

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ
И НАНОМАТЕРИАЛЫ

УДК 54.055;616.71

БИОАКТИВНАЯ КЕРАМИКА НА ОСНОВЕ ZrO_2 , ЛЕГИРОВАННАЯ Ta_2O_5 :
ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА

© 2021 г. Д. Н. Грищенко^а, * , А. В. Голуб^а, В. Г. Курявый^а, Д. Х. Шлык^а, М. А. Медков^а

^аИнститут химии ДВО РАН, пр-т 100-летия Владивостока, 159д, Владивосток, 690022 Россия

*e-mail: grishchenko@ich.dvo.ru

Поступила в редакцию 25.02.2021 г.

После доработки 06.04.2021 г.

Принята к публикации 20.04.2021 г.

Показана возможность улучшить свойства циркониевой керамики за счет комбинации с кальций-фосфатными соединениями для придания биоинертному материалу биоактивных свойств. Изучено влияние Ta_2O_5 на некоторые свойства керамики. Установлено, что легирование оксидом тантала повышает рентгеноконтрастность кальций-фосфатной циркониевой керамики, но снижает механические и биоактивные свойства. Керамика может быть предложена в качестве материала для замещения дефектов костной ткани. Доказано, что она обладает достаточной прочностью, рентгеноконтрастностью, развитым микрорельефом и наличием биоактивной фазы. Полученные материалы удовлетворяют необходимым для заместительной терапии характеристикам. Метод позволяет получать материал с заданными параметрами для изготовления индивидуальных имплантов.

Ключевые слова: рентгеноконтрастная керамика, замещение кости, биоактивные материалы

DOI: 10.31857/S0044457X21100068

ВВЕДЕНИЕ

Разработка и исследование новых материалов, используемых в медицине для восстановления утраченной костной ткани, — одно из важных направлений в материаловедении. Керамические материалы, созданные для тканевой инженерии, представляют большой интерес благодаря биоинертности, высоким прочностным характеристикам и коррозионной стойкости [1, 2].

Керамика из диоксида циркония обладает всеми перечисленными характеристиками. Материал способен заменить металлические конструкции: известно его применение в медицине для замещения коленных и бедренных суставов. В ряде случаев в качестве имплантов предпочтительнее использовать именно керамические материалы, поскольку модуль упругости керамических волокон существенно выше, чем у металлов. Для изменения свойств циркониевой керамики используют различные функциональные добавки [3, 4].

Оценка мутагенных и канцерогенных свойств показала возможность использования циркониевых материалов для костной инженерии [5]. Создание композиционной циркониевой керамики, содержащей в качестве резорбируемой фазы кальций-фосфатные соединения, позволит решить проблему биоактивности материала. Известно, что кальций-фосфатные соединения способны инициировать регенерацию собственной костной ткани и постепенно замещаться ею [6–8].

Тесты на цитотоксичность материалов на основе диоксида циркония с различными функциональными добавками (гидроксиапатита, оксида алюминия, силиката натрия) выявили отсутствие токсического воздействия на организм [9–12].

Для усиления рентгеноконтрастности керамических материалов, используемых в медицине, в них добавляют элементы с большой атомной массой. Предпочтение отдают оксидам металлов: вольтфрама, тантала, висмута, стронция и др. [13–16]. В ряде работ показано, что допирование некоторых материалов рентгеноконтрастными веществами снижает их биоактивность и механические свойства [17, 18]. Кроме того, некоторые из предлагаемых оксидов обладают высокой цитотоксичностью по отношению к тканям организма [19, 20]. Усилия исследователей направлены на поиск новых композиционных рентгеноконтрастных керамических материалов, поскольку появляется возможность контролировать процесс восстановления кости рентгенологическими методами. Данные рентгенологических исследований в совокупности с другими методами способствуют постановке точного клинического диагноза. Оксид тантала как один из компонентов в составе медицинских материалов используют в качестве рентгеноконтрастного вещества, а также для придания материалам секретных свойств, влияющих на процессы репаративного остеосинтеза [21].

Цель настоящей работы — получение биоактивной циркониевой керамики, легированной

Таблица 1. Состав образцов

Состав	Состав, мас. %					Прочность при сжатии, МПа
	КФС	стекло	ZrO ₂	MgO	Ta ₂ O ₅	
1	10	18	63.9	3.6	4.5	259 ± 16
2	15	17	60.95	2.55	4.5	268 ± 25
3	20	16	57.2	2.3	4.5	283 ± 20
4	10	8.5	72.25	4.25	5	188 ± 15
5	20	17	60.5	2.5	0	420 ± 21

оксидом тантала, и изучение свойств полученных композиционных керамических материалов. Исследования направлены на расширение списка материалов, используемых для замещения поврежденной костной ткани пациента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходная шихта включала следующие компоненты: оксид циркония (ч. д. а.), оксид магния (х. ч.), измельченное стекло (х.с.-2 № 29), оксид тантала (х. ч.), смесь аммония фосфорнокислого двузамещенного (ч.) с карбонатом кальция (х. ч.). Соотношение компонентов в смеси, образующей кальций-фосфатные соединения (КФС), было выбрано таким образом, чтобы отношение Са/Р составляло 1.667. MgO использовали для частичной стабилизации ZrO₂. Стекло позволяет формироваться материалу по типу жидкофазного спекания, преимущество которого – снижение температуры. Включенные в состав материала компоненты позволяют улучшить свойства циркониевой керамики: стекло и MgO – механические, КФС – биоактивные, Ta₂O₅ – рентгеноконтрастные. Состав полученной для изучения керамики представлен в табл. 1.

Составы истирали на вибрационной микромельнице Fritsch Pulverisette-0. Ситовой анализ, проведенный ручным сухим способом (ситом № 005), показал, что 90% измельченных частиц имеют размер не более 50 мкм. Образцы прессовали при 50 МПа с помощью пресс-формы из закаленной стали RC 62 на универсальной испытательной машине Shimadzu Autograp AG-X plus методом одноосного холодного прессования со скоростью 0.5 мм/с и выдержкой 120 с. Формованный образец прокаливали в муфельной печи до 1300°C, скорость нагрева составляла 8 град/мин. Размер полученных образцов: диаметр 1.26 см, толщина 0.4 см.

Открытую пористость определяли экспериментально-расчетным методом. За основу был взят ГОСТ 2409-2014 “Огнеупоры. Метод определения кажущейся плотности, открытой и общей пористости, водопоглощения”. Использовали следующие приборы: OHAUS Corporation Adventurer™ для взвешивания, в том числе гидростатического, и Stage Vacuum Pomp VP 125 для вакуумирования образцов. Насыщающей жидкостью выступала дистиллированная вода. Расчет проводили по

формуле: $P_a = (m_3 - m_1)/(m_3 - m_2) \times 100 (\%)$, где m_1 – масса высушенного образца, г; m_2 – масса насыщенного образца, погруженного в жидкость, г; m_3 – масса насыщенного образца на воздухе, г.

Дифрактограммы образцов снимали на дифрактометре D8 Advance в CuK_α-излучении с графитовым монохроматором. Для получения информации о составе материалов использовали метод рентгенофазового анализа, программу поиска EVA, банк порошковых данных PDF-2. Для исследования качественного и количественного элементарного составов, а также морфологии образцов применяли метод растровой электронной микроскопии (РЭМ). Использовали электронный сканирующий микроскоп Hitachi S5500 с приставкой Thermo Scientific. Подложка – проводящий углеродный скотч. Параметры кристаллической решетки были рассчитаны с помощью программы JANA 2006.

Предел прочности образцов при сжатии определяли на универсальной испытательной машине Shimadzu Autograp AG-X plus. Выполнено по три измерения для каждого состава. Компьютерный томограф General Electric Discovery NM/CT 670 CZT использовали для исследования рентгеноконтрастности образцов.

Влияние легирования на биоактивные свойства материалов исследовали *in vitro* с помощью модельной биологической среды, известной как SBF-раствор. Процедура приготовления раствора и состав предложены в работе [22]. Величина pH используемого модельного раствора составляла 7.4. Образцы выдерживали в приготовленной среде в течение 20 сут при температуре 37°C. Для поддержания постоянной температуры использовали термостат Binder BD 115. Раствор обновляли каждые 48 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для придания биоинертной циркониевой керамике биоактивных свойств чаще всего используют покрытия из фосфатов кальция. В работе [23] предложен способ получения на керамике из ZrO₂ биоактивного покрытия путем нанесения смеси гидроксипатита и боросиликатного стекла с последующим обжигом.

Биоактивную циркониевую керамику можно получить, минуя дополнительную стадию покры-

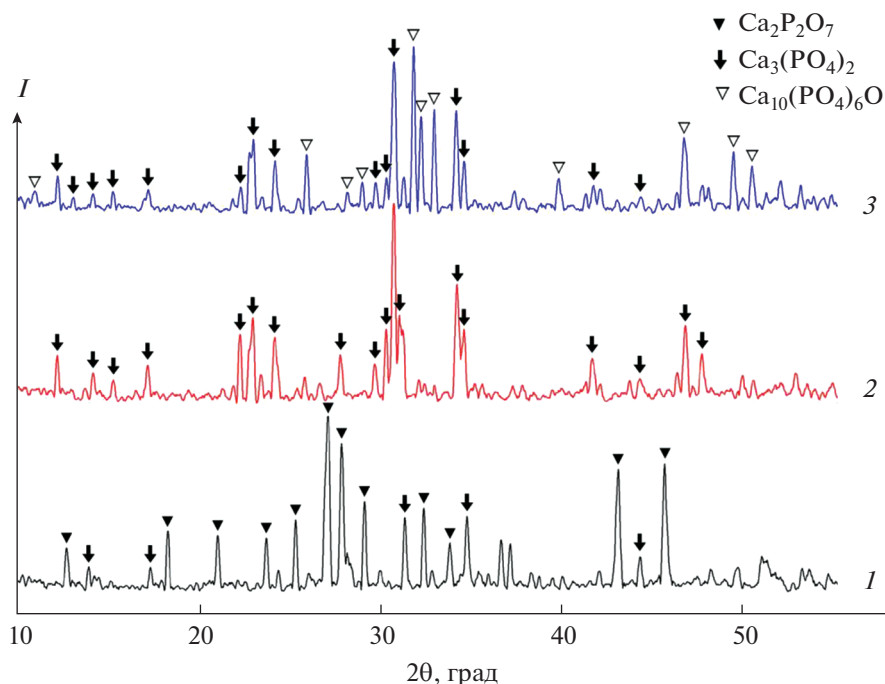


Рис. 1. Дифрактограммы смеси аммония фосфорнокислого двузамещенного с карбонатом кальция после обжига при 1300°C: Ca/P = 1 (1), Ca/P = 1.33 (2), Ca/P = 1.667 (3).

тия образца. При этом биоактивная фаза формируется в процессе керамического обжига и равномерно распределяется по всему объему образца. В зависимости от соотношения компонентов смеси, образующей резорбируемую фазу, можно получать фосфаты кальция различного состава. Наличие в такой керамике одновременно нескольких кальций-фосфатных соединений позволяет регулировать скорость резорбции биоактивной фазы.

Рентгенофазовый анализ показал, что при выгорании смеси аммония фосфорнокислого двузамещенного с карбонатом кальция образуются кальций-фосфатные соединения следующего состава (рис. 1): Ca₂P₂O₇ и Ca₃(PO₄)₂ при отношении Ca/P = 1, Ca₃(PO₄)₂ при Ca/P = 1.33, Ca₃(PO₄)₂ и Ca₁₀(PO₄)₆O при Ca/P = 1.667. Оксипатит Ca₁₀(PO₄)₆O в среде организма гидролизует, образуется гидроксиапатит Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, который является основной минеральной составляющей кости [24] и активно участвует в восстановлении костной ткани пациента. Поэтому отношение Ca/P = 1.667, при котором образуется оксипатит, выбрано нами для дальнейших исследований.

На дифрактограммах образцов керамики после их обжига при 1300°C в зависимости от содержания стекла появляются две или три фазы (рис. 2). При содержании стекла в образце 8.5% на дифрактограмме имеются две фазы: моноклинная бадделита ZrO₂ (уточненные параметры элементарной ячейки: $a = 5.3164(4)$, $b = 5.1982(4)$,

$c = 5.1443(4)$ Å, $\beta = 99.170^\circ$ ($P2_1/a$)) и кубическая Ca_{0.15}Zr_{0.85}O_{1.85}. При увеличении содержания стекла появляется третья, тетрагональная, фаза цирконя ZrSiO₄. Последние две фазы являются продуктами взаимодействия исходной моноклинной модификации оксида циркония со стеклом. На дифрактограммах отсутствуют рефлексы оксида тантала, что может быть следствием перехода Ta₂O₅ в твердый раствор замещения с оксидом циркония. В частности, ранее в [25] сообщалось о появлении в системе Ta₂O₅–ZrO₂ моноклинной фазы с параметрами решетки $a = 5.160(1)$, $b = 5.208(1)$, $c = 5.3259(3)$ Å, $\beta = 98.792^\circ$ ($P2_1/c$), близкими к параметрам бадделита.

Как следует из карт элементов, представленных на рис. 3, распределение тантала, кальция, фосфора и кремния симбатно распределению циркония, что говорит об однородности микроструктуры полученной керамики. Поскольку моноклинная модификация оксида циркония в образце является доминирующей, это является дополнительным аргументом в пользу заключения о переходе Ta₂O₅ в твердый раствор замещения с оксидом циркония. Характер распределения кремния, по-видимому, свидетельствует о том, что все частицы керамики равномерно распределены в матрице стекла. В то же время, как будет показано ниже, внутри пор наблюдается повышенное содержание кальция и фосфора.

Текстура и свойства поверхности импланта могут обеспечить его стабильную фиксацию в костной ткани пациента на длительный срок.

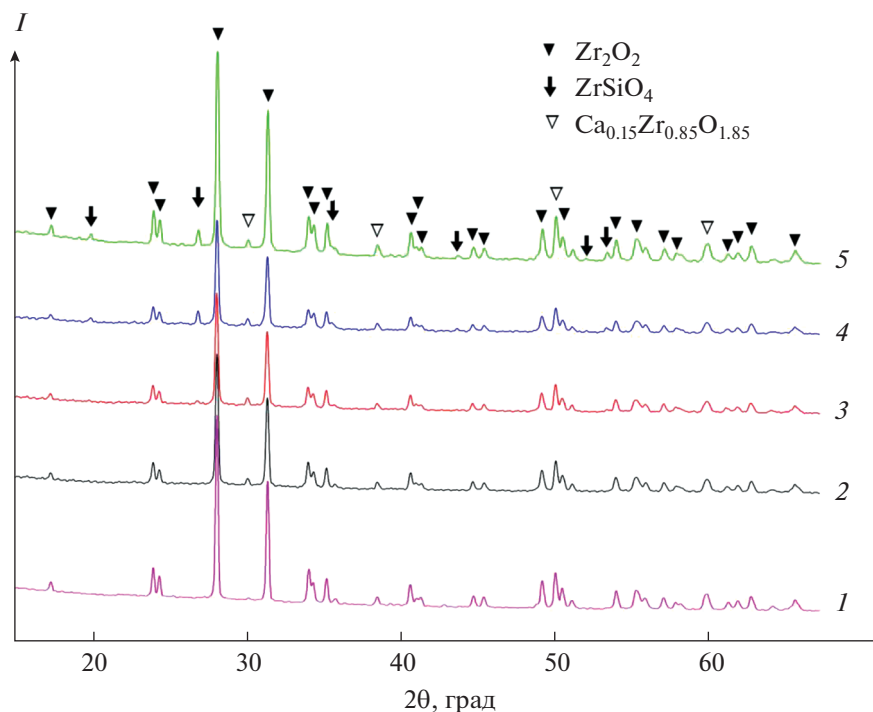


Рис. 2. Дифрактограммы полученных образцов: состав 5 (1), состав 4 (2), состав 1 (3), состав 3 (4), состав 2 (5).

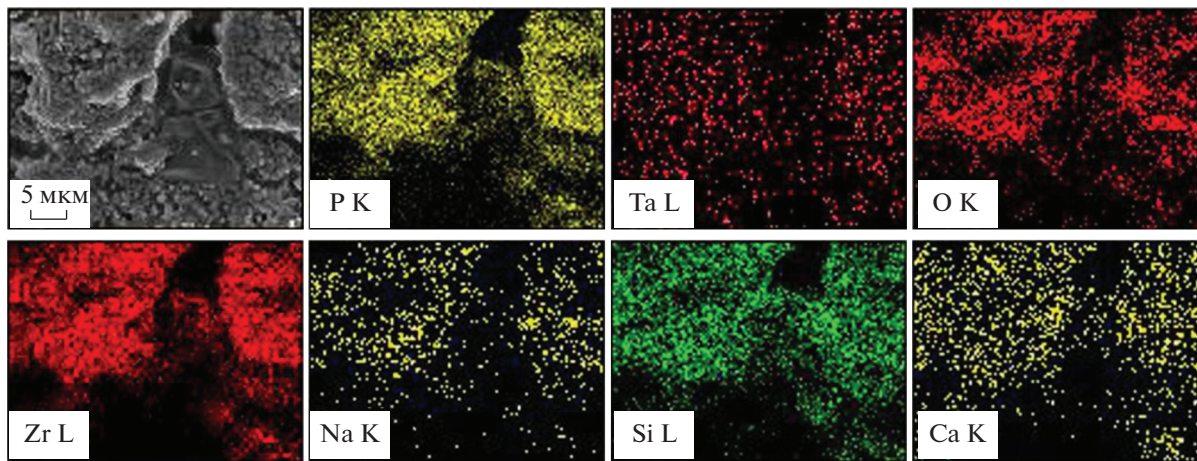


Рис. 3. Карты распределения элементов по поверхности образца. Состав 3.

Значения открытой пористости и величина пор имплантируемого материала – важные показатели для прогнозирования биохимических процессов, происходящих на границе имплант–живая ткань. Для успешной имплантации искусственного материала необходимо наличие развитой системы макро- (100–300 мкм) и микропор (5–30 мкм). Макропоры отвечают за прорастание сосудов, микропоры – за фиксацию остеогенных клеток. Согласно исследованиям [26], максимальную степень сцепления между вновь образовавшейся костью и поверхностью импланта обеспечивают

материалы с развитым микрорельефом и размером открытых пор 1–10 мкм. Микрогеометрия поверхности излома одного из полученных образцов показана на рис. 4. Наличие пор, средние размеры которых составляют 10–20 мкм, гарантирует хорошую механическую фиксацию импланта из исследуемого материала. Значения открытой пористости исследуемых образцов находятся в диапазоне 10–15%, средняя плотность составляет 3.6–3.9 кг/м³. Следует отметить, что образцы у поверхности более плотные и менее пористые, чем внутри, что объясняется процес-

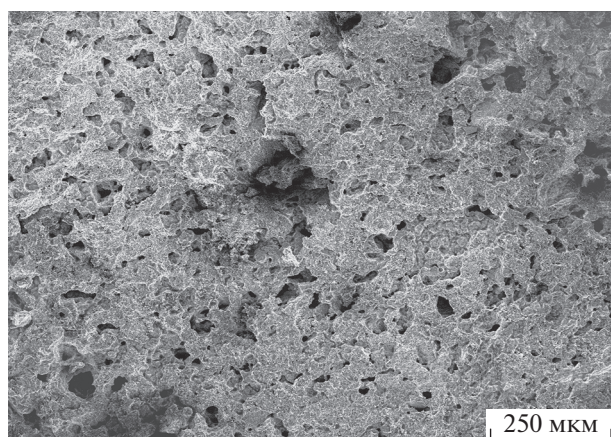


Рис. 4. Морфология поверхности излома образца. Состав 3.

сом их прессования. Толщина более плотного поверхностного слоя составляет ~1 мм. Рассмотренные ниже снимки, характеризующие рентгеноконтрастность образцов, подтверждают это.

Полученные образцы керамики состоят из частиц ZrO_2 округлой, слегка удлиненной формы и стеклофазы в пространстве между ними. Средние размеры частиц ZrO_2 составляют 0.5–3 мкм (рис. 5). Энергодисперсионный спектр (ЭДС) образца в отдельных точках (рис. 5б) приведен на рис. 6. Спектр, соответствующий округлым частицам, содержит линии преимущественно циркония и относится к ZrO_2 (рис. 6а). Фаза, соединяющая частицы ZrO_2 , содержит фосфаты кальция, кремний, тантал (рис. 6б). Наличие циркония в спектре этой фазы можно объяснить как процессом формирования последней, так и рассеянием от соседних областей фазы ZrO_2 . На внутренней поверхности пор микроскопия выявила бесформенные области, образующие слои (рис. 7). Результаты ЭДС показывают, что в составе слоев преобла-

дают фосфор и кальций, а содержание кремния незначительно. В области упакованных частиц диоксида циркония, где отсутствуют подобные образования, содержание кальция и фосфора минимально. Видимых различий между образцами разных составов на микрофотографиях и энергодисперсионных спектрах не обнаружено.

Изучение механических характеристик образцов показало, что прочность материала зависит как от состава, так и от качества предварительного измельчения. Результаты испытаний материалов на прочность представлены в табл. 1. Сравнение механических характеристик составов 1 и 4 позволяет судить об увеличении прочности материала с увеличением содержания стеклофазы в образце. Одинаковое количество порообразователя в указанных образцах исключает его влияние на результат исследования. Сравнение механических характеристик составов 1–3 свидетельствует об увеличении прочности материала с увеличением количества порообразователя. Причина заключается в следующем: во время спекания жидкая стеклофаза частично заполняет образовавшиеся закрытые поры, что упрочняет материал. Изолированные поры импланта не принимают участия в биохимических процессах, происходящих в организме, следовательно, уменьшение закрытых пор не влечет ухудшения биологических характеристик поверхности материала.

Существенная разница механических характеристик импланта и костной ткани пациента является одним из факторов, способствующих резорбции кости вокруг импланта и утрате последнего. Возраст пациента, индивидуальные особенности организма, расположение участка поврежденной ткани, требующей замены, определяют свойства костной ткани. Характеристики ткани пациента должны быть учтены при подборе материала для замены. Согласно исследованиям [27], компактная костная ткань имеет прочность при сжатии 100–230 МПа. Требованиям прочности удовлетворяют все образцы керамики, полученные в данной ра-

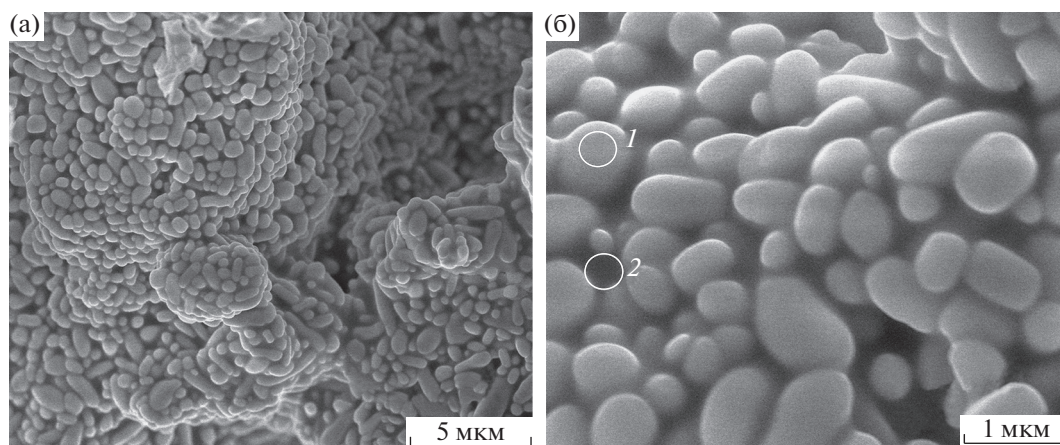


Рис. 5. РЭМ-изображение образца керамики из ZrO_2 .

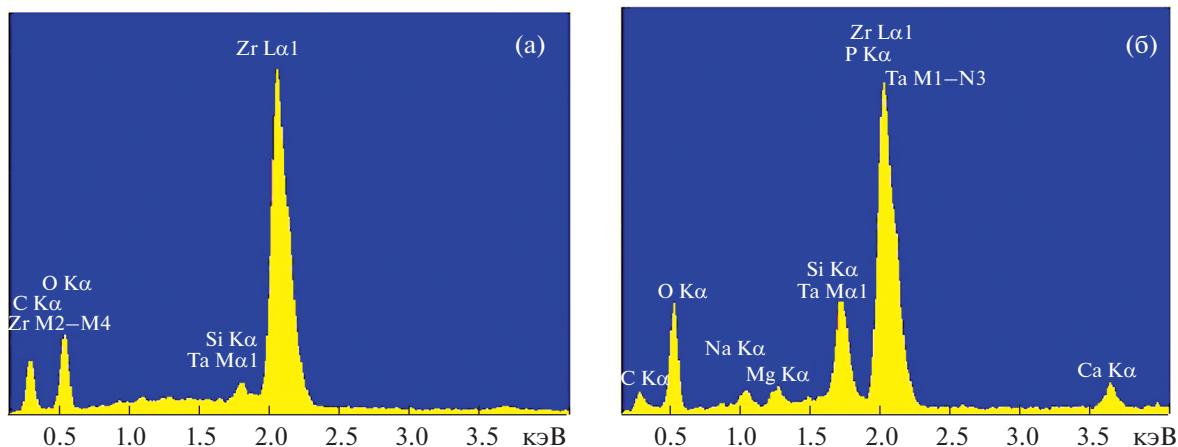


Рис. 6. ЭДС образца в областях сканирования 1 (а) и 2 (б), отмеченных на рис. 5б.

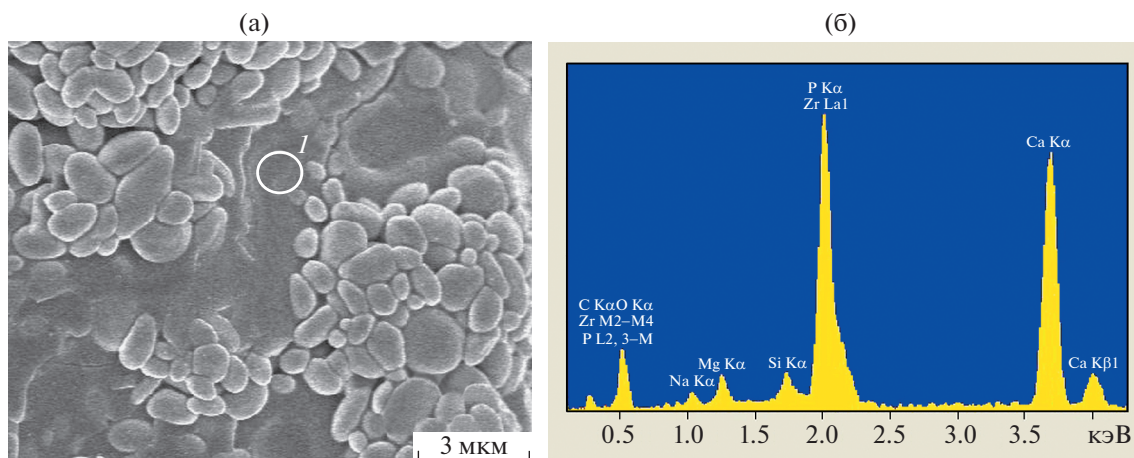


Рис. 7. РЭМ-изображение образца (а) и его ЭДС в области сканирования 1 (б).

боте. А возможность подобрать прочность материала конкретному пациенту открывает перспективы для изготовления индивидуальных имплантов с заданными характеристиками.

Способность костных имплантатов поддерживать регенерацию тканей определяется их способностью привлекать остеогенные клетки и стимулировать процесс восстановления кости за счет резорбции биоактивной фазы. В процессе участвует поверхность искусственного материала, на которой формируется биологически активный слой нанокристаллического гидроксиапатита [28, 29]. Известно, что включение Ta₂O₅ в состав материалов снижает их биоактивность. Например, его содержание в образце стеклокерамики 3 мол. % (или 18 мас. %) лишает материал биоактивных свойств [18]. Исследованы причины их подавления [30]. Содержание Ta₂O₅ в наших образцах не превышало 5 мас. %.

Исследование влияния легирования на биоактивные свойства материала заключалось в уста-

новлении факта осаждения гидроксиапатита на поверхности образцов после их погружения в SBF-раствор на 20 сут и визуальной оценке образовавшегося покрытия. Для изучения был выбран состав 3, образцом сравнения служил состав 5. Одинаковое количество КФС в образцах исключает влияние указанных соединений на результат исследования. Образец керамики с танталом до помещения в SBF-раствор представлен на рис. 5, после – на рис. 8а. Он имеет тонкое неоднородное покрытие в виде полос из нанокристаллического гидроксиапатита. Образец, не содержащий Ta₂O₅ в своем составе, имеет покрытие из гидроксиапатита в виде плотной растрескавшейся корки (рис. 8б). Из этого следует, что легирование керамики оксидом тантала снижает биологическую активность материала.

Отсутствие токсического действия на организм соединений, используемых в составе керамики, подтверждено многочисленными исследо-

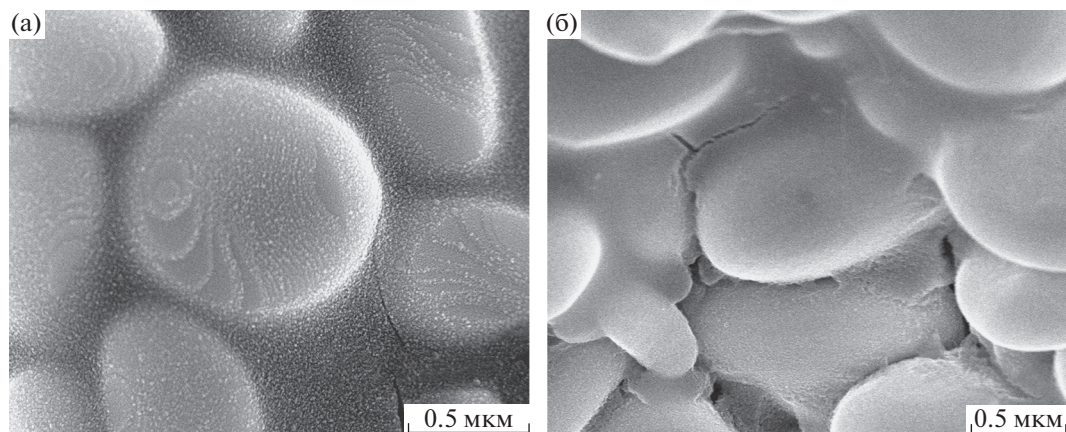


Рис. 8. РЭМ-изображение образцов керамики после SBF-раствора: составы 3 (а) и 5 (б).

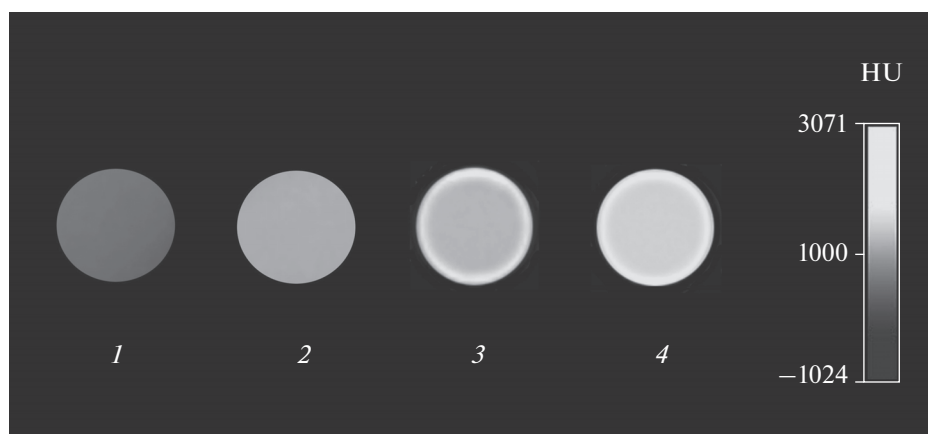


Рис. 9. Рентгеноконтрастность по шкале Хаунсфилда, НУ: губчатая костная ткань (1); компактная костная ткань (2); образец керамики, состав 5 (3); образец керамики, состав 4 (4).

ваниями [9–12, 31–33]. Это позволяет считать материал, полученный в ходе работ, нетоксичным.

Идеальный материал для замещения костной ткани должен обладать достаточной рентгеноконтрастностью, чтобы отличить его от окружающих анатомических структур. Компактная костная ткань человека имеет рентгеноконтрастность по шкале Хаунсфилда 1250–1900 НУ, губчатая кость – 350–850 НУ. Образцы полученной танталсодержащей циркониевой керамики имеют рентгеноконтрастность 3071 НУ (рис. 9). Таким образом, рентгеноконтрастность имплантата из предложенного материала позволит упростить послеоперационное обследование пациента рентгеновским методом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получена биоактивная, пористая, рентгеноконтрастная керамика на основе диоксида циркония. Биоактивная фаза формируется в процессе керамического обжига из смеси аммония фос-

форнокислого двузамещенного с карбонатом кальция, которые одновременно играют роль порообразователя в материале. Величину и количество пор можно регулировать, изменяя процентное отношение кальций-фосфатной смеси к общей массе образца и качество измельчения его компонентов. Скорость резорбции биоактивной фазы в организме можно варьировать за счет соотношения Са/Р в порообразующей смеси. Прочность материала можно регулировать на этапе его прессования. Такой метод получения керамики позволяет изготавливать индивидуальные имплантаты с заданными характеристиками. Установлено, что легирование оксидом тантала незначительно снижает механические и биоактивные свойства кальций-фосфатной циркониевой керамики, но повышает ее рентгеноконтрастность. Проведенные исследования помогут создать доступный, конкурентоспособный продукт для использования в медицине.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. и др. // Хирургия позвоночника. 2013. № 4. С. 52. <https://doi.org/10.14531/ss2013.4.52-62>
2. Afzal A. // Materials Express. 2014. V. 4. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1166/mex.2014.1148>
3. Smirnov V.V., Krylov A.I., Smirnov S.V. et al. // Inorg. Mater. 2017. V. 53. № 9. P. 980. [Смирнов В.В., Крылов А.И., Смирнов С.В. и др. // Неорган. материалы. 2017. Т. 53. № 9. С. 1001.] <https://doi.org/10.1134/S0020168517090151>
4. Obolkina T.O., Goldberg M.A., Smirnov S.V. et al. // Inorg. Mater. 2020. T. 56. № 2. С. 182. [Оболкина Т.О., Гольдберг М.А., Смирнов В.В. и др. // Неорган. материалы. 2020. Т. 56. № 2. С. 192.] <https://doi.org/10.31857/S0002337X20020153>
5. Covacci V., Bruzzese N., Maccauro G. et al. // Biomaterials. 1999. V. 20. P. 371. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(98\)00182-3](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(98)00182-3)
6. Talashova I.A., Silantjeva T.A., Kononovich N.A., Luneva S.N. // Bull. Siberian Medic. 2012. V. 11. № 3. P. 62. <https://doi.org/> [Талашова И.А., Силантьева Т.А., Кононович Н.А., Лулева С.Н. // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11. № 3. С. 62.] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-3-62-68>
7. Stevens M.M. // Mater. Today. 2008. V. 11. № 5. P. 18. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(08\)70086-5](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(08)70086-5)
8. Safronova T.V., Putlyaev V.I., Shekhirev M.A., Kuznetsov A.V. // Glass Ceram. 2007. V. 64. № 3. P. 102. [Сафронова Т.В., Пуляев В.И., Шехирев М.А., Кузнецов А.В. // Стекло и керамика. 2007. № 3. С. 31.] <https://doi.org/10.1007/s10717-007-0027-2>
9. Silva V.V., Lameiras F.S., Lobato Z.I. // J. Biomed. Mater. Res. 2002. V. 63. P. 583. <https://doi.org/10.1002/jbm.10308>
10. Goldberg M.A., Obolkina T., Smirnov S. et al. // Materials. 2020. V. 13. № 12. С. 2789. <https://doi.org/> <https://doi.org/10.3390/ma13122789>
11. Obolkina T.O., Goldberg M.A., Smirnov S.V. et al. // Dokl. Chem. 2020. V. 493. № 1. С. 99. [Оболкина Т.О., Гольдберг М.А., Смирнов С.В. и др. // Докл. РАН Химия, науки о материалах. 2020. Т. 492. С. 42.] <https://doi.org/10.1134/S0012500820070010>
12. Kong Y.M., Bae C.J., Lee S.H. et al. // Biomaterials. 2005. V. 26. № 5. P. 509. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.02.061>
13. Webster T.J., Massa-Schlueter E.A., Smith J.L., Slamovich E.B. // Biomaterials. 2004. V. 25. № 11. P. 2111. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.09.001>
14. Deb S., Abdulghani S., Behiri J.C. // Biomaterials. 2002. V. 23. № 16. P. 3387. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00039-x](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00039-x)
15. Wang X., Ye J., Wang Y. // Acta Biomaterialia. 2007. V. 3. № 5. P. 757. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.01.004>
16. Aberg J., Henriksson H.B., Engqvist H. et al. // J. Biomed. Mater. Res. A. 2012. V. 100. № 5. P. 1269. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34065>
17. Coomaraswamy K.S., Lumley P.J., Hofmann M.P. // J. Endod. 2007. V. 33. P. 295. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2006.11.018>
18. Riaz M., Zia R., Saleemi F. et al. // Mater. Sci. Poland. 2016. V. 34. № 1. P. 13. <https://doi.org/10.1515/msp-2016-0013>
19. Min K.S., Chang H.S., Bae J.M. et al. // J. Endod. 2007. V. 33. P. 1342. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.07.012>
20. Chen C., Hsieh S.C., Teng N.C. et al. // J. Endod. 2014. V. 40. P. 251. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.07.006>
21. Александрова С.А., Александрова О.И., Хомутов В.П. и др. // Цитология. 2018. Т. 60. № 12. С. 987. <https://doi.org/10.1134/S0041377118120052>
22. Kokubo T., Takadama H. // Biomaterials. 2006. V. 27. № 15. P. 2907. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.017>
23. Miao X., Hu Y., Liu J., Huang X. // Mater. Sci. Eng., C. 2007. V. 27. № 2. P. 257. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2006.03.009>
24. Sponchia G., Moshtaghioun M., Benedetti A. et al. // Scripta Materialia. 2017. V. 130. № 15. P. 128. <https://doi.org/10.1016/j.scriptamat.2016.11.021>
25. Solonenko A.P., Blesman A.I., Polonyankin D.A., Gorbunov V.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2018. V. 63. № 8. С. 993. [Солоненко А.П., Блесман А.И., Полонянкин Д.А., Горбунов В.А. // Журн. неорган. химии. 2018. Т. 63. № 8. С. 953.] <https://doi.org/10.1134/S0036023618080211>
26. Hansson S., Norton M. // J. Biomech. 1999. V. 8. № 32. С. 829. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(99\)00058-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(99)00058-5)
27. Баринов С.М. // Успехи химии. 2010. Т. 79. № 1. С. 15. <https://doi.org/10.1070/RC2010v079n01ABEH004098>
28. Chen Q.Z., Thompson I.D., Voccaccini A.R. // Biomaterials. 2006. V. 27. № 11. P. 2414. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.11.025>
29. El-Rashidy A.A., Roether J.A., Harhaus L. et al. // Acta Biomater. 2017. V. 62. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.08.030>
30. Grishchenko D.N., Slobodyuk A.B., Kuryavyi V.G., Medkov M.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. V. 65. № 10. P. 1606. [Грищенко Д.Н., Слободюк А.Б., Курявый В.Г., Медков М.А. // Журн. неорган. химии. 2020. Т. 65. № 10. С. 1408.] <https://doi.org/10.1134/S0036023620100083>
31. Stepanov A.G., Arutyunov S.D., Shekhter A.B., Rudenko T.G. // Modern Probl. Sci. Educat. 2018. № 2. [Степанов А.Г., Арутюнов С.Д., Шехтер А.Б., Руденко Т.Г. // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 2.] <https://doi.org/10.17513/spno.27506>
32. Fakhardo A.F., Anastasova E.I., Gabdullina S.R. et al. // ACS Appl. Bio Mater. 2019. V. 2. № 10. P. 4427. <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00615>
33. Textor M., Sittig C., Frauchiger V. et al. // Titanium in Medicine: Material Science, Surface Science, Engineering, Biological Responses and Medical Applications. 2001. P. 171.