

© И.А. Талашова, О.Л. Гребнева, 2002

Кальцийфосфатные материалы в реконструктивно-восстановительной хирургии

И.А. Талашова, О.Л. Гребнева

Calcium-phosphate materials in reconstructive-and-restorative surgery

I.A. Talashova, O.L. Grebneva

Государственное учреждение науки

Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова, г. Курган
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

Авторы публикуют обзор данных литературы, посвященный применению кальцийфосфатных соединений — перспективного класса остеиндуцирующих материалов для замещения минерализованных тканей скелета. Обсуждаются медицинские и технологические аспекты проблемы создания материалов на основе соединений кальция и фосфора в России и за рубежом.

Ключевые слова: остеиндуцирующие материалы, гидроксиапатит.

The authors present the review of literature data, devoted to use of calcium-phosphate compounds — a perspective class of osteoinductive materials for replacement of skeletal mineralized tissues. Medical and technological aspects of the problem of material production on the basis of calcium and phosphorus compounds in Russia and abroad.

Keywords: osteoinductive materials, hydroxyapatite.

Среди проблем здравоохранения одной из актуальных является проблема восстановления и замены поврежденных минерализованных тканей костей, суставов и зубов. Известны многочисленные примеры использования в качестве материалов для имплантации различных металлов и сплавов, полимеров и керамики. Но при их применении возникает ряд неблагоприятных побочных эффектов, появляющихся вследствие реакции отторжения. Организм вступает в реакцию с любым вторгшимся в него инородным телом, в результате чего металлы подвергаются коррозии, а пластмассы разрушаются. В свою очередь, продукты распада отравляют организм, а сами имплантаты вызывают воспаление окружающих тканей и отторгаются. Даже химически инертные золото, корунд и тефлон не решают проблемы биосовместимости, потому что эти материалы отличаются от костной ткани механическими (прочностью, упругостью) и физико-химическими свойствами и рано или поздно вызывают реакцию отторжения.

Очевидно, что для возмещения дефектов костей наилучшим образом подойдет материал, свойства которого наиболее близки к свойствам костной ткани, т.е. химический состав и кристаллическое строение материала должны быть схожими с составом и строением кости. Известно, что кость состоит из органических и неорганиче-

ских компонентов в приблизительном соотношении 1:3 по массе и 1:2 по объему. Органическая фаза содержит коллаген I типа и небольшие количества неколлагеновых белков, кислых гликопротеинов, сывороточных белков и протеогликанов. Основной частью неорганической фазы кости являются гидроксиапатит (ГА) и трикальцийфосфат (ТКФ) с включениями карбоната, цитрата, натрия, хлора, магния, фтора и следов таких элементов, как стронций, свинец, цинк, медь, железо [16]. Микрокристаллы апатита кости имеют стержневидную или пластинчатую формы со средними размерами соответственно 7,25 и 3,50 нм. Предполагается, что стержневидные кристаллы с гексагональным сечением могут образовывать с волокнами коллагена многочисленные пучки, определяющие прочностные свойства кости [13]. Общими свойствами для гидроксиапатитов живых организмов являются высокая упорядоченность структуры кристаллов, необычно высокая твердость, способность к обмену, регулируемому биологическими факторами, переменность и неодинаковость состава на протяжении жизни [10].

Природные свойства костной ткани предъявляют ряд требований к материалам, применяемым в ортопедии и травматологии. Развитие оперативной техники обуславливает создание таких материалов, которые могли бы быть пригото-

ны непосредственно у операционного стола (т.е. отвердевать при комнатной температуре), имели бы пастообразную консистенцию, что позволяло бы хирургу заполнять зоны дефектов различной конфигурации, были бы нетоксичными и прочными. И еще одно важное свойство должно быть заложено в создаваемых остеоиндуктивных композициях - возможность их биodeградации с последующим замещением костной тканью. Не менее важными требованиями к материалу для местной оптимизации репаративного остеогенеза являются высокая остеогенная потенция, отсутствие антигенности, простота получения, удобная для клинического применения форма, постоянная доступность [5]. Возможно насыщение композитного материала антибиотиками или фармакологическими препаратами, необходимыми в конкретной ситуации.

В последнее время среди искусственных пластических материалов, заменителей костной ткани, выделился новый класс - биологически активные кальцийфосфатные материалы (КФМ) на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата. У применяемых для замещения костной ткани КФМ чаще всего сходное с минеральной фазой кости содержание кальция и фосфора, хотя другие характеристики материалов, в частности кристаллическое строение, растворимость и механические свойства, могут различаться [21]. Поведение КФМ *in vivo* и *in vitro* имеет сходные черты как с физиологическими процессами перестройки и репарации костной ткани, так и с механизмами защитной реакции организма на инородное тело. При непосредственном соединении имплантата на основе КФМ с костью имеет место формирование реактивной связующей зоны [16].

Особенностью КФМ является их биodeградация в биологических жидкостях. Этот процесс включает растворение и клеточноопосредованную резорбцию [16, 28]. В течение первых часов после операции по имплантации материала наблюдается фаза воспаления. В это время различные клетки вторгаются в участок хирургического вмешательства и энергично фагоцитируют детрит погибших клеток, а также атакуют поверхность КФМ [21]. В этом процессе принимают участие остеокласты, многоядерные остеокластоподобные клетки, нейтрофилы, макрофаги, остеобласты, фибробласты. Предполагается, что от активации этих клеток зависят отношения «хозяин - имплантат»: формирование хрящевой или костной ткани на месте дефекта, интенсивность воспалительных процессов на границе имплантата с костной тканью [16, 28].

В зоне микроокружения имплантата обнаруживается закисление среды за счет протекания активных метаболических процессов во взаимодействующих с имплантатом клетках. Снижение экстраклеточного значения рН в интервале от

7,3 до 6,5 вызывает еще более сильную активацию процессов клеточной резорбции и, как следствие этого, дальнейшее закисление окружающей среды. В кислой среде происходит растворение КФМ и локальное увеличение концентрации ионов кальция и гидрофосфата. Освобождению ионов кальция из субстрата способствуют ионы цитрата, которые образуют комплексы с ионами кальция [16].

Сопоставление растворимости КФМ в буферных растворах, сходных по ионному составу с плазмой крови, позволяет прогнозировать кинетику биodeградации этих материалов при их имплантации в организм [17]. Растворимость, а следовательно, и скорость биodeградации указанных выше и некоторых других кальцийфосфатных соединений уменьшаются в ряду: аморфный кальцийфосфат - дикальцийфосфат-дигидрат - октакальцийфосфат - безводный гидрофосфат кальция - кальций-дефицитный апатит - стехиометрический гидроксиапатит [23].

КФМ имеют хорошие биосовместимые свойства по тестам проверки биоматериалов на токсичность, гиперчувствительность и канцерогенность. В значительной степени это обусловлено тем, что элементный состав КФМ является естественным для организма. Первые сообщения о применении КФМ для замещения костных дефектов относят к 1920 году, когда для этих целей был использован ТКФ [16]. Совокупность свойств делает КФМ перспективным классом материалов для использования в травматологии и ортопедии, реконструктивной хирургии и стоматологии. Одним из наиболее часто используемых в медицине кальцийфосфатных материалов является гидроксиапатит.

Гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) - полный химический и кристаллохимический аналог минерального вещества кости млекопитающих, что обуславливает уникальные биологические свойства гидроксиапатита: абсолютную иммунную совместимость и биоактивность - способность стимулировать остеогенез, срашиваться с костью, служить строительным материалом для синтеза кости и входить в состав костной ткани, замещающей имплантат из гидроксиапатита.

Первое упоминание об использовании гидроксиапатита относится к 1978 г., а уже с конца 80-х годов в престижных ортопедических и стоматологических журналах появились статьи, посвященные исследованию и применению этого материала. Разработка и успешное применение заменителей костной ткани материалами на основе гидроксиапатита нашли широкий резонанс в современной хирургии. Материалы на основе его используют для замещения костных дефектов, например, при травмах и после удаления кист, для стимуляции сращения костей, для восстановления структуры костной ткани при остеопорозе и после нейрохирургических

операций, для увеличения альвеолярных кромок, заполнения периодонтальных повреждений, наращивания костей черепно-лицевого скелета [22].

В настоящее время в клинике применяется в основном синтетический гидроксиапатит в двух фазовых состояниях, отличающихся физико-химическими характеристиками вследствие различия в условиях синтеза (температурного режима). Условно выделяют «резорбируемый гидроксиапатит» («низкотемпературный») и более стабильный «высокотемпературный» - гидроксиапатитная керамика (ГА-керамика). Считают, что последний обладает меньшей остеогенной потенцией, служит чаще всего основанием, на котором происходит воссоздание собственных костных структур, и применение его показано при закрытии небольших костных дефектов [2, 10]. Вероятно, ГА-керамика не вызывает образования новой костной ткани, но представляется биосовместимым нерезорбирующимся наполнителем, который поддерживает плотный соединительнотканый матрикс в течение длительного срока [29].

Резорбируемый гидроксиапатит считают более эффективным, так как его остеокондуктивный эффект может дополняться остеоиндуктивным действием костных морфогенетических белков внеклеточного матрикса организма, которые сорбируются частицами гидроксиапатита [2], ведет к возникновению очагов «точкового» остеогенеза в костном дефекте [12]. Полагают, что именно за счет усиления сорбционной способности, вследствие увеличения общей площади частиц, большей эффективностью обладает пористый гидроксиапатит по сравнению с плотным, что зафиксировано в клинике [20]. Возможно, что резорбируемый гидроксиапатит активизирует остеобласты, в дальнейшем часть продуктов деградации гидроксиапатита идет на минерализацию вновь образовавшейся костной ткани [8].

Использование гидроксиапатита в комплексе с биополимерами, например, коллагеном, повышает клиническую эффективность операции. Возможно, что коллаген вызывает фиброваскулярную реакцию у реципиента, чем способствует более ранней фиксации имплантата, чем при использовании только керамического материала [8, 25]. Без гидроксиапатита уже нельзя представить себе современную ортопедию, стоматологию, челюстно-лицевую хирургию. Описанные в многочисленных статьях примеры применения ГА в хирургии подчеркивают высокую эффективность этих препаратов во всех операциях и процессах, затрагивающих костную ткань.

В России наиболее широкое применение в области травматологии, стоматологии и челюстно-лицевой хирургии нашли отечественные медицинские препараты производства НПП «Эксорб-Чернобыль»: кальций гидроксиапатит

гранулированный и пластический композиционный материал «ГРАНТПЛАСТ»; материал «Гидроксипол», выпускаемый ЗАО «Полистом» в виде порошка и гранул; материал «Коллапан» производства фирмы «Интермедапатит»; препарат «Остим-100», выпускаемый ЗАО «Остим» в виде 18%-ой и 30%-ой гидроксиапатитной пасты.

Применение гидроксиапатита в различных формах способствует повышению эффективности хирургических вмешательств благодаря оптимизирующему воздействию на процессы репаративного остеогенеза при комплексном лечении заболеваний челюстно-лицевой области.

В городском центре челюстно-лицевой хирургии Центральной городской больницы № 23, г. Екатеринбурга, в течение нескольких лет используется гидроксиапатит НПП «Эксорб-Чернобыль» как средство, стимулирующее репаративный остеогенез при проведении операций по удалению радикарных и фолликулярных кист верхней и нижней челюстей – цистэктомий [11].

Для сравнительной оценки результатов лечения при оперативных вмешательствах в одних случаях проводили типичную операцию цистэктомии, в других – эту же операцию с заполнением полости в кости после удаления оболочки кисты гранулами гидроксиапатита. Результаты лечения оценивали рентгенографически через 3 и 6 месяцев после операции по восстановлению костной структуры. Анализ результатов лечения показал, что применение гранул гидроксиапатита НПП «Эксорб-Чернобыль» стимулирует репаративный остеогенез после операции по поводу опухолеподобных образований челюстей.

Для оптимизации репаративного остеогенеза при переломах челюстей применяют 18 и 33%-ные пасты «Остим-100» [12], которые вводят в щель перелома инъекционным методом после предварительной местной инфильтрационной анестезии. С целью контурной пластики и для увеличения высоты альвеолярных дуг беззубых челюстей применяют пористые блоки гидроксиапатита или его смеси с трикальцийфосфатом. Условием успеха применения этого вида биокерамики является тщательная адаптация пористого блока к контурам воспринимающего костного ложа.

Успех восстановительного хирургического лечения во многом зависит от процессов регенерации костной ткани, которые протекают зачастую в условиях инфицированной раны, на фоне нарушенной микроциркуляции крови, гипоксии тканей, а также измененной общей реактивности организма ввиду наличия очагов хронической инфекции и сенсibilизации. В настоящее время отмечается стремление клиницистов к оптимизации остеорепаляции с использованием различных факторов, в том числе лекар-

ственных средств, электромагнитного поля, лазерного излучения и др. [4, 6, 7]. Преобладающим в практической медицине является местное применение различных веществ для оптимизации репаративного остеогенеза после хирургических вмешательств.

В ЦИТО им. Н.Н. Приорова (Москва) проводятся исследования по выяснению возможности активизации репаративного остеогенеза с помощью кальцийфосфатной биокерамики и комплексного препарата «Коллапан» [3].

В экспериментальной части работы пористую бифазную кальцийфосфатную биокерамику, содержащую гидроксиапатит и трикальцийфосфат в различных соотношениях, и препарат «Коллапан» производства фирмы «Интермедпатит», в состав которого входит ГА, коллаген и антибиотики, имплантировали в условно асептические и инфицированные дефекты кости. В клинике кальцийфосфатную биокерамику имплантировали больным в дефекты кости, сформированные после операции по поводу доброкачественных опухолей и опухолеподобных процессов, а препарат «Коллапан» - в дефекты кости при огнестрельных переломах, после удаления металлоконструкций у больных с длительно незаживающими ранами, а также в дефекты, сформированные после секвестрнекрэктомии при остеомиелитах. Исследование экспериментального и клинического материала показало, что имплантированные в дефекты кости препараты в условиях активизации ангиогенеза постепенно резорбируются и замещаются новообразованной костной тканью.

В детском травматологическом отделении ГДМБ № 9 г. Екатеринбурга в конце 90-х годов начато применение препарата «Грантпласт» производства ООО НПП «Эксорб-Чернобыль» (г. Екатеринбург), которое занимается разработкой технологии производства гидроксиапатита кальция и материалов на его основе.

У больных с диагнозами: солитарная костная киста, аневримальная костная киста, остеобластокластома (простая форма), фиброзная дисплазия кости – был применен гидроксиапатит кальция для замещения костных дефектов. Во всех случаях хирургическое лечение заключалось в экскохлеации или краевой резекции кости, ультразвуковой кавитации полости с последующим заполнением послеоперационного дефекта гранулами гидроксиапатита. Не было отмечено отторжения имплантата, аллергических и гипертермических реакций. Восстановление функции конечности происходило через 3-6 месяцев после операции, рентгенологическая перестройка костной ткани в зоне операции наступала через 6-12 месяцев, через 1,5-2 года структура костного рисунка соответствовала нормальной кости без вкрапления инородного материала [11].

Применение гидроксиапатита при костно-пластических операциях с успехом заменяет традиционные ауто- и аллотрансплантаты, уменьшает риск аллергических и инфекционных осложнений, позволяет в значительной степени сократить объем и тяжесть оперативных вмешательств.

Изучением свойств гидроксиапатита и возможностей его применения занимаются в течение последних 10 лет на Украине [15]. За это время налажено производство керамического гидроксиапатита (фирменное название КЕРГАП), проведены токсикологические, морфологические и гистологические исследования, получено разрешение на применение в клиниках Украины. Уже имеется большой опыт применения КЕРГАПа в клинике костной пластики в качестве имплантата. Препарат выпускается в виде тонкодисперсного порошка, гранул различной дисперсности, керамических пористых клиньев, пористых и плотных цилиндров, блоков и индивидуальных изделий различной формы. Изменение параметров синтеза позволяет получать остеотропные материалы с разной морфологией частиц, различного фазового состава, степени кристалличности, дефектности.

Патоморфологическое изучение КЕРГАПа проводили в лаборатории патогистоморфологии и экспериментальной патологии Харьковского НИИ ортопедии и травматологии им. проф. М.И. Ситенко. Исследовались участки костной и хрящевой ткани, окружающей керамику, а также ткани, расположенные на том или ином расстоянии от имплантатов. Проведенный в ранние сроки электронно-микроскопический анализ КЕРГАПа и участков ткани, прилежащей непосредственно к керамическим фрагментам, показал, что в зоне имплантации преобладающими клетками были крупные остеобласты и остециты. Фрагменты керамики окружены остеогенной тканью, перемежающейся с новообразованной костной тканью. Костные трабекулы формировались непосредственно на поверхности керамики, и через 6 и 12 месяцев в зоне имплантации выявились немногочисленные мелкие фрагменты керамики, которые были спаяны с новообразованными костными трабекулами. В материнской кости на расстоянии от места имплантации отмечены реактивные преобразования лишь в ранние сроки. Через 3-12 месяцев в ней не было обнаружено изменений. Значительное уменьшение объема КЕРГАПа свидетельствовало о его активной деградации. Биохимическое исследование с целью выявления влияния КЕРГАПа на минеральный обмен, а также на общий соматический статус животных показали, что длительное нахождение КЕРГАПа в организме не приводит к существенным изменениям метаболического статуса экспериментальных животных.

В клинике КЕРГАП использовался в черепно-челюстно-лицевой хирургии, в стоматологии и в ортопедии. КЕРГАП применяли для контурной пластики и замещения операционных и травматических дефектов при переломах нижней челюсти (удалении более 1/3). Отмечены спокойное течение послеоперационного периода, без воспалительной реакции мягких тканей, интеграция КЕРГАПа с костной тканью без образования фиброзной прослойки, полноценная регенерация костной ткани.

На Западе начато промышленное производство и широкое применение биodeградируемых материалов на основе природных полимеров. Примером может служить препарат «Биобон».

Биобон – торговая марка Biobon® - представляет собой полностью резорбируемое синтетическое микрокристаллическое вещество из фосфата кальция, затвердевающее эндотермически и при температуре тела. Оно предназначено для заполнения или восстановления при повреждениях костной ткани. Паста, получаемая после смешивания в надлежащих пропорциях порошка фосфата кальция и физиологического раствора, имеет идеальную консистенцию, что позволяет легко ее наносить. Биобон при затвердевании принимает точную форму дефекта костной ткани [18].

Одним из главных достоинств Биобона является то, что он легко подвергается биodeградации. В зависимости от физиологии костной ткани и местной биомеханической ситуации вслед за начавшимся процессом рассасывания начнется замена синтетического материала обычной костной тканью. Биобон предназначен для заполнения и реконструкции дефектов неправильной формы различных размеров в костной ткани. Материал может быть легко нанесен с помощью шприца или вручную. Однако высокая стоимость новейших зарубежных имплантационных материалов делает лечение практически недоступным для большинства граждан нашей страны.

В научных учреждениях России ведется целенаправленная работа по созданию новых имплантационных материалов.

Гидроксиапатит и его аналоги, в которых гидроксильные группы и фосфат-ионы частично или полностью замещены на фтор и карбонат-ионы, синтезируются в Институте неорганической химии РАН, технология изготовления биосовместимых материалов и изделий различного назначения разработана в лаборатории Института физико-химических проблем керамических материалов РАН [1].

Во ВНИИСИМС (г. Александров) ведутся работы по получению гидроксиапатита с заданными свойствами методом гидротермального синтеза [9].

Разработкой искусственных заменителей и стимуляторов роста костной ткани занимается Институт химии твердого тела УрО РАН. Целью проекта является разработка и получение биологически активных керамических материалов, пригодных для использования в качестве заменителей костной ткани, и создание опытного участка по выпуску указанных биоматериалов [14].

Для клинического применения предложены и другие КФМ. К ним относятся магниевый витлокит, имеющий химическую структуру трикальцийфосфата, за исключением того, что некоторые ионы кальция заменены ионами магния. Хорошие результаты получены с фторапатитом, который от гидроксиапатита отличается тем, что гидроксильные группы заменены ионами фтора. Благодаря такому строению материал имеет меньшую, чем гидроксиапатит, растворимость и рекомендуется для покрытий эндопротезов и имплантатов [19].

Приведенные выше факты свидетельствуют о перспективности использования в ортопедии и травматологии биоактивных керамик и материалов на основе кальцийфосфатных соединений, которые могли бы удовлетворять многие требования реконструктивно-восстановительной и замещающей хирургии опорно-двигательной системы.

Перспективным направлением в создании имплантационных материалов на основе кальцийфосфатных соединений является разработка композиционных остеоиндуктивных материалов, в состав которых входят полипептидные факторы остеогенеза и (или) клетки костного мозга, обладающие остеогенным потенциалом. За счет введения активных компонентов КФМ могут быть использованы как носители фармакологических препаратов для лечения остеомиелита, опухолей костей и других заболеваний костной ткани [24, 27].

Таким образом, во многих отраслях практической медицины в течение последних лет задача оптимизации репаративного остеогенеза успешно решается с помощью кальцийфосфатных материалов. Имплантаты из КФМ имеют прекрасные биосовместимые свойства по сравнению с другими известными материалами: металлами, полимерами, ауто- и аллотрансплантатами. КФМ образуют прочную связь с живой костной тканью, а их поведение *in vivo* и *in vitro* имеет сходные черты с физиологическими процессами перестройки костной ткани. Кроме того, физико-химические свойства КФМ позволяют создавать композиционные препараты с заданными свойствами, что открывает широкие перспективы для конструирования фармпрепаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батраков В. Биоактивный гидроксиапатит. // The Web-Journal of «Химия и жизнь». – 1998. – <http://www.chemnet.ru/journals/chemlife/teeth.html>. – (Internet).
2. Безруков В. М., Григорьян А. С. Гидроксиапатит как субстрат для костной пластики: теоретические и практические аспекты проблемы // Стоматология. — 1996. — №3 — С. 7-12.
3. Активизация репаративного остеогенеза с помощью биоактивных резорбируемых материалов - кальций-фосфатной биокерамики и комплексного препарата Коллапан / Г.Н. Берченко, З.И. Уразильдеев, Г.А. Кесяни и др. // Ортопед., травматол. - 2000. - №2. - С.96.
4. Комплексное лечение несросшихся переломов и ложных суставов костей конечностей с использованием костной пластики и лазерного излучения / Л. Н. Бурейко, П. С. Реутов, А. С. Третьяков, А. В. Калугин // Деминерализованный костный трансплантат и его применение. — СПб., 1993. — С. 111-114.
5. Верзен Р. Подготовка деминерализованного костного матрикса к клиническому использованию // Деминерализованный костный трансплантат и его применение. — СПб., 1993. — С. 4-11.
6. Гололобов В. Г. Регенерация костной ткани при заживлении огнестрельных переломов. — СПб.: Петербург — XXI век, 1997. — 160 с.
7. Влияние переменного магнитного поля на остеогенез в эксперименте / И. И. Гунько, Г. А. Верлов, П. С. Величко, С. А. Наумович // Здравоохранение Белоруссии. — 1992. — № 2. — С. 32-35.
8. Иорданишвили А. К.. Хирургическое лечение зубов с хроническими периапикальными очагами одонтогенной инфекции (анатомическое, экспериментальное и клиническое исследование): Дис ... канд. мед. наук. — СПб., 1993. - 215 с.
9. Кожбахтева Т.Н., Марьин А.А., Шутова Л.А. Получение гидроксиапатита с заданными свойствами. // IX национальная конференция по росту кристаллов. — Москва, 15-20 октября 2000 года. - Институт кристаллографии РАН. - <http://www.crys.ras.ru/nccg/NCCG.htm/Reports/Tesis255.htm>
10. Леонтьев В. К. Биологически активные синтетические кальций-фосфатсодержащие материалы для стоматологии // Стоматология. — 1996. — №2 — С. 4-6.
11. Медицинский материал для костной пластики на основе гидроксиапатита кальция // Всероссийская конференция «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии». – 1999. – http://eksorb.ru/ru/general/production/doc/article_orthoped.htm – (Internet).
12. Панкратов А. С. Лечение больных с переломами нижней челюсти с использованием «Остим-100» (гидроксиапатит ультравысокой дисперсности) как оптимизатора репаративного остеогенеза: Автореф. дис...канд. мед. наук. — М., 1995. — 19 с.
13. Подрушняк Е.П., Лизун О.Н. Особенности ультраструктуры кристаллов гидроксиапатита грудных позвонков людей пожилого и старческого возраста // Вестн. АМН СССР - 1990. - №1. - С.37-41.
14. Разработка искусственных заменителей и стимуляторов роста костной ткани // Наука и образование. Региональная наука. Проекты... – 2000. - http://www.extech.ru/s_e/region/program/urall/project/prj8_1.htm – (Internet).
15. Ульянов Н.В., Лихнякевич Т.К. Использование синтетического керамического гидроксиапатита (КЕРГАП) для регенерации костной ткани // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2000. - №2. - С. 138-141.
16. Щепеткин И.А. Кальцийфосфатные материалы в биологических средах // Успехи современной биологии. — 1995. — Т.115, Вып.1.— С.58-73.
17. Bagambisa F. B. // J. Materials Sci. - 1990. - Vol. 25. - P. 5091. – цит. по [16].
18. Biobon® for effective bone engineering. // Biomet Merck. – 1999. - <http://www.biometmerck.com/english/products/biomaterials/biobon.htm> – (Internet).
19. Bruijn J.D. Calcium phosphate biomaterials: Bone-bonding and biodegradation properties: Ph. D. Thesis. - Leiden Univ., 1993. - 172 p.
20. Frentzen M., Osborn Jf., Nolden K. Auffüllung parodontaler Knochentaschen mit poröser Hydroxylapatitkeramik (Osprovit) // Dtsch. Zahnärztl. Z. -1986. — Bd. 41, N 10. — S. 983-985.
21. LeGeros R.Z. Biomechanics in orthopedics / Eds. S. Niwa et al. - Tokyo: Springer-Verlag, 1992. - 147 p.
22. LeGeros R.Z., Daculsi G. Handbook of bioactive ceramics. V.II / Eds T. Yamamuro et al. - Florida: CRC press, 1990. - 17 p.
23. LeGeros R.Z. et al. Bone bonding biomaterials. Reed heathcare communins / R.Z. LeGeros, G. Daculsi, I. Orly et al. - Hague: Leiderdorp, 1992. - 201 p.
24. A study on bone induction in hydroxyapatite combined with bone morphogenetic protein / I. Omo, T. Ohura, M. Murata et al. // Plast. Reconstr. Surg. - 1992. - V.90, № 5. - 870-879.
25. Puleo D.A., Bizios. Mechanisms of fibronectin-mediated attachment of osteoblasts to substrates in vitro // Bone and mineral. - 1992. - Vol. 18. - P. 215-226.
26. Tofe A.J., Watson B.A., Cheung H.S. Characterization and performance of calcium phosphate coatings for implants / Eds. E.Horowitz, J.E. Parr. - Philadelphia: Amer. Soc. test and materials, 1993. - P. 10.
27. Implantation von porösen Hydroxylapatit in parodontale Knochentaschen / H. C. Wachtel, C. Noppe, B. Zimmermann, J. P. Bernimoult // Dtsch. Zahnärztl. Z. — 1989. — Bd. 44, H 2. — S. 277-278.
28. Wlodarski K.H., Kobus M. Association of multinucleated cells with deterioration of osteoinductive potency of bone matrix // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. - 1992. - Vol. 40. - P. 83-87
29. Six month evaluation of Calciite (Hydroxyapatite Ceramic) in periodontal osseous defects / R.A.. Yukna, R. J. Cassingham, R.F. Caudill et al. // J. Periodont. Restorative Dent. – 1986. – Vol. 6, N 3. – P. 35-46.

Рукопись поступила 20.12.01.