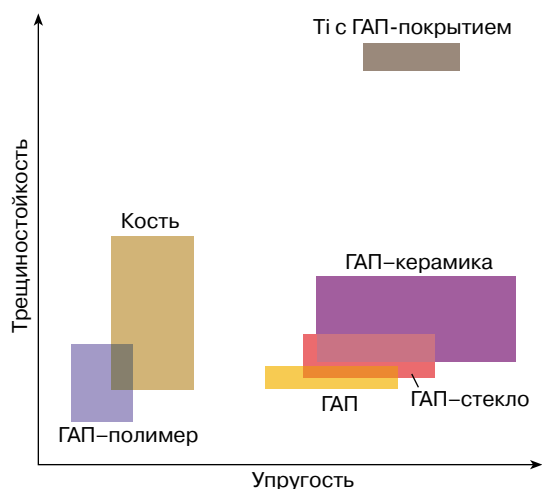


Рис. 3. Сравнение механических свойств различных биоматериалов

к кости механическими свойствами и проявляют высокую биоактивность.

Отчетливые перспективы при залечивании небольших костных дефектов сулит применение уже упомянутого регенерационного подхода, где на первое место у материалов выходят их биологические свойства. Сам факт разработки материалов, стимулирующих остеосинтез, означает, что после почти полувекового активного применения биоматериалов приходит понимание исключительной сложности задачи восстановления и замены костной ткани. Применение того или иного материала находится в зависимости как от медико-

биологических характеристик костного дефекта, так и, вероятно, от конкретного клинического случая. Следовательно, решение указанной задачи возможно лишь при наличии целого спектра биоматериалов. Выбор из них материала, максимально удовлетворяющего требованиям конкретного случая, — ключ к успеху.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hench L. Bioceramics // J. Amer. Ceram. Soc. 1998. Vol. 81, № 7. P. 1705–1728.
2. Вересов А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д. Достижения в области керамических биоматериалов // Рос. хим. журн. 2000. Т. 94, № 6. Ч. 2. С. 32–46.
3. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. СПб.: СОТИС, 1999. 520 с.
4. Suchanek W., Yashimura M. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants // J. Mater. Res. 1998. Vol. 13, № 1. P. 94–117.
5. Дорожкин С.В., Агамоулис С. Биоматериалы: Обзор рынка // Химия и жизнь. 2002. № 2. С. 8; Третьяков Ю.Д. Стекланный, оловянный, деревянный? С. 10; Белецкий Б.И. Российские кости. С. 13.

Рецензент статьи Н.Ф. Степанов

* * *

Валерий Иванович Путляев, кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов — неорганическая химия, неорганические материалы, биокерамика. Автор 29 статей.