



КЕРАМИЧЕСКИЕ И КОСТНО-КЕРАМИЧЕСКИЕ ИМПЛАНТАТЫ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

И.А. Кирилова¹, М.А. Садовой¹, В.Т. Подорожная¹, С.П. Буякова², С.Н. Кульков²

¹Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна

²Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск

Дан обзор керамических и костно-керамических имплантатов, их характеристик и способов получения, вариантов использования в медицине, способов усиления остеогенеза с помощью дополнительных стимулирующих факторов.

Ключевые слова: керамические и костно-керамические имплантаты, биокерамика, пористость.

Для цитирования: Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т., Буякова С.П., Кульков С.Н. Керамические и костно-керамические имплантаты: перспективные направления // Хирургия позвоночника. 2013. № 4. С. 52–62.

CERAMIC AND OSTEOCERAMIC IMPLANTS:
UPCOMING TRENDS

*I.A. Kirilova, M.A. Sadovoy, V.T. Podorozhnaya,
S.P. Buyakova, S.N. Kulkov*

The paper presents a review of ceramic and osteoceramic implants, their characteristics and production methods, options of medical use, and ways to enhance bone formation by additional stimulating factors.

Key Words: ceramic and osteoceramic implants, bioceramics, porosity.

Hir. Pozvonoc. 2013;(4):52–62.

Сокращение возраста социальной и трудовой активности населения – актуальная проблема всего мирового сообщества. Одной из причин потери трудоспособности являются заболевания и посттравматические состояния, сопряженные с необходимостью реконструкции и замещения участков костной ткани, протезирования фрагментов опорно-двигательного аппарата. С точки зрения биохимической совместимости с организмом, при протезировании наиболее предпочтительны материалы, относящиеся к классу керамик [2, 6, 10, 11, 16, 17, 26, 27, 31, 33, 34, 36].

Цель исследования – обобщение разрозненной информации о керамических и костно-керамических имплантатах, предназначенных для восстановления костной ткани, их свойствах и характеристиках в зависимости от способа изготовления.

Керамические материалы предпочтительны при протезировании, так как обладают высокой жаропроч-

стью, коррозионной и эрозионной стойкостью, износостойкостью, высокой вязкостью разрушения [2, 7, 9, 12, 22, 28, 33, 34].

Какие материалы отнести к керамике? Для начала определимся с термином. Керамика – это изделия и материалы, полученные спеканием глин и их смесей с минеральными добавками, оксидами металлов и других неорганических соединений (карбидами, боридами, нитридами, силицидами и др.) [5, 18].

Биокерамика – большой класс неорганических неметаллических материалов [33]. Биокерамика может иметь кристаллическую или аморфную форму. По химическому составу делится на две группы: фосфаты кальция и другие материалы, включающие в том числе циркониевую керамику, стабилизированную иттрием, и алюминиевую керамику, силикаты и фосфаты, относящиеся к стеклам и кристаллическим стеклам (стекло-керамике) [36].

Наиболее часто используемые керамики в группе кальцийфосфатных керамик – гидроксипатит (ГАП) и β-трикальцийфосфат (β-ТКФ), являющиеся неорганическим компонентом костей позвоночных [3, 4, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 20, 21, 26, 29, 33, 34, 37, 39, 40]. Использование иттриево-циркониевой и алюминиевой керамик связано с их высокими механическими свойствами [2, 7, 9, 11, 19, 36]. Стеклокерамика применяется в меньшей степени и классифицируется на биоактивное стекло и биоактивную стеклокерамику [33, 35]. Клиническое использование различных видов биокерамики связано с ее пористостью, то есть с количеством и размером пор [12, 16, 17, 28, 29]. Заменители костной ткани с большим количеством пор – ГАП и ТКФ и их комбинации [3, 4, 11]. Коммерческие пористые ГАП имеют пористость до 70–80 %. Высокоплотные керамики, например циркониевая и алюминиевая, используются для создания травматолого-ортопедических и стоматологических имплантатов

и протезов [10, 22, 36]. В настоящее время разрабатывают пористую алюминиевую и циркониевую керамику для малоразмерных имплантатов. Тонкодисперсную ГАП-керамику используют в основном как покрытие, например на металлических имплантатах [8, 33, 34, 36].

Физические свойства керамических материалов определяются размером и формой (анизотропией) кристаллитов, природой связи между кристаллитами, присутствием пор, жидких фаз и пр.

По структуре различают следующие виды керамик [5]: тонкая (менее 5 % пор), грубая (от 5 до 30 % пор), высокопористая (более 30 % пор).

Необходимые характеристики пористости – количество пор и их морфология достигаются специальными технологическими приемами, в том числе введением специальных порообразующих добавок. При этом геометрия пор в керамике зависит от конфигурации частиц порообразователя [2, 9, 13, 19, 23, 24, 27].

Биоматериалы, используемые в качестве имплантатов, должны удовлетворять следующим требованиям:

- 1) по химическим свойствам: отсутствие нежелательных химических реакций с тканями и межтканевыми жидкостями, отсутствие коррозии;
- 2) по механическим характеристикам: прочность, трещиностойкость, сопротивление замедленному разрушению (усталостному), износостойкость;
- 3) по биологическим свойствам: отсутствие иммунологической реакции отторжения, нетоксичность, неонкогенность.

Материал, который используется в медицине для имплантатов, должен обладать поистине уникальным набором свойств, к которым относится следующее:

- биологическая инертность (отсутствие токсичности, аллергенности, травмирующего и раздражающего действия на окружающие ткани);
- механическая прочность, рассчитанная на длительный срок рабо-

ты в организме, устойчивость к износу;

- гемосовместимость (материал не должен вызывать повреждение элементов крови и образования тромбов);
- устойчивость к агентам внутренней среды организма, к воздействию биологических жидкостей;
- устойчивость к высокотемпературной стерилизации.

По характеру отклика организма на имплантат биоматериалы классифицируют на токсичные (если окружающие ткани отмирают при контакте), биоинертные (нетоксичные, но биологически неактивные), биоактивные (нетоксичные, биологически активные, срастающиеся с костной тканью) [33].

Дадим характеристику биоинертности и биоактивности.

Биоинертность – способность материала в течение длительного времени сохранять постоянство своего состава и структуры благодаря отсутствию локального и системного взаимодействия с организмом либо его минимально выраженному химическому, электрохимическому и поверхностно-каталитическому проявлению. Биоинертные керамики практически не претерпевают химических изменений в физиологических условиях живого организма, они сохраняют свои физические и механические свойства. Вокруг биоинертных материалов, особенно с гладкой поверхностью, образуется фиброзная капсула, посредством которой организм защищается от инородного тела (биологический отклик). Толщина и клеточный состав капсулы являются мерой биосовместимости материала [15, 17]. В этом случае закрепление имплантата в организме осуществляется за счет механической фиксации и остеоинтеграции [17]. Когда требуется высокая прочность, используются монолитные имплантаты или цементы. Когда высокая прочность не требуется, может быть использован пористый инертный материал с размерами пор от 100 и 150 мкм, которые гарантируют рост ткани по направлению к цен-

тру имплантата и обеспечивают его закрепление [37, 39].

К биоинертным материалам относятся металлы, их сплавы, полимеры, корундовая керамика, углерод, керамики на основе диоксида циркония (ZrO_2) и/или оксида алюминия (Al_2O_3).

Биоактивность характеризует способность материала к биодеградации, так как именно в результате этого процесса освобождаются ионы, которые образуют химическую связь между имплантатом и минеральным компонентом кости [17]. Таким образом, биоактивность костно-пластического материала свидетельствует о его потенциальной способности к остеоинтеграции. Тип и интенсивность костеобразования играют важную роль в обеспечении прочности образующейся между костью и биоматериалом связи, в значительной степени зависят от присущих материалу свойств.

Наиболее яркие представители биоактивных материалов – биостекла (часто используется состав «45S5»: 24,5 % Na_2O , 24,5 % CaO , 45,0 % SiO_2 , 6 % P_2O_5). Варьируя состав, можно изменять биоактивность стекол и их резорбируемость. К биоактивным материалам относятся также материалы на основе фосфатов кальция – $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (плотная и пористая ГАП-керамика или ГАП-покрытия на металлических и керамических имплантатах), композиционные материалы типа биополимер/фосфат кальция (ГАП-коллаген), моделирующие состав и структуру кости. К сожалению, невысокие механические характеристики подобных материалов не позволяют создавать крупные нагружаемые имплантаты.

Однако существует и другая классификация биоматериалов [10]:

- 1) биоинертная керамика (ZrO_2 , Al_2O_3 , углерод);
- 2) биокерамика с малой реакционной способностью (стекло на основе $Na_2O-CaF_2-P_2O_5-SiO_2$);
- 3) биокерамика со средней реакционной способностью (стекло на основе $Na_2O-CaO-P_2O_5-SiO_2$);

4) биокерамика, полностью усваиваемая живым организмом (ГАП $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и ортофосфат кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$).

Основной недостаток биоинертной керамики – низкая долговечность вследствие экранирования механических нагрузок, приводящих к резорбции костной ткани, прилегающей к имплантату, и утрате последнего. Тем не менее подобные материалы, по-видимому, не имеют пока альтернативы в качестве заменителей тазобедренного сустава и имплантатов для хирургии позвоночника.

По типу тканевого ответа на имплантат тканей реципиента различают четыре типа межфазного ответа (табл.).

С точки зрения влияния на процесс репаративной регенерации кости, с учетом состава материала и механизмов регенерации, имплантаты оценивают по следующим параметрам [15]:

- остеогенность – способность материалов к формированию кости за счет остеогенных клеток (остеобластов или предшественников остеобластов) при имплантации в костное ложе (аутологичная губчатая или кортикальная кость, аутологичный костный мозг);
- остеокондуктивность – способность служить каркасом, решеткой или матрицей, поддерживая врастание новой кости со стороны костного ложа (аутологичные, аллогенные и ксеногенные имплантаты, керамика, полимеры и др.);

– остеоиндуктивность – способность за счет остеоиндуктивных протеинов, входящих в состав, стимулировать и поддерживать деление (митогенез) недифференцированных периваскулярных клеток в остеопрогениторные клетки (аутологичная губчатая или кортикальная кость, деминерализованный костный трансплантат, тканеинженерные конструкции или тканевые эквиваленты).

При этом остеокондуктивностью обладают как биоинертные, так и биоактивные материалы, а остеоиндуктивность в большей степени свойственна биоактивным материалам [3].

Все эти материалы являются биосовместимыми и остеокондуктивными. Тем не менее они значительно отличаются скоростью резорбции. ГАП резорбируется очень медленно по сравнению с β -ТКФ и биоактивными стеклами. Последние образцы ТКФ-керамики включают продукты высокой чистоты (более 99%), с однородными характеристиками растворимости, что позволяет предотвратить преждевременное выделение микрочастиц из структурных соединений. Использование ТКФ-частиц с повышенной пористостью было предложено для увеличения способности к биодеградации. Эти частицы обладают структурой материала с микро-, мезо- и макропорами, что позволяет влиять на процесс биодеградации. Такая структура обеспечивает пониженную объемную плотность, микропористость позволяет увеличить цир-

куляцию биологических жидкостей, увеличивает площадь поверхности и ускоряет процесс деградации. Взаимосвязанные поры создают капиллярные сети, которые активно способствуют проникновению клеток и питательных веществ в центральную часть имплантата. Макропористость способствует проникновению клеток и сосудов и последующему врастанию кости [33].

Оксид алюминия высокой плотности и чистоты (99,5 % по весу $\text{O} \pm \text{Al}_2\text{O}_3$), со средним размером частиц менее 4 мкм, вероятно, наиболее известный биоинертный керамический материал (рис. 1). Материал был разработан как альтернатива металлическим сплавам для имплантатов позвоночника и несущих частей протезов суставов. Материал отличается отличной биосовместимостью, с образованием очень тонкой фиброзной капсулы, хорошим сопротивлением коррозии, низким коэффициентом трения и хорошими механическими свойствами, такими как высокая прочность и износостойкость [33, 34, 36]. По данным Международной организации по стандартизации (ИСО), чистота оксида алюминия, который используется в медицине, должна быть более 99,5%. Присутствие примесей (SiO_2 , Na_2O , K_2O , CaO и т.д.) должно быть ниже 0,1% по весу, во избежание значительного увеличения зерна при спекании. Увеличение среднего размера зерна до $7\frac{1}{4}$ мкм может привести к снижению механических свойств примерно на 20% [36].

Таблица

Классификация керамических имплантатов в зависимости от типа межфазного ответа

Характеристика межфазного ответа	Характеристика керамики	Пример керамики
Имплантат прикрепляется при помощи костной ткани, формирующейся на его шероховатой поверхности	Плотная, непористая, почти биоинертная керамика	АlO (моно- и поликристаллическая)
Биологическая фиксация за счет врастания кости в поры имплантата	Пористая биоинертная керамика	Al_2O_3 (пористая поликристаллическая), биопокртия из ГАГ-пористых металлов
Биологически активная фиксация за счет химической связи с костью	Плотная, непористая, поверхностно-реактивная керамика	Биоактивные стекла, биологически активные стеклокерамики, гидроксипатит
Резорбция имплантата с постепенным замещением костной тканью	Плотная, непористая или пористая, рассасывающаяся керамика	Сульфат кальция (гипс), трикальцийфосфат, кальцийфосфатные соли

Циркониевая керамика стала популярной альтернативой алюминию в качестве структурного компонента биоинертной керамики, поскольку имеет большую устойчивость к разрушению (больше вязкость разрушения)

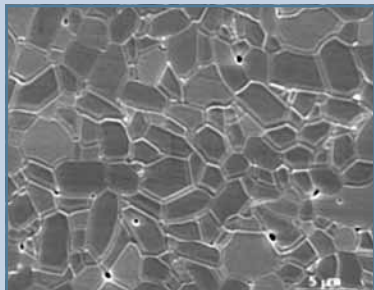


Рис. 1
Микроструктура алюминия, обработанного при 1500 °С

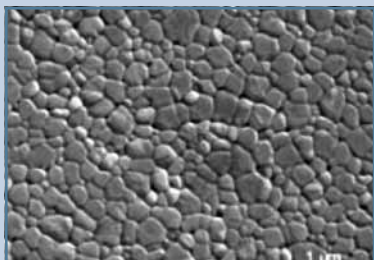


Рис. 2
Типичная микроструктура тетрагонального циркония, содержащего 3 % моль иттрия

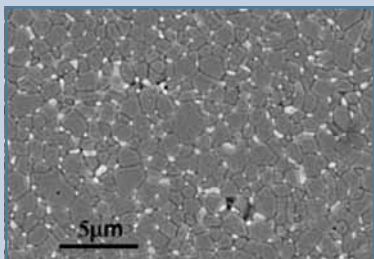


Рис. 3
Микроструктура алюминиево-циркониевого нанокompозита, содержащего 10 % моль циркония: темная фаза – алюминий, светлая фаза – цирконий

в виде монолитной керамики. С другой стороны, оксид циркония исключительно инертен в физиологической среде и имеет очень хорошую статическую прочность (рис. 2).

Однако кристаллические биокерамические материалы циркония обладают радиоактивностью, и, хотя обнаруженная активность мала, необходима оценка долгосрочных последствий радиоактивности альфа [36].

В последнее время ортопедическое сообщество сообщает о неудачах при имплантации циркониевых протезов из-за быстрого роста трещин на имплантатах. Начались исследования имеющих высокую стойкость к распространению трещин, которые могут увеличить срок службы и надежность керамических имплантатов.

Начаты исследования [36] с новым поколением нанокompозитов алюминия и циркония, имеющих высокую стойкость к распространению трещин, которые могут дать возможность увеличить срок службы и надежность керамических имплантатов (рис. 3).

По литературным данным [3, 4, 15, 17, 31, 32, 37, 39], современный имплантат должен быть пористым, достаточно прочным для скелетного использования, биосовместимым и способствовать остеоинтеграции. Идеальный имплантат должен быть композитным, дополненным каким-либо агентом (рекомбинантными костными морфогенетическими белками, факторами роста или стволовыми клетками), придающим материалу индуктивные свойства [1, 6, 15, 17, 26, 28, 30, 38, 41].

Технологические способы получения материалов влияют на свойства имплантатов.

На свойства керамики влияют условия ее синтеза. Микроструктура биокерамики зависит от размера зерен (не более 1 нм).

Рассмотрим возможные способы получения керамических материалов:

- 1) традиционный метод спекания;
- 2) метод горячего прессования;
- 3) плазмохимический метод;

- 4) метод холодного прессования с последующим спеканием в вакуумной или атмосферной печи;
- 5) метод литья из термопластичных шликеров.

Для понимания сходства и отличий данных способов приведем их краткую характеристику.

Полученная традиционными методами спекания керамика имеет крупнозернистую структуру (размер зерна может достигать сотен микрон) и крайне низкие прочностные характеристики, что ограничивает область ее применения. Между тем известно, что при уменьшении размера зерна до величин порядка 1–5 мкм происходит уменьшение пористости и увеличение предела прочности. Получение мелкозернистой керамики традиционными методами спекания имеет ряд сложностей. При высоких температурах спекания (до 2000 К) происходит значительное увеличение размера зерна, предотвратить которое возможно с помощью метода горячего прессования, в котором объединены операции прессования и спекания.

Метод горячего прессования позволяет изготовить высокопрочный материал при использовании высокодисперсных порошков в качестве исходного сырья. Так, для корундовых материалов, полученных методом горячего прессования из высокодисперсных порошков, значения предела прочности при трехточечном изгибе в два раза выше значений предела прочности этих же материалов, полученных обычным спеканием.

Предел прочности при изгибе для керамики из частично стабилизированного диоксида циркония находится в пределах от 500 до 2500 МПа и напрямую зависит от подготовки исходного порошка, метода и режима получения керамики. Высокие значения предела прочности при изгибе (2000–2500 МПа) и трещиностойкости (не менее 15 МПа*м^{1/2}) были получены для керамических материалов на основе керамики из частично стабилизированного диоксида циркония, изготовленной методом горячего прессования [27]. Метод спекания

на воздухе позволяет получать материалы с гораздо более низкими значениями предела прочности при изгибе (800–1000 МПа) [12].

Плазмохимический метод выделяется тем, что позволяет за счет высокой скорости охлаждения продуктов реакции получать высокотемпературные фазы, в том числе в неравновесном состоянии, например твердые растворы с низкой растворимостью в равновесных условиях одного компонента в другом [16]. Керамика, изготовленная плазмохимическим методом, будет обладать новыми свойствами [33].

Известно, что структура и фазовый состав керамики существенно зависят от метода и условий получения. В литературе чаще всего исследуется керамика на основе оксидов, полученная с помощью холодного прессования с последующим спеканием в вакуумной или атмосферной печи, существуют исследования, посвященные изучению свойств циркониевой керамики, полученной горячим прессованием. Рассмотрим эти методы и свойства получаемых керамических материалов.

Холодное прессование и спекание. Операция формования предназначена для придания определенной формы, размеров и механической прочности заготовкам из порошков. Формование необходимо для изготовления изделий, обладающих комплексом заданных функциональных и механических свойств [3, 16, 25]. Как правило, это может быть достигнуто приложением давления к заготовке тем или иным способом. Окончательные свойства получаемых изделий во многом зависят от плотности сформованных заготовок и распределения плотности по их объему. Общая относительная плотность заготовок и характер распределения плотности по объему зависят от способа формования (прессования), прикладываемого давления, среднего размера зерен или частиц порошка, наличия смазок при формовании в пресс-формах.

В идеальном случае порошки из частиц с узким распределением

по размерам должны уплотняться таким образом, чтобы размеры пор между ними не превышали размера одной частицы. Такая регулярная микроструктура заготовки сокращает время спекания и обеспечивает более равномерную усадку. Высокую степень регулярности и дисперсности структуры необходимо сохранять в течение всего процесса уплотнения [25].

Прессование может быть односторонним и двухсторонним. Одностороннее прессование применяют только для формования изделий простой формы, у которых отношение высоты к ширине сечения составляет не более 0,02 м. Во всех других случаях используют различные схемы двухстороннего прессования: стационарную пресс-форму с двумя пуансонами, плавающую матрицу, подвижный верхний пуансон и матрицу. Давление прессования порошков на основе ZrO_2 обычно не превышает 100–200 МПа [19].

Порошки сложных оксидов состоят, как правило, из высокодисперсных частиц, являются низкотекучими, обладают низкой пластичностью. При формировании из них заготовок, в частности методом прессования, часто возникает потребность в применении пластификаторов или связующих веществ, обычно органической природы [23, 24].

Введение различных органических добавок в пресс-порошки способствует оптимизации передачи давления при прессовании. Основное значение приобретает состав применяемых добавок, так как пористая структура прессовок в конечном итоге определяет свойства спеченного материала.

Достоинства данного метода формования: принципиальная простота реализации, возможность автоматизации и механизации с высокой производительностью (2–3 тыс. деталей в час), высокая воспроизводимость размеров заготовок, удаление пластификатора не требует проведения отдельной операции. Однако имеются определенные недостатки: неоднородность распределения плотности,

возможность появления расслоения заготовок за счет пониженной плотности центральной части, невозможность изготовления изделий высокого класса точности без механической обработки и невозможность получения сложных форм заготовок. Методом холодного прессования нельзя спрессовать изделия с тонкими стенками и резкими перепадами по высоте и поперечному сечению, а применение механической обработки получаемых изделий увеличивает стоимость процесса [16, 25].

При нагреве в вакуумных или атмосферных печах с ростом температуры, подводимой к керамическому порошковому материалу, происходит уменьшение площади поверхности, что инициирует процесс спекания. Движущую силу, необходимую для схлопывания сферической поры в порошковом материале, можно записать в следующем виде [25]:

$$P = 2\gamma/r,$$

где P – давление, γ – удельная энергия внутренней поверхности поры, r – радиус кривизны поверхности поры. Для сферической поры r равен радиусу поры, но в реальности поверхность поры может быть разделена на множество областей с различными радиусами кривизны.

Из формулы следует, что движущая сила для удаления маленьких пор больше, чем сила, необходимая для удаления больших пор. Внутренняя пористость во многих спекаемых образцах обусловлена осажденным газом и, следовательно, в процессе спекания порошкового материала будет повышаться давление газа внутри поры за счет роста уменьшения поверхностной энергии поры [36]. В этом случае газ из мелких пор растворится в матрице, диффундируя в области с более низким давлением, то есть в более крупные поры или на поверхность спекаемого материала. Таким образом, большие поры будут увеличиваться за счет маленьких. В порах, имеющих нерегулярную форму, будет проходить процесс сфероди-

зации с перераспределением материала из выпуклых поверхностей сужений к вогнутым поверхностям поры.

Горячее прессование. Метод горячего прессования в порошковой металлургии вообще и для получения композиционных материалов в частности используют в тех случаях, когда получение плотного изделия обычным методом прессования с последующим спеканием оказывается невозможным [27]. Обычно методом горячего прессования пользуются для получения материалов, содержащих порошки тугоплавких соединений либо металлические волокна, пружинящее действие которых приводит к разрушению заготовки, спрессованной при комнатной температуре.

Горячее прессование порошков на основе ZrO_2 , как правило, проводят при температуре 1770 °С под давлением 10 МПа, достигая при этом плотности выше 90 % от теоретической. Порошок ZrO_2 – хрупкий материал, поэтому его уплотнение при прессовании осуществляется фрагментарно, то есть частицы порошка ZrO_2 в процессе уплотнения разбиваются на более мелкие частицы [33].

С помощью метода горячего прессования возможно получать керамику с высокими физико-механическими характеристиками не только на основе диоксида циркония и оксида алюминия, но и на основе других тугоплавких соединений.

Основное преимущество метода горячего прессования – это совмещение операций прессования и спекания. Процесс осуществляется при различных температурах, зависящих от свойств прессуемого материала. Использование графитовых пресс-форм в случае прессования ZrO_2 приводит к загрязнению материала углеродом, снижает его прочность. Применение данного метода при изготовлении изделий на основе ZrO_2 ограничивается сложностью технологического процесса, высокой стоимостью и невозможностью производить тонкостенные изделия [36].

Все механизмы спекания могут реализоваться и в методе горячего прес-

сования, однако в нем, кроме того, возможно появление вязкого течения и пластической деформации, способствующих уплотнению материала, в результате приложения внешнего давления.

Условия горячего прессования в основном связаны с тем, что давление газа должно быть выше, чем предел текучести данного материала при этой же температуре. Пластическая деформация в этом случае может произойти в микроскопическом масштабе. При определенных условиях горячего прессования в прессуемом материале могут одновременно происходить следующие процессы: значительное смещение частиц и процессы ползучести, такие как ползучесть Набарро – Херринга (диффузия через внутреннюю часть зерна), ползучесть Кобла (диффузия по границе зерна), дислокационная ползучесть [36].

Объединение операций спекания и прессования в методе горячего прессования позволяет достичь нужной плотности керамического изделия при более низкой температуре и более низком давлении, чем при свободном спекании [9]. В свою очередь, понижение температуры спекания позволяет избежать увеличения размера зерна и сохранить высокие значения прочности, характерные для мелкозернистых веществ. Особенность метода

горячего прессования заключается в том, что под внешним давлением поры выдавливаются на поверхность материала, а не объединяются с более крупными порами (коалесценция) в случае свободного спекания.

Уплотнение порошка в пресс-форме при горячем прессовании происходит в условиях нагрева, вызывающего повышение текучести материала под действием внешнего и внутреннего (лапласовского) давления. По сути, это термомеханический процесс, в котором могут варьироваться скорости деформации, создаваться необходимые в каждом конкретном случае виды напряженного состояния. Кинетика уплотнения пористых поликристаллических материалов при горячем прессовании контролируется различными механизмами ползучести. Теории этих процессов разрабатывались для беспористых материалов. Однако их можно применять и для описания пористых поликристаллических тел, если учесть, что рассеяние энергии при вязком течении происходит лишь в объеме матрицы, образующей пористое тело [36].

Формование керамических изделий также производят путем литья из термoplastичных шликеров – суспензий, состоящих из органической связки, в которой находится дисперсный керамический порошок. Перед литьем приготовленный шликер ваку-



Рис. 4

Керамические изделия, полученные с помощью инжестирования керамического шликера в матрицу

умируют при остаточном давлении 15–20 мм рт. ст. Изделия отливают в формы, как правило, инжeksiруя шликер под небольшим давлением. Этот способ используется для формирования тонкостенных изделий очень сложной формы, что является его несомненным преимуществом.

На рис. 4 приведена фотография керамических изделий, полученных с помощью инжeksiрования керамического шликера в матрицу.

Влияние пористости на свойства керамических материалов. Е.С. Калатур с соавт. [12] исследовали влияние пористости различной морфологии на механическое поведение керамики на основе частично стабилизированного диоксида циркония при активной деформации сжатием. Использовали образцы керамики с пористостью от 10 до 60 % на основе ZrO_2 , частично стабилизированного 3 % Y_2O_3 со средним размером пор, соизмеримым с размером зерна и со средним размером пор, значительно (на несколько порядков) превышающим размер зерна. Образцы изготавливали методом порошковой металлургии путем пресования и последующего спекания ультрадисперсного порошка керамики в интервале температур 1470–1870 °С, чем обеспечивалась различная конечная пористость образцов со средним размером пор, соизмеримым со средним размером зерна. Для получения более крупных пор в порошок добавляли легко выгорающие частицы порообразования [23, 24].

А.А. Слюсарь с соавт. [23, 24] установили, что увеличение объема пространства, занимаемого пора́ми в структуре керамики, приводит к появлению множественных микроповреждений в процессе деформирования, причем тем большим, чем больше величина пористости. Этот процесс проявляется на диаграммах нагружения в виде резких падений напряжения вследствие микрорастрескивания, при этом микротрещины останавливаются на пора́х и материал восстанавливает способность к упругому деформированию [12].

Керамики идентичны неорганическому костному матриксу по типу химической связи. Керамические материалы на основе сложных оксидных кальцийфосфатных систем имеют способность к биорезорбции и при имплантации выполняют функцию строительного материала для восстановления костной ткани [3, 4, 11, 15–17]. Керамики на основе металлических оксидов, например TiO_2 , Al_2O_3 , ZrO_2 , имея скомпенсированные химические связи, не вступают в электрохимическое взаимодействие с организмом, сохраняют постоянство химического состава и свойств самого имплантата. Данный факт позволяет исключить послеоперационные и отложенные во времени реакции организма на имплантат. Биологически инертная керамика находится вне конкуренции в качестве материалов для искусственных протезов, для которых не приемлема даже частичная резорбция, например при изготовлении протезов зубов, тел позвонков или пар трения имплантатов тазобедренных суставов. Для изготовления имплантатов такого рода необходимы материалы, не вступающие во взаимодействие с биологической средой.

Биоинертные керамики на основе оксидов алюминия и циркония в сравнении с ГАП и кальцийфосфатными материалами обладают более высокими прочностными свойствами. Алюмооксидная и циркониевая керамики входят в реестр материалов, регламентируемых стандартом ISO, в качестве материалов для протезирования костной ткани.

Сравнивая керамические материалы на основе оксида алюминия и диоксида циркония с точки зрения их использования в протезировании, следует отметить, что на сегодняшний день наметилась устойчивая тенденция к замене алюмооксидной керамики в протезах костной ткани циркониевой керамикой. Несмотря на высокую прочность алюмооксидной керамики, циркониевая керамика обладает более высокой вязкостью разрушения, обеспечиваемой трансформационным упрочнением под нагрузкой.

В протезировании используется два вида циркониевой керамики, в которых стабилизирующими добавками служат оксиды магния MgO (9 мол. %) и иттрия Y_2O_3 (3 мол. %). Керамика на основе диоксида циркония именно этих составов наиболее устойчива к стерилизации γ -облучением или обработкой паром в автоклаве, а также к воздействию биологически активной среды. Испытания *in vivo* показали, что протезы из циркониевой керамики сохраняют биосовместимость в течение десятков лет.

Несмотря на явные преимущества керамических материалов с точки зрения биохимической совместимости с организмом в сравнении с металлами и высокомолекулярными соединениями, применяемыми на сегодняшний день для реконструкции опорно-двигательного аппарата, существуют факторы, ограничивающие использование керамик, в большей степени с развитой пористой структурой, в протезировании костных тканей. Общими проблемами биоинертных и биоактивных керамик являются увеличение механической прочности пористой деформационной способности пористых керамик, создание условий для инициирования дифференцировки клеток в остеобластном направлении, создание пространственных структур, оптимальных для трехмерного новообразования костной ткани. Решение этих проблем позволит создать класс керамических материалов медицинского назначения со свойствами, превосходящими свойства существующих аналогов.

С.Н. Кульков, С.П. Буякова [19] разработали подходы к созданию в керамике на основе ZrO_2 пространственных структур, составленных линейными цепочками из нанокристаллических элементов, обеспечивающих нелинейно-упругий отклик пористого каркаса на механическое воздействие и, как следствие, высокую – до 2 % нелинейно-упругую деформацию при сохранении высокой прочности пористой керамики. Данный подход к управлению деформационным откликом непластичных матери-

алов является новаторским. Основой для предлагаемого решения служили как представления о деформационном поведении материалов, имеющих стержневую или ячеистую структуру, так и обнаруженный авторами эффект микромеханической неустойчивости стержневых структур, составляющих пористый керамический каркас. При этом его механическое поведение максимально близко к механическому поведению природной кости. Исключительная особенность деформационного поведения костной ткани в ее строении. С позиций технического материаловедения она содержит большое количество концентраторов напряжений – дефектов, включений с разными механическими свойствами, а также жидкость, что обычно уменьшает прочность и несущую способность материалов. Однако в костной ткани многие из этих дефектов обеспечивают обратный эффект и повышают ее сопротивляемость разрушению. Так, например, пластинчатое строение компактной костной ткани и присутствие в ней зон разнонаправленного армирования препятствуют развитию разрушения. Согласно исследованиям [7], высокая несущая способность пористой костной ткани при сжатии обусловлена проявлением поперечного изгиба составляющих ее структуру костных цилиндров. За счет такого строения кость представляет собой весьма гибкую конструкцию, способную к значительной деформации.

С точки зрения остеоиндуктивности искусственного материала значение имеют биотропные характеристики поверхности. На сегодняшний день разработаны разные подходы к формированию микрогетерогенных структур на поверхности искусственных материалов, в числе которых и клеточная модификация поверхности. Аналитические исследования показали, что центральная роль в подходах по биомиметической модификации поверхности отводится адсорбции белков. Именно адсорбция белков с поверхностью искусственного материала является первой стади-

ей взаимодействия с биологической средой. Подход к биомиметической модификации внешних и внутренних поверхностей керамических каркасов в данной работе основан на воспроизведении поверхностью искусственного материала микрогетерогенной структуры клеточных мембран с положительной и отрицательной гидрофильностью [28].

Задача модификации поверхности беспористых имплантатов костной ткани в значительной мере решена. Иначе обстоит ситуация с пористыми имплантатами, в этом случае недостаточно модифицировать только внешние поверхности, для обеспечения остеоиндуктивности искусственного материала необходима биомиметическая модификация поверхностей внутри пор.

Остеокондуктивные характеристики искусственного имплантата формирует его пространственная структура, определяемая морфологией и состоянием границ структурных элементов керамического каркаса, объемом порового пространства, геометрией пор их иерархией. Несмотря на достигнутые успехи по созданию пористых структур в биокерамических материалах, увеличение объема порового пространства ограничивается потерей механической устойчивости объемного имплантата.

Об остеобластическом и остеоиндуктивном остеогенезе при использовании любых видов керамики говорить не приходится, поскольку керамика не содержит детерминированных остеогенных продромальных клеток, обладающих собственной потенциальной способностью к костеобразованию и не содержит костных морфогенетических белков [15].

Появляющиеся в литературе высказывания [3] о том, что керамика обладает остеоиндуктивным действием, можем пояснить тем, что биоактивная резорбируемая керамика после имплантации и контакта с биологическими жидкостями выделяет химические элементы, которые, в свою очередь, вызывают реакцию химического раздражения и формирование осси-

фиката по краю имплантата, что способствует остеointegrации биоактивной керамики.

Для стабильных или биоинертных керамик данный механизм репаративной регенерации не работает, поэтому поднимается вопрос о модификации поверхностей биоинертных керамик с целью улучшения процесса остеointegrации керамического имплантата с окружающей костной тканью.

Способы модификации включают в себя модификацию поверхности различными способами: изменение рельефа поверхности и пористости в предполагаемой зоне контакта с костной тканью, напыление биоактивными компонентами (ГАП, полимера и др.).

Стимулирующую активность при репаративном остеогенезе может оказать нанесение на биоинертный керамический имплантат клеточных элементов, обладающих пролиферативной активностью в сторону формирования костной ткани, например ауто-, аллогенных мезенхимальных стволовых клеток или белков, стимулирующих детерминированные остеогенные продромальные клетки костного ложа к дифференцировке в остеогенном направлении и усилении остеointegrации.

Еще одним способом модификации керамики является создание на ее основе композиционных материалов с новыми свойствами. Количество существующих на сегодняшний день подобных материалов невелико, в качестве основного компонента в них используется биоактивная керамика. Примерами композиционных костно-керамических материалов могут быть следующие материалы для замещения дефектов костной ткани:

- «Allomatrix» (США) – комбинация сульфата кальция, деминерализованного костного матрикса и костных чипсов-доноров в виде сферических элементов до 10 мм в диаметре; обладает остеокондуктивными и за счет включения в состав деминерализованного костного матрикса остеоиндуктивными свойствами;

– «Остеопатит» (Украина) – на основе минеральных гранул костей животного происхождения и биостекла в виде губчатых цилиндрических блоков и в виде геля; обладает остеокондуктивностью и биоактивностью за счет включения в состав минерального компонента ксенокости.

Модификация поверхности циркониевой керамики с помощью биоактивного напыления (ГАП и ТКФ) – то же одно из направлений развития материаловедения.

Однако работ, в которых бы для модификации поверхностей биоинертных керамик использовался ГАП биологического происхождения, мы не встречали.

Заключение

Данное направление является одним из перспективных в области мате-

риаловедения, поскольку ГАП биологического происхождения получают из аллогенной костной ткани, то есть ткани того биологического вида живых существ, для лечения которого разрабатываются новые виды имплантатов. Аллогенная костная ткань по своей микроархитектонике соответствует костной ткани человека в норме. Для исключения иммунных реакций аллокость подвергается предварительной технологической обработке, а именно измельчению и депротенинизации, заключающейся в экстрагировании органической составляющей костной ткани. Структура и микроэлементный состав депротенинизированной аллокости присущи костной ткани человека. Использование ГАП из аллокости в качестве покрытия может придать поверхностьную биоактивность той части имплантата из биоинертной керамики, которая непосредственно контактирует

с костной тканью, что будет способствовать остеоинтеграции фиксируемой части имплантата и его прочной фиксации.

Несмотря на значительный успех в способах приготовления различных видов керамических и костно-керамических имплантатов и использования их в травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии, костной онкологии и других областях, связанных с потребностью в костной пластике, предлагаются более совершенные способы изготовления композиционных костно-керамических имплантатов или их модификаций, направленные на усиление остеоинтеграции, стимуляцию детерминированных остеогенных продромальных клеток костного ложа и, как следствие, усиление остеогенеза.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке ГК № 14.512.11.0007.

Литература

- Алексеева И.С., Волков А.В., Кулаков А.А. и др. Клинико-экспериментальное обоснование использования комбинированного клеточного трансплантата на основе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани у пациентов с выраженным дефицитом костной ткани челюстей // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012. Т. 7, № 1. С. 97–105.
- Аргамонова О.В., Альмяшева О.В., Митгова И.Я. и др. Спекание нанопорошков и свойства керамики в системе $ZrO_2-In_2O_3$ // Перспективные материалы. 2009. № 1. С. 91–94.
- Баринов С.М. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины // Успехи химии. 2010. Т. 79, № 1. С. 15–32.
- Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З. и др. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практики кальцийфосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2006. № 4. С. 327–332.
- Большой Российский энциклопедический словарь. М., 2003.
- Бухарова Т.Б., Фатхудинов Т.Х., Голдштейн Д.В. и др. Тканеинженерная конструкция на основе пористых керамических 3D-носителей и мультипотентных стромальных клеток для восстановления дефектов костной ткани // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2009. № 1. С. 38–47.
- Герман Дж., Либовиц Г. Механика разрушения кости: Т. 7 // Разрушение. М., 1976. С. 392–463.
- Гнеденков С.В., Шаркеев Ю.П., Синябрюхов С.Л. и др. Формирование и свойства биоактивных покрытий на титане // Перспективные материалы. 2011. № 2. С. 49–59.
- Гордеев Ю.И., Абгарян А.К., Зеер Г.М. Конструирование и исследование твердосплавных и керамических композитов, модифицированных наночастицами // Перспективные материалы. 2012. № 5. С. 76–87.
- Дорожкин С.В., Агатопоулус С. Биоматериалы: обзор рынка // Химия и жизнь – XXI век. 2002. № 2. С. 8–10.
- Дубок В.А., Проценко В.В., Шинкарук А.В. и др. Новое поколение биоактивных керамик – особенности свойств и клинические результаты // Ортопед, травматол. и протезир. 2008. № 3. С. 91–95.
- Калатур Е.С., Буякова С.П., Кульков С.Н. Деформационное поведение пористых керамик, получаемых из высокодисперсных порошков // Фундаментальные проблемы современного материаловедения. 2011. Т. 8, № 4. С. 95–98.
- Карбань О.В., Хазанов Е.Н., Хасанов О.Л. и др. Наследственность и модификация наноструктурной керамики ZrO_2 в процессе изготовления // Перспективные материалы. 2010. № 6. С. 76–85.
- Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства // Хирургия позвоночника. 2012. № 3. С. 72–83.
- Кирилова И.А., Фомичев Н.Г., Подорожная В.Т. и др. Новые виды материалов для костной пластики в свете современных представлений о костных трансплантатах // Хирургия позвоночника. 2007. № 2. С. 66–70.
- Колмаков А.Г., Баринов С.М., Алымов М.И. Основа технологий и применение наноматериалов. М., 2012.
- Корж Н.А., Кладченко Л.А., Малышкина С.В. и др. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеоинтеграции в реконструкции кости // Ортопед, травматол. и протезир. 2005. № 4. С. 118–127.
- Крысин А.П. Толковый словарь иноязычных слов. М., 2007.
- Кульков С.Н., Буякова С.П. Фазовый состав и особенности формирования структуры на основе

- стабилизированного диоксида циркония // Российские нанотехнологии. 2007. Т. 2, № 1–2. С. 119–132.
20. **Ланина С.Я., Сулова В.Ю., Бенаев Н.Е. и др.** Оценка химического фактора риска применения сверхмолекулярного полиэтилена и гидроксиапатита в эндопротезировании // Перспективные материалы. 2011. № 2. С. 42–48.
 21. **Лотков А.И., Псахье С.Г., Мейснер Л.Л. и др.** Влияние химического состава и шероховатости поверхности никелида титана на пролиферативные свойства мезенхимальных стволовых клеток // Перспективные материалы. 2011. № 4. С. 42–53.
 22. **Михайлина Н.А., Подорова Л.И., Румянцев М.Н. и др.** Керамика на основе тетрагонального диоксида циркония для реставрационной стоматологии // Перспективные материалы. 2010. № 3. С. 44–48.
 23. **Слюсарь А.А., Слюсарь О.А., Здоренко Н.М.** Комплексные разжижающие добавки, снижающие теплопроводность керамических изделий // Перспективные материалы. 2012. № 6. С. 84–86.
 24. **Слюсарь А.А., Слюсарь О.А., Здоренко Н.М.** Комплексные разжижающие добавки для керамических шликеров // Стекло и керамика. 2009. № 8. С. 29–30.
 25. **Смирнов В.В., Баринов С.М., Шворнева Л.И. и др.** Низкотемпературная карбонаткальциевая керамика // Перспективные материалы. 2009. № 2. С. 45–50.
 26. **Татаренко-Козмина Т.Ю., Денисов-Никольский Ю.И., Воложин А.И. и др.** Влияние гидроксиапатита в составе биостабильных композитов на заселение и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2007. № 2. С. 83–87.
 27. **Хахалкин В.В., Кульков С.Н.** Влияние температуры горячего прессования на фазовый состав и параметры кристаллической структуры высокодисперсной порошковой системы ZrO_2 – MgO // Перспективные материалы. 2010. № 2. С. 98–102.
 28. **Хлусов И.А., Хлусова М.Ю., Зайцев К.В. и др.** Пилотное исследование in vitro параметров искусственной ниши для остеогенной дифференцировки пула стромальных стволовых клеток человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2010. № 4. С. 216–224.
 29. **Чиссов В.И., Свиридова И.К., Сергеева Н.С. и др.** Исследование in vitro матричных качеств поверхности отечественных пористых гранулированных кальцийфосфатных керамических материалов // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2008. № 2. С. 68–72.
 30. **Шахпазян Н.К., Астрелина Т.А., Яковлева М.В.** Мезенхимальные стволовые клетки из различных тканей человека: биологические свойства, оценка качества и безопасности для клинического применения // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012. Т. 7, № 1. С. 23–33.
 31. **Эппле М.** Биоматериалы и биоминерализация. Томск, 2007.
 32. **Ямскова В.П., Краснов М.С., Ямсков И.А.** К вопросу о механизмах, лежащих в основе процессов восстановления и репарации в тканях // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2010. № 1. С. 32–35.
 33. **Bayazit V, Bayazit M, Bayazit E.** Evaluation of bio-ceramic materials in biology and medicine. Digest J Nanomater Biostruct. 2010;7:211–222.
 34. **Burdick JA, Mauck RL, eds.** Biomaterials for Tissue Engineering Applications. A Review of the Past and Future Trends. Springer-Verlag, N. Y., 2011.
 35. **Chen Q, Zhu C, Thouas GA.** Progress and challenges in biomaterials used for bone tissue engineering: bio-active glasses and elastomeric composites. Progress in Biomaterials. 2012;1:2.
 36. **De Aza PN, De Aza AH, De Aza S.** Crystalline bio-ceramic materials. Bol Soc Esp Ceram Vidr. 2005;44: 135–145.
 37. **De Long WG, Einhorn TA, Koval K, et al.** Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis. J Bone Joint Surg Am. 2007;89:649–658.
 38. **El-Adl G, Mostafa MF, Enan A, et al.** Biphasic ceramic bone substitute mixed with autogenous bone marrow in the treatment of cavitary benign bone lesions. Acta Orthop Belg. 2009;75:110–118.
 39. **Nandi SK, Roy S, Mukherjee P, et al.** Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: a review. Indian J Med Res. 2010;132:15–30.
 40. **Rauschmann MA, Wichelhaus TA, Stirnal V, et al.** Nanocrystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as biodegradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections. Biomaterials. 2005;26:2677–2684.
 41. **Thitiset T, Damrongsakkul S, Bunaprasert T, et al.** Development of collagen/demineralized bone powder scaffolds and periosteum-derived cells for bone tissue engineering application. Int J Mol Sci. 2013;14:2056–2071.
 42. Kirilova IA, Sadovoy MA, Podorozhnaya VT. [Comparative characteristics of materials for bone grafting: composition and properties]. Hir Pozvonoc. 2012;(3): 72–83. In Russian.
 43. Kirilova IA, Fomichev NG, Podorozhnaya VT, et al. [New materials for bone grafting in view of current concepts]. Hir Pozvonoc. 2007;(2):66–70. In Russian.
 44. Barinov SM. [Calcium phosphate-based ceramic and composite materials for medicine]. Russian Chemical Reviews. 2010;79(1):15–32. In Russian.
 45. Berchenko GN, Kesyan GA, Urazgil'deev RZ, et al. [Comparative experimental-morphologic study of the influence of calcium-phosphate materials on reparative osteogenesis activation in traumatology and orthopaedics]. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskih Nauk. 2006;(4):327–332. In Russian.
 46. [Great Russian Encyclopedia]. Moscow, 2003. In Russian.
 47. Bukharova TB, Fatkhudinov TKh, Goldshtein DV, et al. [Tissue engineering construction from 3D porous ceramic carriers and multipotent stromal cells for the repair of bone tissue defects]. Bull Exp Biol Med. 2009; 147:147–155.
 48. German J, Liebowitz H. [Mechanics of destruction of the bone tissue]. In: Razrushenie. Moscow, 1976: 392–463. In Russian.
 49. Gnedenkov SV, Sharkeev YuP, Sinebryukhov SL, et al. [Formation and properties of bioactive coatings on titanium]. Perspektivnyye Materialy. 2011;(2):49–59. In Russian.
 50. Gordeev Yul, Abkaryan AK, Zeer GM. [Design and investigation of hard metals and ceramics composites modified by nano-particles]. Perspektivnyye Materialy. 2012;(5):76–87. In Russian.
 51. Dorozhkin SV, Agatopoulous S. [Biomaterials: market review]. Himiya i zhizn' – XXI vek. 2002;(2):8–10. In Russian.
 52. Dubok VA, Protchenko VV, Shinkaruk AV, et al. Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics. 2008;(3): 91–95. In Russian.
 53. Kalatur ES, Buyakova SP, Kul'kov SN. [Deformation behavior of porous ceramics obtained from highly dispersed powders]. Fundamental'nye problemy sovremennogo materialovedeniya. 2011;8(4):95–98. In Russian.
 54. Karban OV, Khazanov EN, Khasanov OL, et al. [Hereditiy and modification of nanostructured ZrO_2 ceramics during obtaining]. Perspektivnyye Materialy. 2010;(6): 76–85. In Russian.
 55. Kirilova IA, Sadovoy MA, Podorozhnaya VT. [Comparative characteristics of materials for bone grafting: composition and properties]. Hir Pozvonoc. 2012;(3): 72–83. In Russian.
 56. Kirilova IA, Fomichev NG, Podorozhnaya VT, et al. [New materials for bone grafting in view of current concepts]. Hir Pozvonoc. 2007;(2):66–70. In Russian.

References

1. Alekseeva IS, Volkov AV, Kulakov AA, et al. [Clinical study of the efficacy of combined cell transplant on the basis of multipotent mesenchymal stromal adipose-tissue-derived cells in patients with significant deficit of maxillary bone tissue]. Cell Transplantation and Tissue Engineering. 2012;7(1):97–105. In Russian.
2. Artamonova OV, Al'myasheva OV, Mittova IYa, et al. [Sintering of nanopowders and properties of ceram-

16. Kolmakov AG, Barinov SM, Alymov MI. [Fundamentals of Technologies and Application of Nanomaterials]. Moscow, 2012. In Russian.
17. Korzh NA, Kladchenko LA, Malyshkina SV, et al. [Implant materials and osteogenesis. Role of biological fixation and osseointegration in bone reconstruction]. Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics. 2005;(4):118–127. In Russian.
18. Krysin AP. [Explanatory Dictionary of Foreign Words]. Moscow, 2007. In Russian.
19. Kulkov SN, Buyakova SP. [Phase composition and peculiarities of structure formation on the basis of stabilized zirconia]. Rossiyskie nanotehnologii. 2007; 2(1–2):119–132. In Russian.
20. Lanina SY, Suslova VY, Benyaev NE, et al. [Evaluation of chemical risk factors under use of ultrahigh molecular polyethylene and hydroxyapatite in prostheses]. Perspektivnye Materialy. 2011;(2):42–48. In Russian.
21. Lotkov AI, Psakhie SG, Meisner LL, et al. [Effect of chemical composition and surface roughness of TiNi on proliferation properties of mesenchymal stem cells]. Perspektivnye Materialy. 2011;(4):42–53. In Russian.
22. Mikhailina NA, Podzorova LI, Rumyantseva MN, et al. [Ceramics on tetragonal zirconium dioxide base for dental restoration]. Perspektivnye Materialy. 2010;(3):44–48. In Russian.
23. Slyusar AA, Slyusar OA, Zdorenko NM. [Complex diluting additives reducing heat conductivity of ceramic products]. Perspektivnye Materialy. 2012;(6):84–86. In Russian.
24. Slyusar AA, Slyusar OA, Zdorenko NM. [Complex thinning additions for ceramic slips]. Steklo i keramika. 2009;(8):29–30. In Russian.
25. Smirnov VV, Barinov SM, Fomin AS, et al. [Low-temperature calcium carbonate ceramics]. Perspektivnye Materialy. 2009;(2):45–50. In Russian.
26. Tatarenko-Kozmina TY, Denisov-Nikol'ski YI, Volozhin AI, et al. [Effect of hydroxyapatite as a component of biostable composites on population and proliferation of mesenchymal stem cells]. Bull Exp Biol Med. 2007;143:519–523.
27. Khakhalkin VV, Kulkov SN. [Effect of hot pressing temperature on phase composition and crystal structure parameters of high-dispersed ZrO₂-MgO powder system]. Perspektivnye Materialy. 2010;(2):98–102. In Russian.
28. Khlusov IA, Khlusova MY, Zaitsev KV, et al. [Pilot in vitro study of the parameters of artificial niche for osteogenic differentiation of human stromal stem cell pool]. Bull Exp Biol Med. 2011;150:535–542.
29. Chissov VI, Sviridova IK, Sergeeva NS, et al. [In vitro study of matrix surface properties of porous granulated calcium phosphate ceramic materials made in Russia]. Bull Exp Biol Med. 2008;145:499–503.
30. Shakhpazian NK, Astrelina TA, Yakovleva MV. [Mesenchymal stem cells from various human tissues: biological properties, assessment of quality and safety for clinical use]. Cell Transplantation and Tissue Engineering. 2012;7(1):23–33. In Russian.
31. Eppele M. [Biomaterials and Biomineralization]. Tomsk, 2007. In Russian.
32. Yamskova VP, Krasnov MS, Yamskov IA. [On mechanisms underlying regeneration and reparation processes in tissues]. Bull Exp Biol Med. 2010;149:140–143. In Russian.
33. Bayazit V, Bayazit M, Bayazit E. Evaluation of bioceramic materials in biology and medicine. Digest J Nanomater Biostruct. 2010;7:211–222.
34. Burdick JA, Mauck RL, eds. Biomaterials for Tissue Engineering Applications. A Review of the Past and Future Trends. Springer-Verlag, N. Y., 2011.
35. Chen Q, Zhu C, Thouas GA. Progress and challenges in biomaterials used for bone tissue engineering: bioactive glasses and elastomeric composites. Progress in Biomaterials. 2012;1:2.
36. De Aza PN, De Aza AH, De Aza S. Crystalline bioceramic materials. Bol Soc Esp Ceram Vidr. 2005;44:135–145.
37. De Long WG, Einhorn TA, Koval K, et al. Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis. J Bone Joint Surg Am. 2007;89:649–658.
38. El-Adl G, Mostafa MF, Enan A, et al. Biphasic ceramic bone substitute mixed with autogenous bone marrow in the treatment of cavitary benign bone lesions. Acta Orthop Belg. 2009;75:110–118.
39. Nandi SK, Roy S, Mukherjee P, et al. Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: a review. Indian J Med Res. 2010;132:15–30.
40. Rauschmann MA, Wichelhaus TA, Stiral V, et al. Nanocrystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as biodegradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections. Biomaterials. 2005;26:2677–2684.
41. Thitiset T, Damrongsakkul S, Bunaprasert T, et al. Development of collagen/demineralized bone powder scaffolds and periosteum-derived cells for bone tissue engineering application. Int J Mol Sci. 2013;14:2056–2071.

Адрес для переписки:

Кирилова Ирина Анатольевна
630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17,
НИИТО,
IKirilova@niito.ru

Статья поступила в редакцию 30.07.2013

Ирина Анатольевна Кирилова, д-р мед. наук; Михаил Анатольевич Садовой, д-р мед. наук, проф.; Валентина Тимофеевна Подорожная, канд. мед. наук, Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна; Светлана Петровна Бужкова, д-р техн. наук; Сергей Николаевич Кульков, д-р физ.-мат. наук, Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск.

Irina Anatolyevna Kirilova, MD, DMSc; Mikhail Anatolyevich Sadovoy, MD, DMSc, Prof.; Valentina Timofeyevna Podorozhnaya, MD, PhD, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsviyana; Svetlana Petrovna Buyakova, DSc in Technics; Sergey Nikolayevich Kulkov, DSc in Physics/Mathematics, Institute of Strength Physics and Materials Science, SB RAS, Tomsk.