

Д.Н. ГРИЩЕНКО, М.А. МЕДКОВ

Получение кальций-фосфатных материалов для замещения и регенерации костной ткани

Статья посвящена получению и изучению биоактивных свойств материалов, которые могут быть использованы в медицине для замены поврежденных участков костной ткани. В работе представлен метод получения биоактивного стекла Bioglass 45S5 пиролизом органических растворов, а также способы его допирования соединениями висмута, вольфрама, тантала и бора для придания материалу дополнительных свойств: рентгеноконтрастных, антимикробных. Метод позволяет получать биоактивные стекла как в форме порошковых материалов, так и в виде покрытий на различных пористых носителях. Предложен способ получения пористой керамики на основе диоксида циркония, биосовместимой с живыми тканями за счет введения в объем керамики фосфатов кальция. Способ позволяет изготавливать индивидуальные импланты с заданными характеристиками. Доказана биоактивность материалов in vitro.

Ключевые слова: биостекло, стеклокерамика, биоактивные материалы, пиролиз органических растворов.

Obtaining calcium-phosphate materials for replacement and regeneration of bone tissue.
D.N. GRISHCHENKO, M.A. MEDKOV (Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok).

The article is devoted to obtaining and studying the bioactive properties of materials that can be used in medicine to replace damaged areas of bone tissue. The paper presents a method for producing bioactive glass "Bioglass 45S5" by pyrolysis of organic solutions, as well as methods for doping it with compounds of bismuth, tungsten, tantalum and boron to impart X-ray contrast and antimicrobial properties to the material. The method makes it possible to obtain bioactive glasses both in the form of powder materials and in the form of coatings on various porous carriers. A method for producing porous ceramics based on zirconium dioxide biocompatible with living tissues by introducing calcium phosphates into the volume of ceramics is proposed. The method allows manufacturing individual implants with specified characteristics. The bioactivity of materials has been proven in vitro.

Key words: bioglass, glass ceramics, bioactive materials, pyrolysis of organic solutions.

Материалы, участвующие в регенерации костной ткани, имеют множество потенциальных клинических применений: от лечения плохо срастающихся переломов до фиксации эндопротезов за счет врастания собственной костной ткани пациента в пористую поверхность импланта. В последние десятилетия разработка, изготовление и модификация биоматериалов, обладающих желаемыми свойствами, оставались в центре внимания.

В качестве материалов, способных стимулировать процесс восстановления костного дефекта, применяют кальций-фосфатные биосовместимые материалы. Они близки по составу к естественной костной ткани, поэтому не вызывают негативных аллергических реакций, не обладают канцерогенным и мутагенным свойствами и хорошо интегрируются в процесс образования кости. Такие материалы могут быть представлены биостеклами,

*ГРИЩЕНКО Дина Николаевна – кандидат химических наук, научный сотрудник, МЕДКОВ Михаил Азарьевич – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией (Институт химии ДВО РАН, Владивосток). *E-mail: grishchenko@ich.dvo.ru

биокерамикой, стеклокерамикой и композитами [1, 4, 15]. Биостекло занимает особое место среди этих материалов [12]. Механизмы, позволяющие применять такие стекла в тканевой инженерии, исследовались Ларри Хенчем [13]. Известное биостекло Bioglass 45S5 обладает хорошей остеопрободимостью, биологической активностью и является биодegradируемым. Допирование биостекла производят с целью придания материалу дополнительных свойств.

Контролировать процесс восстановления костной ткани можно за счет введения в стекло рентгеноконтрастных веществ (РКВ). В качестве РКВ в сочетании с биоактивными фосфатами кальция в составе стекол перспективны соединения вольфрама, висмута и тантала. Соединения висмута входят в состав обеззараживающих, подсушивающих, вяжущих и антисептических препаратов [23]. Применение в медицине соединений тантала обусловлено их совместимостью с живой тканью: они не окисляются в организме и не вызывают раздражения. Известно, что оксид вольфрама не обладает канцерогенными, тератогенными или метаболическими свойствами по отношению к животным и человеку [16]. Считается, что оксид вольфрама обладает антимикробными свойствами благодаря своей высокой фотокаталитической активности.

В ряде исследований доказано, что биоактивные стекла, легированные бором, имеют более высокую биологическую активность и биосовместимость по сравнению с традиционным биостеклом, а также обладают антибактериальными свойствами [11, 21]. Роль бора в организме человека определяется его участием в обмене жиров, углеводов, гормонов и витаминов, он вовлечен в метаболизм костных тканей и принимает активное участие в их формировании [18, 20, 22, 24].

Керамика на основе диоксида циркония является предпочтительным материалом для заместительной терапии костной ткани благодаря ее уникальным свойствам. Инертность к биологической среде и высокие прочностные характеристики позволяют успешно использовать этот материал для изготовления конструкций, имплантируемых в организм [10]. Диоксид циркония обладает наилучшим сочетанием механической прочности, трещиностойкости и биосовместимости. Однако свойства такой керамики могут быть улучшены, например, модификацией поверхности либо комбинацией с другой биоактивной керамикой или стеклом для придания биоинертной керамике биоактивных свойств.

Цель данной статьи – представить современные разработки по биоактивным композиционным материалам для костной инженерии, в которых в качестве биоактивной фазы используются кальций-фосфатные соединения.

Материалы и методы

Для получения биостекла 45S5 использовали раствор, содержащий тетраэтоксисилан, трибутилфосфат, олеат натрия и олеат кальция в смеси растворителей скипидара и бензола. Для придания материалу рентгеноконтрастных свойств применяли экстракты висмута, вольфрама, тантала. Висмут экстрагировали из сульфато-хлоридных растворов 10%-м бензольным раствором три-*n*-октиламина (ТОА) [8]. Вольфрам и тантал экстрагировали соответственно из хлоридных [7] и сульфатно-оксалатных [8] растворов 20%-м бензольным раствором ТОА.

После смешивания всех компонентов в необходимых пропорциях выполняли отгонку растворителя при температуре 150–200 °С. Полученную массу (прекурсор) переносили в тигель, подвергали пиролизу, нагревая в муфельной печи до 1300 °С со скоростью 7°/мин, и выдерживали при этой температуре 20 мин. Этим способом получены стекла, содержащие в своем составе до 4 масс.% Ta₂O₅, до 10 масс.% Bi₂O₃, до 15 масс.% WO₃.

Пиролизом органических растворов создано борсодержащее биоактивное стекло [2]. Методом жидкостно-твердофазной экстракции приготовлен высококонцентрированный органический раствор бора для допирования биостекла. Борную кислоту растворяли

при температуре 180 °С в смеси три-н-октиламина и 1-октанола (Ос) в соотношении ТОА : Ос = 1 : 1. Получены биоактивные стекла состава Bioglass 45S5, легированные 5, 15, 25 и 60 масс.% бора.

Композиционная керамика из диоксида циркония и фосфатов кальция произведена методом холодного одноосного прессования. Образцы керамики изготавливали из диоксида циркония, лабораторного стекла марки ХС-2 № 29, оксида магния, кальций-фосфатных соединений (КФС). Смесь истирали на вибромельнице, размер 90 % частиц составил менее 50 мкм. К полученной смеси добавляли порообразователь, который при обжиге образует КФС. В качестве порообразователя выступала смесь аммония фосфорнокислого двухзамещенного с карбонатом кальция. Соотношение компонентов смеси выбрано таким образом, чтобы $Ca/P = 1,667$. Состав шихты, %: $ZrO_2 - 70$; КФС – 15; стекло лабораторное – 10; $MgO - 5$. Образцы прессовали под давлением 100, 50, 20 и 10 МПа на универсальной испытательной машине SHIMADZU AUTOGRAPH AG-X plus. Полученные «таблетки» прокаливали в муфельной печи до температуры 1300 °С со скоростью нагрева 8°/мин. Изготовлены образцы диаметром 1 см и толщиной 0,4 см. Предел прочности образцов при сжатии определяли на вышеуказанной универсальной испытательной машине.

Биоактивность материалов *in vitro* оценивалась с помощью модельной среды – SBF-раствора. Процедура приготовления SBF-раствора аналогична методу, предложенному в работе [14]. Модельный раствор был получен растворением в дистиллированной воде необходимых реагентов и доведен раствором HCl до pH 7,4 при температуре 37 °С. Образцы выдерживались в растворе в течение 14 или 20 сут в термостате Binder BD 115 при температуре 37 °С. Раствор обновляли каждые 48 ч.

Дифрактограммы образцов снимали на дифрактометре D8 ADVANCE в CuK_{α} -излучении с графитовым монохроматором. Состав контролировали методом рентгенофазового анализа с использованием программы поиска EVA по базе порошковых данных PDF-2. Для исследования качественного и количественного элементарного состава, а также морфологии образцов использовали метод растровой электронной микроскопии (РЭМ). РЭМ-изображения образцов и энергодисперсионные спектры получали на электронном сканирующем микроскопе Hitachi S5500.

Обсуждение результатов

Для получения биостекла чаще используют золь-гель методы, но процесс приготовления золя из исходных реагентов достаточно длителен, до 5 дней [17]. Получение биостекла пиролизом органических растворов – это простой метод, занимающий несколько часов, не требующий дорогостоящего оборудования. Возможность формирования покрытий дает методу дополнительные преимущества.

Микрофотография биостекла, полученного пиролизом органических растворов, представлена на рис. 1, а. После погружения в SBF-раствор на 20 сут поверхность стекла изменилась (рис. 1, б). Образовалось покрытие в виде растрескавшейся плотной корки. Результаты ЭДС показывают, что в составе поверхностного слоя стали преобладать фосфор и кальций (рис. 2), что подтверждает осаждение на поверхности слоя апатита, участвующего впоследствии в формировании костной ткани пациента. В результате тестов, проведенных *in vitro* с помощью SBF-раствора, установлено, что полученное стекло обладает биоактивностью.

Биостекла по своим механическим свойствам уступают костной ткани. Для костного эндопротезирования чаще используют прочную пористую биоинертную керамику, пропитанную шихтой, содержащей биоактивные компоненты. Керамику обжигают для получения биоактивного кальций-фосфатного слоя, что должно способствовать остеоинтеграции, которая заключается в возникновении анатомической связи между костью и поверхностью импланта. Наши органические растворы после нанесения на керамику и

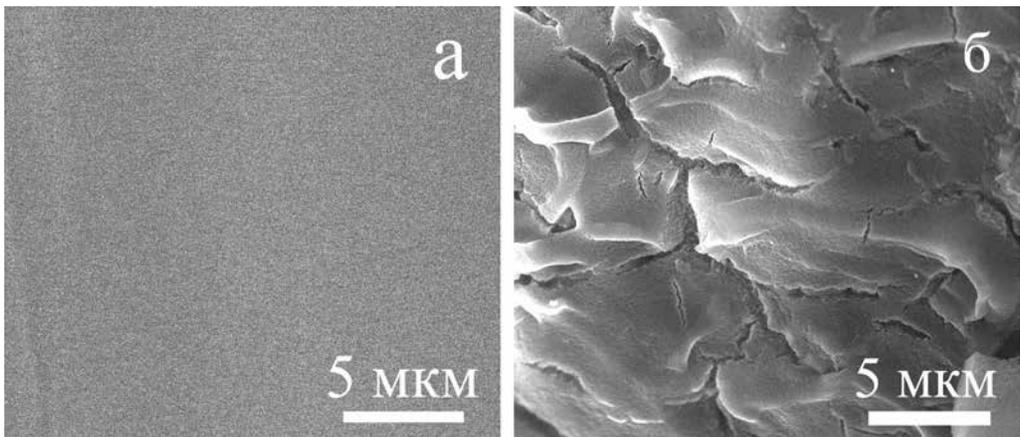


Рис. 1. Микрофотографии стекла Bioglass 45S5 до (а) и после (б) его пребывания в SBF-растворе

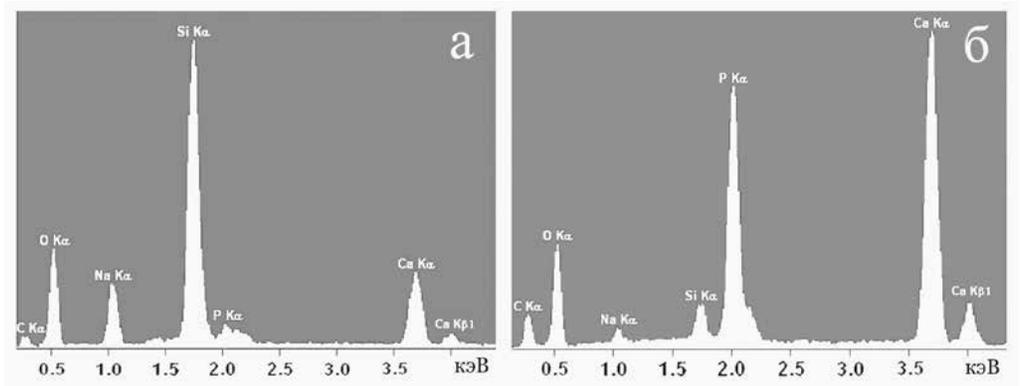


Рис. 2. Энергодисперсионные спектры стекла Bioglass 45S5 до (а) и после (б) его пребывания в SBF-растворе

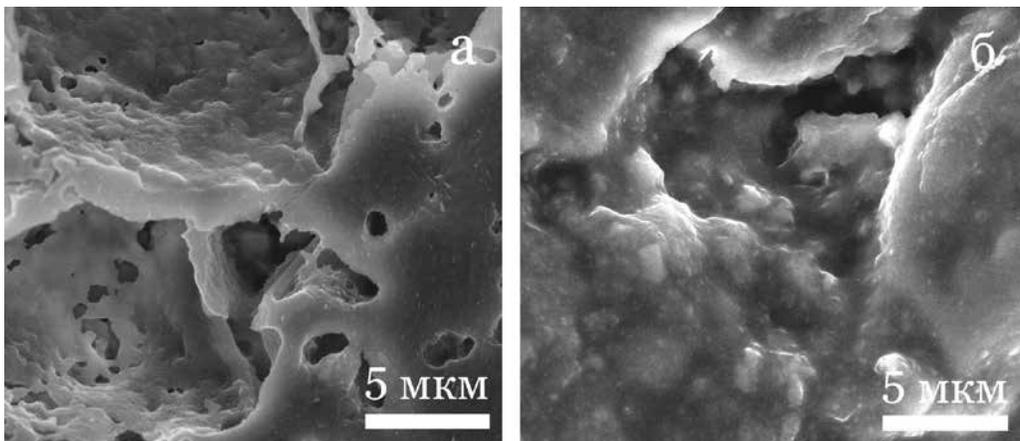


Рис. 3. Микрофотография образца из γ -Al₂O₃ без покрытия (а) и с покрытием из биостекла (б)

прокаливания образуют тонкий биоактивный слой стекла на поверхности биоинертного носителя. Возможность формирования биоактивных покрытий на биоинертных подложках продемонстрирована на примере керамики из γ -Al₂O₃. На рис. 3 и 4 приведены микрофотографии и энергодисперсионные спектры исходной керамики и керамики, покрытой биостеклом. Из приведенных рисунков видно, что морфология поверхности исходного

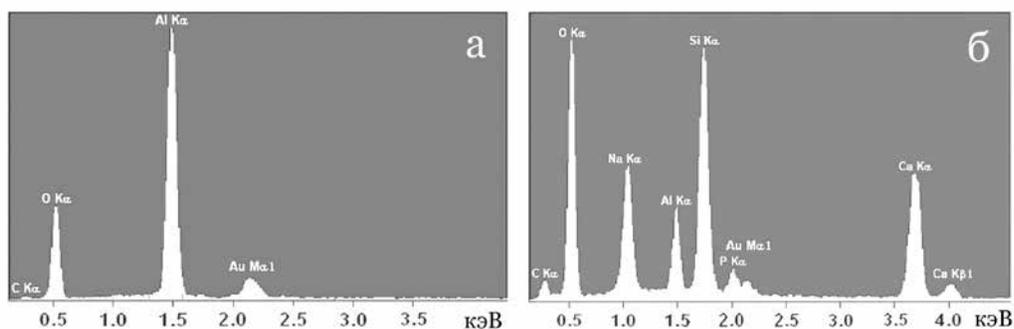


Рис. 4. Энергодисперсионные спектры образца из γ - Al_2O_3 без покрытия (а) и с покрытием из биостекла (б)

образца практически не изменилась. В энергодисперсионном спектре появились линии компонентов стекла, а интенсивность сигнала алюминия значительно снизилась. Таким образом, метод получения биоактивного стекла из органических растворов позволяет наносить покрытия на различные пористые носители [9].

Рентгеноконтрастные свойства материалам придают для контролирования процессов введения имплантов и изучения восстановления костной ткани рентгенологическими методами. Для придания биоактивным стеклам рентгеноконтрастных свойств в их состав вводят соединения тяжелых металлов. В нашем случае удобнее использовать органические растворы этих металлов, полученные экстракционным методом. Таким образом, экстракционно-пиролитическим методом нами изготовлены рентгеноконтрастные стекла, содержащие в качестве РКВ висмут, вольфрам и тантал. Рентгенофазовый анализ показывает, что обжиг прекурсоров при 600–1000 °С приводит к образованию смеси рентгеноаморфной фазы с кристаллическими фазами. При 1300 °С все исследованные образцы, содержащие до 10 масс.% оксидов легирующих элементов, рентгеноаморфны.

Изучены биоактивные свойства рентгеноконтрастных стекол. На рис. 5 представлены микрофотографии легированного стекла после пребывания в SBF-растворе. Покрытия, образовавшиеся на поверхности, неплотные, имеют вид островков разного размера. Энергодисперсионные спектры покрытия соответствуют фосфатам кальция. Стоит отметить, что чем меньше РКВ в образце, тем большую площадь занимает покрытие на его поверхности. У образцов с 7%-м содержанием РКВ покрытие имеет вид отдельных частиц различного диаметра. Образцы с 10%-м содержанием легирующего элемента не имеют кальций-фосфатного покрытия спустя 14 сут пребывания в SBF-растворе. Полученные результаты показывают, что биоактивность образцов снижается с увеличением количества РКВ в составе Bioglass 45S5. Это согласуется с исследованиями [19], где в качестве легирующей добавки выступал оксид висмута. Биоактивность проявлялась у стекол с добавкой Bi_2O_3 менее 8 масс.%.

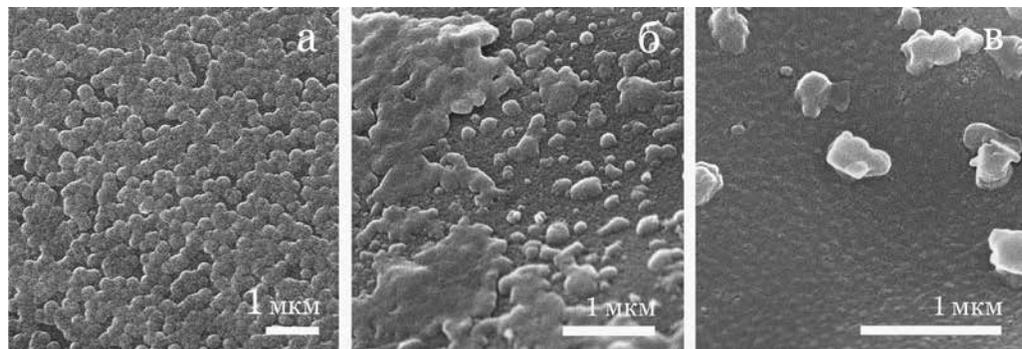


Рис. 5. Микрофотографии стекла, содержащего 3,0 (а), 5,0 (б) и 7,0 масс.% WO_3 (в), после пребывания в SBF-растворе

В работе [3] установлен механизм подавления биологической активности стекла с увеличением содержания оксида тантала в общей массе образца. Основной причиной подавления биоактивности стекол названо снижение концентрации кальция в стеклофазе за счет образования CaTa_2O_6 . Результатом выведения катионов кальция из сетки стекла в кристаллическую фазу является снижение концентрации кальция при деградации биоматериала. Следствие – в поверхностном слое не происходит пересыщения SBF-раствора катионами кальция, и кальций-фосфатный слой перестает осаждаться на поверхности образца. Рентгенофазовый анализ подтверждает наличие кристаллов CaWO_4 или $\text{BiCa}_4(\text{PO}_4)_3\text{O}$ и $\text{Ca}_2\text{Bi}_8(\text{SiO}_4)_6\text{O}_2$ в стеклах, содержащих более 10 масс.% WO_3 или Bi_2O_3 соответственно. Таким образом, механизм подавления биоактивности вольфрам- и висмутсодержащих стекол можно считать аналогичным механизму подавления биоактивности танталсодержащих стекол.

Костные ткани имеют собственную рентгеноконтрастность. Она изменяется в диапазоне от 350 до 1250 HU (единицы Хаунсфилда) в зависимости от формы, строения, функции и развития костной ткани (классификация С. Mish). Рентгеноконтрастность биостекла 4S5 толщиной 0,5 мм составляет 1100–1200 HU. Рентгеноконтрастность 1%-х висмут-, вольфрам- и танталсодержащих биостекол составляет около 1500 HU, 3%-х – около 3000 HU, 5%-х – около 4300 HU, 10%-х – около 7500 HU. Таким образом, образцы, содержащие в составе до 10 масс.% оксидов вольфрама, тантала и висмута, являются одновременно и рентгеноконтрастными, и биоактивными, а значит могут применяться для восстановительной хирургии как в виде порошковых материалов, так и в виде покрытий на биоинертных носителях.

Пиролизом органических растворов нами получено борсодержащее биоактивное стекло [2]. Для его получения метод жидкостной экстракции не применим, так как бор плохо экстрагируется из водных растворов. Разработанный метод жидкостно-твердофазной экстракции бора позволяет получить высококонцентрированный органический раствор – до 40 масс.% H_3BO_3 в смеси. Это дает возможность варьировать содержание бора в образцах в широком диапазоне.

Пиролиз прекурсора после отгонки растворителя при температуре обжига до 700 °C приводит к образованию смеси рентгеноаморфной фазы с кристаллической $\text{Na}_4\text{Ca}_4(\text{Si}_6\text{O}_{18})$. При температурах 700–1000 °C образуются кристаллические фазы $\text{Na}_4\text{Ca}_4(\text{Si}_6\text{O}_{18})$, Ca_2SiO_4 , $\text{Na}_2\text{CaSiO}_4$. При 1300 °C образец становится рентгеноаморфным. Стекла, содержащие 1–25 % оксида бора, прозрачны (рис. 6, а) и содержат все компоненты: кремний, кислород, натрий, кальций, фосфор и бор. В энергодисперсионном спектре бор дает очень слабый сигнал, поэтому он практически сливается с фоновым (рис. 6, б).

Обжиг прекурсора, содержащего более 25 масс.% B_2O_3 , позволяет выявить на дифрактограммах фазы фосфатов кальция. Исследования показывают, что при обжиге прекурсора при 500–700 °C образуется фаза гидроксиапатита. При температуре обжига 1000–1300 °C

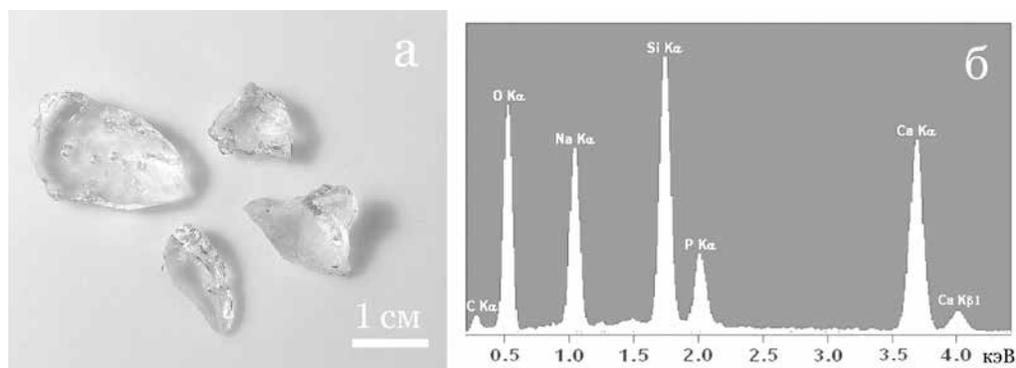


Рис. 6. Фотография (а) и энергодисперсионный спектр (б) биостекла, содержащего 15 масс.% B_2O_3

формируется фаза оксиапатита. Впоследствии при взаимодействии со средой организма оксиапатит вновь переходит в гидроксиапатит, который является основной минеральной составляющей костной ткани и активно участвует в восстановлении костной ткани пациента.

Для исследования антимикробной активности борсодержащих стекол использовался мультирезистентный бактериальный штамм *Pseudomonas aeruginosa*. Установлено, что состав образца влияет на формирование бактериальной биопленки. Данные сканирующей микроскопии свидетельствуют о значительном уменьшении биомассы и сокращении общего объема клеток в биопленках *P. aeruginosa* с увеличением процентного содержания V_2O_3 в образцах (рис. 7).

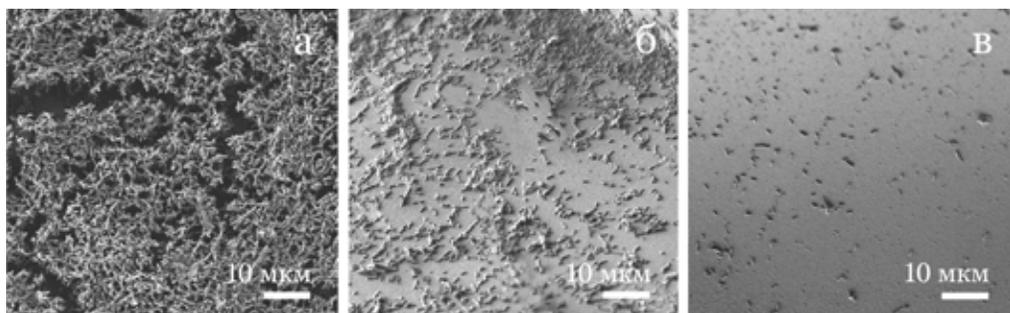


Рис. 7. Антимикробная активность борсодержащих биостекол: 0 (а), 5,0 (б) и 15,0 масс.% V_2O_3 (в)

Можно сделать вывод, что V_2O_3 в составе биостекла обладает антибактериальными и антибиопленочными свойствами. Биостекло, легированное V_2O_3 , деградируя, может медленно высвобождать ионы бора и служить материалом для восстановления костных тканей. Оксид бора можно рассматривать как эффективный компонент биоактивных стекол для профилактики и лечения связанных с биопленками инфекций протезов костей и суставов.

Разработан метод получения пористой керамики на основе диоксида циркония, биосовместимой с живыми тканями за счет введения в объем керамики фосфатов кальция. Отличительной чертой этого исследования является то, что биоактивное покрытие формируется непосредственно в процессе изготовления керамики и исключает дополнительные стадии подготовки поверхности материала и нанесения биоактивного покрытия.

В качестве добавки, формирующей в процессе обжига биорезорбируемую фазу, выбрана смесь компонентов: карбонат кальция и гидрофосфат аммония. Смесь служит порообразователем, и в процессе получения керамики фосфаты кальция формируются внутри пор. Были исследованы соотношения $Ca/P = 1$, $Ca/P = 1,33$ и $Ca/P = 1,667$. По данным рентгенофазового анализа, при выгорании смеси с $Ca/P = 1$ образуются фосфаты кальция состава $Ca_2P_2O_7$ и $Ca_3(PO_4)_2$. В результате выгорания смеси с $Ca/P = 1,33$ возникает $Ca_3(PO_4)_2$. При выгорании смеси с $Ca/P = 1,667$ получаются $Ca_3(PO_4)_2$ и $Ca_{10}(PO_4)_6O$. Оксиапатит в среде организма образует гидроксиапатит, участвующий в восстановлении костной ткани. Последнее отношение выбрано нами для дальнейших исследований. Наличие одновременно нескольких фосфатов кальция в продуктах обжига является преимуществом: различные фосфаты кальция имеют разную скорость резорбции в организме и могут обеспечивать пролонгированную доставку ионов кальция и фосфора.

Полученные образцы имеют вид пористой керамики, состоящей из нескольких фаз, различающихся по морфологии и составу¹. Образцы представлены частицами округлой, слегка удлиненной формы, со средними размерами $0,5 \times 2$ мкм, соответствующими ZrO_2 ;

¹ Способ получения пористой биоактивной керамики на основе оксида циркония: пат. РФ 2595703 / М.А. Медков, Д.Н. Грищенко. Заявл. 29.10.2015, опубл. 27.08.2016, Бюл. № 24.

частицами, сосредоточенными в основном в порах керамики, соответствующими фосфатам кальция; стеклофазой, соединяющей эти частицы. Морфология поверхности излома образцов характеризуется наличием как макро-, так и микропор. Пористость материала – важный показатель для успешной имплантации: макропоры импланта участвуют в прорастании сосудов, микропоры – в фиксации остеогенных клеток. Величину и количество пор в полученном материале можно регулировать, изменяя процентное отношение кальций-фосфатной смеси к общей массе образца и качество измельчения его компонентов (рис. 8). Образование слоя нанокристаллического гидроксиапатита на поверхности образца в SBF-растворе свидетельствует о биоактивности полученной стеклокерамики (рис. 9). Биоактивный слой, формирующийся на поверхности импланта при биологических процессах, сможет обеспечить прочную связь искусственного материала с костью и мягкими тканями.

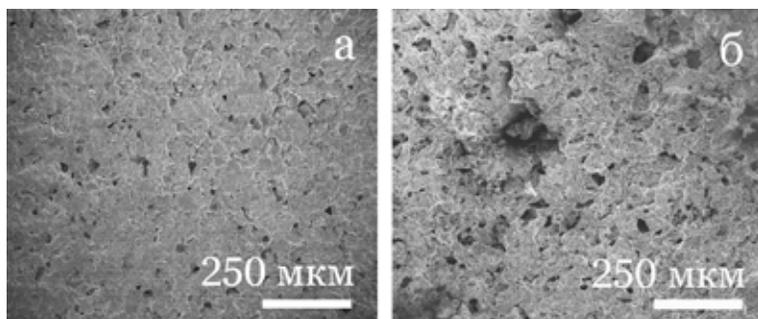


Рис. 8. Морфология поверхности излома образцов с содержанием кальций-фосфатной смеси: 10,0 (а), 20,0 масс.% (б)

Усилие, приложенное при прессовании образца, температура обжига, а также скорость его остывания после обжига – все это оказывает влияние на прочность конечного материала, а также на образующиеся фазы. Для образцов, спрессованных при 10–20 МПа, керамика представлена частицами ZrO_2 сферической формы со средними размерами 1,5 мкм, стеклофазой и частицами, имеющими форму прямоугольной призмы с длиной видимой грани 5–10 мкм и шириной 1–2 мкм, расположенными в основном внутри пор [6]. Морфология поверхности излома образцов характеризуется наличием пор размерами 20–50 мкм [5]. Объем микропор диаметром 0,17–0,3 мкм составляет порядка 0,0009 см³/г. Предел прочности при сжатии образцов, спрессованных при 10 МПа и отожженных при 1150 °С, составляет в среднем 15 МПа, а при 1300 °С – 65 МПа. Прессование при 20 МПа и отжиг при 1300 °С увеличивают среднюю прочность образца до 120 МПа. Прочность образцов, спрессованных при 50 МПа и отожженных при 1300 °С, составляет 400–450 МПа. Образцы, полученные при 100 МПа, имеют предел прочности при сжатии до 600 МПа.

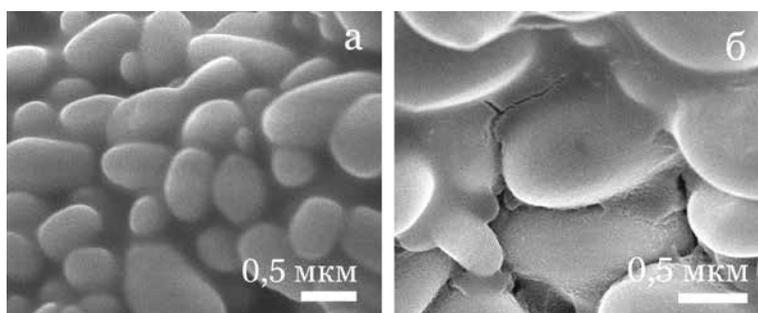


Рис. 9. РЭМ-изображение образца керамики из ZrO_2 до (а) и после (б) пребывания в SBF-растворе

Замещение дефекта костной ткани необходимо проводить имплантом с аналогичными характеристиками. При подборе материала для протезирования должны быть учтены механические свойства костной ткани конкретного пациента, которые обусловлены возрастом, индивидуальными условиями роста организма, участком кости. Согласно данным медицинских исследований, кортикальная костная ткань имеет прочность при сжатии 100–230 МПа, трабекулярная – около 10 МПа. Предложенный метод получения керамики дает возможность варьировать прочность материала и морфологию поверхности в широких пределах, а следовательно, позволяет подобрать пациенту материал, обладающий необходимыми характеристиками.

Заключение

Метод получения рентгеноконтрастных биоактивных стекол пиролизом органических растворов прост и не требует специального оборудования. Он позволяет получать биостекла в виде порошков для различных биоматериалов, а также в виде тонких биоактивных покрытий, создающих на пористых материалах слои, повторяющие форму пор носителя. Метод позволяет допировать стекла различными элементами. Изменяя состав, можно придавать материалам необходимые свойства. Нами получены рентгеноконтрастные и антимицробные биоактивные стекла.

Способ изготовления пористой керамики на основе диоксида циркония методом холодного одноосного прессования позволяет получить прочный биоактивный материал в одну стадию. Биосовместимость с живыми тканями достигается введением в объем керамики фосфатов кальция. Предложенным способом можно изготавливать индивидуальные импланты с заданными характеристиками.

Доказана биоактивность материалов *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов А.С., Карабанова Т.А. Керамика и медицина // Стекло и керамика. 1993. № 9/10. С. 23–25.
2. Грищенко Д.Н., Медков М.А., Папынов Е.К., Слободюк А.Б., Меркулов Е.Б., Скурихина Ю.Е. Синтез биоактивного В-содержащего стекла и стеклокерамических материалов путем пиролиза жидкой органической фазы // Журн. неорган. химии. 2020. Т. 65, № 3. С. 403–412.
3. Грищенко Д.Н., Слободюк А.Б., Курявый В.Г., Медков М.А. Танталсодержащая биоактивная стеклокерамика: механизм подавления биологической активности стекла 45S5 при его легировании Ta_2O_5 // Журн. неорган. химии. 2020. Т. 65, № 10. С. 1408–1415.
4. Мальков М.А., Липочкин С.В., Мосин Ю.М., Пимнева Л.Н. Керамика из гидроксипатита для медицинских целей // Стекло и керамика. 1991. № 7. С. 28–29.
5. Медков М.А., Грищенко Д.Н., Курявый В.Г., Руднев В.С. Биоактивная керамика на основе диоксида циркония // Хим. технология. 2015. № 10. С. 585–590.
6. Медков М.А., Грищенко Д.Н., Недозоров П.М., Курявый В.Г., Руднев В.С. Биоактивная керамика на основе оксидов циркония, алюминия и титана // Стекло и керамика. 2017. № 9. С. 38–42.
7. Медков М.А., Грищенко Д.Н., Курявый В.Г., Слободюк А.Б. Вольфрамсодержащие рентгеноконтрастные биоактивные стекла: получение и свойства // Стекло и керамика. 2018. № 8. С. 40–45.
8. Медков М.А., Грищенко Д.Н., Дмитриева Е.Э., Курявый В.Г. Получение биоактивных стекол методом пиролиза органических растворов // Хим. технология. 2019. Т. 20, № 7. С. 299–304.
9. Медков М.А., Грищенко Д.Н., Руднев В.С., Курявый В.Г., Гордиенко П.С. Формирование стеклокерамических покрытий на биоинертных подложках // Стекло и керамика. 2013. № 11. С. 38–42.
10. Afzal A. Implantable zirconia bioceramics for bone repair and replacement: A chronological review // Mater. Exp. 2014. Vol. 4, N 1. P. 1–12.
11. Balasubramanian P., Buttner T., Miguez P.V., Boccaccini A.R. Boron-containing bioactive glasses in bone and soft tissue engineering // J. Eur. Ceram. Soc. 2018. Vol. 38, N 3. P. 855–869.
12. Chen Q.Z., Thompson I.D., Boccaccini A.R. 45S5 Bioglass-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering // Biomaterials. 2006. Vol. 27. P. 2414–2425.
13. Hench L.L. The story of Bioglass // J. Mater. Sci: Mater Med. 2006. Vol. 17. P. 967–978.
14. Kokubo T., Takadama H. How useful is SBF in predicting *in vivo* bone bioactivity? // Biomaterials. 2006. Vol. 27, N 15. P. 2907–2915.

15. Nandi S.K., Kundu B., Datta S. Development and applications of varieties of bioactive glass compositions in dental surgery, third generation tissue engineering, orthopaedic surgery and as drug delivery system // *Biomaterials applications for nanomedicine*. 2011. P. 69–116.
16. Popov A.L., Zholobak N.M., Balko O.I. et al. Photo-induced toxicity of tungsten oxide photochromic nanoparticles // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*. 2018. Vol. 178. P. 395–403.
17. Qing J., Kaili L., Jipin Z. et al. Preparation of macroporous sol-gel bioglass using PVA particles as pore former // *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2004. Vol. 30, N 1. P. 49–61.
18. Rico P., Rodrigo-Navarro A., Salmerón-Sánchez M. Borax loaded PLLA for promotion of myogenic differentiation // *Tissue Eng.: A*. 2015. Vol. 21, N 21/22. P. 2662–2672.
19. Sakthi P.S., Ratha I., Adarsh T. et al. In vitro bioactivity and antibacterial properties of bismuth oxide modified bioactive glasses // *J. Mater. Res.* 2018. Vol. 33, N 2. P. 178–190.
20. Sych O., Gunduz O., Pinchuk N., Stan G.E., Oktar F.N. Tissue engineering scaffolds from La₂O₃-hydroxyapatite/boron glass composites // *J. Austral. Ceram. Soc.* 2016. Vol. 52. P. 103–110.
21. Wu C., Chang J. Multifunctional mesoporous bioactive glasses for effective delivery of therapeutic ions and drug/growth factors // *J. Control Release*. 2014. Vol. 193. P. 282–295.
22. Wu C., Miron R., Sculean A., Kaskel S., Doert T., Schulze R., Zhang Y. Proliferation, differentiation and gene expression of osteoblasts in boron-containing bioglasses associated with dexamethasone deliver from mesoporous bioactive glass scaffolds // *Biomaterials*. 2011. Vol. 32, N 29. P. 7068–7078.
23. Yang N., Sun H. Biocoordination chemistry of bismuth: Recent advances // *Coord. Chem. Rev.* 2007. Vol. 251. P. 2354–2366.
24. Yang Q., Chen S., Shi H., Xiao H., Ma Y. In vitro study of improved wound-healing effect of bioactive borate-based glass nano/micro-fibers // *Mater. Sci. Eng.: C*. 2015. Vol. 55. P. 105–117.