

УДК 616-77/617-3/577.181.5/577.181.24

**О. М. Отиченко, Т. Є. Бабутіна, О. М. Будиліна,
Л. С. Проценко, І. В. Уварова**

**НАВАНТАЖЕНІ АНТИБІОТИКОМ БІОМАТЕРІАЛИ МЕДИЧНОГО
ПРИЗНАЧЕННЯ НА ОСНОВІ БІОГЕННОГО ГІДРОКСИПАТИТУ
З ФЕРОМАГНІТНИМИ ДОБАВКАМИ**

ОТИЧЕНКО Оксана Миколаївна — провідний інженер, Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України (ІПМ НАН України), вул. Кржижановського, 3, м. Київ, 03680, Україна, р. т. +38(044)4243364, 8(095)1202905, e-mail: Ciliega0402@ukr.net; **БАБУТИНА Тетяна Євгеніївна** — науковий співробітник, ІПМ НАН України, вул. Кржижановського, 3, м. Київ, 03680, Україна, e-mail: babutina@ukr.net; **БУДИЛІНА Ольга Миколаївна** — науковий співробітник, ІПМ НАН України, вул. Кржижановського, 3, м. Київ, 03680, Україна, р. т. +38(044)4246123; **ПРОЦЕНКО Людмила Семенівна** — науковий співробітник, ІПМ НАН України, вул. Кржижановського, 3, м. Київ, 03680, Україна, р. т. +38(044)4246123; **УВАРОВА Ірина Володимирівна** — д.т.н., завідувача відділом, ІПМ НАН України, вул. Кржижановського, 3, м. Київ, 03680, Україна, р. т. +38(044)4242581; д. т. +38(044)4401884; м. т. +38(067)9169742, e-mail: uvarovaira@ukr.net

Показано можливість використання композиційних матеріалів біологічного походження, і зокрема, біогенного гідроксиapatиту (БГА) з феромагнітними домішками та без них, в якості накопичувача антибіотиків широкого спектру дії для потреб ортопедії та травматології. Встановлено, що нелегований зразок у порівнянні з легованим має меншу швидкість біорезорбції, особливо за перші 2 дні перебування у модельному середовищі – 0,70 % мас./добу та 1,11 % мас./добу відповідно. При цьому обидва матеріали мають однакову тенденцію до максимального насичення антибіотиком за 2 год, однак композиційна система БГА/Fe₃O₄ має вдвічі менше значення адсорбційної активності у порівнянні з БГА.

***Ключові слова:** біогенний гідроксиapatит, феромагнітні домішки, біорезорбція, адсорбційна активність, цефтріаксон.*

ВСТУП

Пошук можливостей та розробка способів відновлення і заміщення пошкоджених у результаті механічних травм, вроджених аномалій чи хірургічних втручань [1] кісткових тканин не втрачає своєї актуальності вже кілька десятиліть [2–5]. При цьому одним із найважливіших етапів у остеопластичі є вибір матеріалів із високою біологічною сумісністю. До них передусім відносять гідроксиapatит (ГА), як основну мінеральну складову кісткової тканини, який, однак, має лише остеокондуктивні властивості [5, 6]. Водночас, у більшості випадків для покращення тих чи інших властивостей, його використовують як основу при виготовленні композиційних систем із такими різноманітними домішками, як Ag [7–10], Si [11, 12], Fe [5, 13] та їхні сполуки, біоскло [14] тощо.

У медичній практиці вказані вище композиційні біоматеріали на основі ГА широко застосовують як складові частини: підкладки (scaffolds) [1]; покриття на металевих імплантатах [13, 15, 16]; матеріали-заповнювачі (порошок, гранули) незначних кісткових дефектів, що не піддаються значному навантаженню [5]. Магнітні наночастинки та суспензії на їх основі

використовуються для діагностики різних захворювань на ранніх стадіях, при очищенні та сепарації різних біологічних субстанцій, терапії злоякісних новоутворень, адресній доставці ліків [17–20].

У системі БГА / Fe_3O_4 магнетит виступає в ролі магніточутливої складової з реакційно-здатною поверхнею, яка потенційно дозволяє реалізувати хімічний дизайн та конструювати необхідну архітектуру поліфункціонального нанокompозиту, тоді як ГА – у ролі шару-стабілізатору [21]. Між поверхнею керамічного імплантату та довколишніми тканинами відбувається активна взаємодія, у результаті якої імплантат піддається біологічній резорбції з формуванням кісткової тканини [4, 22]. У випадку імплантації взаємодія такого матеріалу з довколишніми тканинами зумовлюється не лише виділенням характерних для ГА іонів Ca^{2+} , PO_4^{4-} , а й іонів Fe^{2+} та Fe^{3+} , які слугуватимуть додатковим мікроелементом. Це також сприятиме контрастуванню зображення при КТ-, ЯМР- чи МРТ-дослідженнях відновлених повноцінних кісткових тканин.

У зв'язку зі значним зростанням кількості імплантацій у хірургічній ортопедії, травматології та стоматології, зусилля вчених наразі зосереджені не лише на фізико-механічних властивостях біоматеріалів, а й на вивченні взаємодії бактерій із поверхнею імплантату і розробці сучасних матеріалів, які б протидіяли їх адгезії та розвитку гнійно-запальних ускладнень [23]. Одним із варіантів вирішення цієї проблеми є адсорбція антибіотиків широкого спектру дії на поверхнях імплантованих біоматеріалів [24–26].

Метою цієї роботи є:

- дослідження взаємодії чистого і легованого магнетитом БГА з антибіотиком широкого спектру дії;
- встановлення ступеня впливу феромагнітних домішок на адсорбційну активність композиційних систем типу БГА/ Fe_3O_4 .

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вихідним матеріалом для досліджень використано порошок «Остеоapatит керамічний»[®] (Україна) – біоматеріал, одержаний з кісткової тканини великої рогатої худоби [27]. Легування зазначеного матеріалу проводили шляхом введення біогенного гідроксиapatиту безпосередньо в процесі одержання оксалату заліза: стабілізовану сумішшю цукрози та ізопропанолу гідросуспензію БГА змішували з розчинами залізного купоросу і дигідрату щавлевої кислоти. В результаті цієї взаємодії дигідрат оксалату заліза осідав на поверхнях частинок вихідного матеріалу. Кількість реагентів обирали з розрахунку на одержання у кінцевому підсумку не більше 1,5 % мас. заліза [28, 29]. У подальшому проводили фільтраційне зневоднення та просушування цієї конденсаційної дисперсної системи з наступним низькотемпературним термолізом у відновлювальному вуглеводневому середовищі протягом 2 годин при $T = 500\text{ }^\circ\text{C}$ (нижче точки Кюрі T_K , яка для магнетиту дорівнює $572\text{ }^\circ\text{C}$). Особливістю термообробки виготовленої суміші за таких умов є використання автономного вуглеводневого середовища, яке утворюється за рахунок термодеструкції високомолекулярних вуглеводнів при вказаній температурі. Розклад оксалату заліза відбувається до бажаного фазового складу, а саме магнетиту, при збереженні його у нанодисперсному стані [30].

Вміст заліза, кальцію та фосфору в досліджуваних порошках визначали фотоколориметричним методом із використанням приладу «ФЕК-56М» (Росія). Кількість загального вуглецю встановлювали із застосуванням

експрес-аналізатора «АН-7529» (Білорусь). Значення питомої поверхні порошкових біоматеріалів встановлювали методом теплової десорбції азоту з використанням установки «МРР2» (Чехія). Фазовий склад визначали, використовуючи рентгенівський дифрактометр «ДРОН 3,0» (Росія), у CoK_α -випромінюванні.

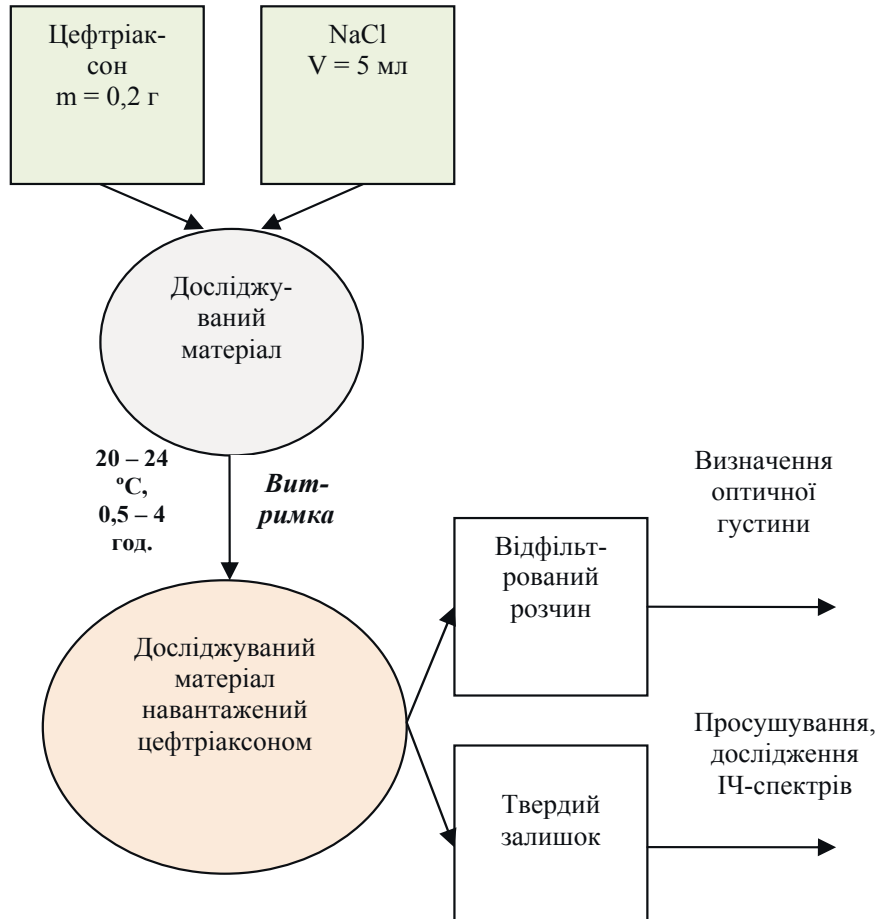


Рис.1. Схема дослідження адсорбційної активності біоматеріалів

Дослідження питомої втрати маси проводили в експерименті *in vitro* шляхом занурення порошків у ізотонічний фізіологічний 0,9%-й розчин NaCl («Arterium», Україна) за термостатичних умов при температурі, подібній до нормальної температури тіла людини (36,5–37 °C), на 2, 5 та 7 діб. Швидкість розчинності, як характеристику питомої втрати маси, визначали за формулою (1):

$$Q_p = \frac{\Delta m}{m_{ob} \cdot t} \cdot 100, \quad (1)$$

де Δm – зміна маси зразка за час перебування у модельному середовищі, г; m_{ob} – початкова маса зразка, г; t – час перебування зразка у модельному середовищі, діб [31].

Адсорбційну активність одержаних зразків визначали із використанням цефтріаксону (Ceftriaxon[®], «Arterium», Україна) – β -лактамною напів-синтетичного антибіотика широкого спектру дії. Розчини антибіотика були приготовані безпосередньо перед експериментом за розробленою авторами

цієї статті методикою з урахуванням періоду його напіввиведення (рис. 1). Розчинником обрано 0,9%-й розчин NaCl («Arterium», Україна).

Концентрацію антибіотика визначали з використанням фотоелектроколориметра «ФЕК-56М» за калібрувальним графіком залежності оптичної густини розчинів цефтріаксону від їхньої концентрації. Адсорбційну активність стосовно цефтріаксону визначали за формулою (2):

$$X = \frac{(C_1 - C_2 K) 0,005}{m}, \quad (2)$$

де C_1 – масова концентрація вихідного розчину антибіотика, мг/л; C_2 – масова концентрація розчину антибіотика після контактування з матеріалом, мг/л; K – коефіцієнт розбавлення розчину, взятого для аналізу; m – маса зразка, г; 0,005 – об’єм розчину антибіотика взятого для дослідження, мл.

Масу зразків вимірювали на аналітичних вагах «ОНАУС Pioneer PA214C» («ОНАУС Corporation», Китай) із точністю до 0,0001 г.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Технологічний процес виготовлення будь-яких матеріалів передбачає стадію контролю хімічного складу. Вміст заліза та вуглецю в досліджуваних матеріалах наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Результати хімічного аналізу досліджуваних матеріалів

Матеріал	Вид термообробки	Вміст елементів, % мас.	
		Fe	C
БГА		0,08	0,30
БГА/Fe ₃ O ₄	вуглеводневе середовище, 500 °C, 2 год	0,81	0,73

Наведені значення вмісту елементів корелюють із даними рентгенофазового аналізу (рис. 2), відповідно до якого, крім основних піків БГА та магнетиту, дифрактограми відображають вміст вуглецю, переважно у модифікації C, із незначними включеннями графену, котрі виникають внаслідок термообробки у вуглеводневому середовищі.

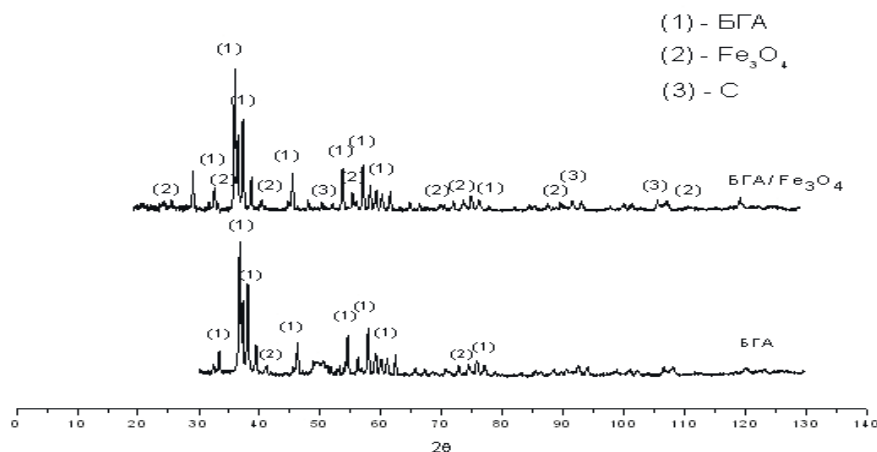


Рис. 2. Дифрактограми досліджуваних порошкових матеріалів

Як зазначають автори роботи [32], така незначна кількість зазначеного елемента при імплантації до організму не призведе до значного дистрофічно-атрофічного процесу, оскільки навіть повністю вуглецеві матеріали не спричинювали клітинної інфільтрації як біля імплантату, так і по всій зоні видимості.

Характер імовірного поведіння БГА та БГА/Fe₃O₄ у живому організмі досліджували шляхом визначення величини біорезорбції в експерименті *in vitro* протягом 2, 5 та 7 діб при температурі, аналогічній до нормальної температури тіла людини (36,5–37 °С). Результати наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Результати визначення розчинності порошків в експериментах *in vitro*

Матеріал	Середовище термообробки	Розчинність, % мас./добу		
		2 доби	5 діб	7 діб
БГА (<160 мкм)	–	0,70	0,29	0,24
БГА/Fe ₃ O	вуглеводневе середовище, 500 °С, 2 год	1,11	0,34	0,25

Різниця у величинах швидкості розчинності може бути пов'язана не тільки з присутністю домішок оксидів заліза, а й із відмінностями у величинах питомої поверхні порошків: 5,35 м²/г для БГА та 8,82 м²/г для БГА/Fe₃O₄.

Хімічний аналіз фільтратів показав, що за перші 2 доби перебування порошків у фізіологічному розчині БГА втрачає масу за рахунок кальцію (0,33 мг) та фосфору (0,02 мг), тоді як композиційна система БГА/Fe₃O₄ – за рахунок кальцію (0,34 мг), фосфору (0,02 мг) і заліза (0,073 мг). На 5-ту добу у фільтраті БГА були присутні лише 0,39 мг кальцію та незначна кількість фосфору (сліди). Фільтрат же БГА/Fe₃O₄ характеризувався 0,44 мг кальцію та 0,01 мг заліза. На 7-му добу в фільтраційних розчинах обох порошків спостерігалось 0,49–0,52 мг кальцію, що відповідає даним табл. 2.

Для визначення адсорбційної активності досліджуваних матеріалів щодо цефтріаксону було обрано мінімальну концентрацію 4000 мг/л. Маса порошку для кожного експерименту складала 0,2 г. Результати дослідження наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Адсорбційна активність досліджуваних матеріалів

Матеріал	Адсорбційна активність, мг/г				
	0,5 год	1 год	2 год	3 год	4 год
БГА (<160 мкм)	380	650	880	667	480
БГА/Fe ₃ O ₄ вуглеводневе середовище, 500 °С, 2 год	350	300	380	280	0

З даних табл. 3 бачимо, що наявність феромагнітних домішок у біоматеріалі призводить до зменшення адсорбційної активності щодо цефтріаксону майже вдвічі. Це можна пояснити меншою адсорбційною активністю самих домішок магнетиту, що не пройшли попередню активацію в деяких розчинах, як на це вказувалося в роботі [33], а також агрегацією їхніх частинок за рахунок великої питомої поверхні [17]. Крім того, на величину адсорбції можуть впливати залишки вуглецю.

ВИСНОВКИ

У результаті експериментальних досліджень встановлено, що використання конденсаційного фізико-хімічного методу легування з подальшим низькотемпературним термолізом у відновлювальному вуглеводневому середовищі дає можливість отримати композиційну систему БГА/Fe₃O₄, яка має більшу швидкість біорезорбції (1,11 % мас./добу) за перші 2 доби перебування у модельному середовищі порівняно з нелегованим БГА (0,70 % мас./добу). При цьому аналіз фільтратів обох матеріалів показав, що така різниця зумовлена не лише відмінностями у питомих поверхнях порошоків, а й присутністю Fe (0,07 мг). Зменшенню адсорбційної активності щодо антибіотика широкого спектру дії у часовому проміжку 0,5–4 год можна запобігти попередньою активаційною обробкою готових композитів, як це рекомендовано в роботі [33].

Для обох досліджених матеріалів, при різних за модулем значеннях, характерна тенденція до збільшення адсорбції за перші 2 год із подальшим зменшенням. Максимальна кількість антибіотика для БГА становить 880 мг/г, а для БГА/Fe₃O₄ – 380 мг/г, і цього цілком достатньо для профілактики інфікування ранової поверхні при імплантації.

Показана возможность использования композиционных материалов биологического происхождения, и в частности, биогенного гидроксиапатита (БГА) с ферромагнитными добавками и без них, в качестве накопителя антибиотиков широкого спектра действия для потребностей ортопедии и травматологии. Установлено, что нелегированный образец по сравнению с легированным имеет меньшую скорость биорезорбции, особенно за первые 2 суток пребывания в модельной среде – 0,70 % масс./сутки и 1,11 % масс./сутки соответственно. При этом оба материала имеют одинаковую тенденцию к максимальному насыщению антибиотиком за 2 ч, однако композиционная система БГА/Fe₃O₄ имеет вдвое меньшее значение адсорбционной активности по сравнению с БГА.

Ключевые слова: биогенный гидроксиапатит, ферромагнитные добавки, биорезорбция, адсорбционная активность, цефтриаксон.

The possibility of using the composite materials of biological nature, in particular biogenic hydroxyapatite (BHA) with magnetic additives and without it, as broad spectrum antibiotic carrier for orthopedics and traumatology was shown. It was found that the unalloyed sample being in the model medium has a lesser velocity of bioresorption (0.70 % mass./ day) especially in a first 2 days than alloyed sample (1.11 % mass./ day). At the same time both materials have an identical tendency into maximal saturation by antibiotic for 2 hours, however the composite system BHA / Fe₃O₄ has a twice less value of adsorption activity compared with BHA.

Keywords: biogenic hydroxyapatite, ferromagnetic additions, bioresorption, adsorption activity, ceftriaxon.

1. Кузнецова Д. С. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор) / Д. С. Кузнецова, П. С. Тимашев, В. Н. Баграташвили и др. // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, №4. – С. 201 – 212.
2. Elliott J.C. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates: studies in inorganic chemistry. – Amsterdam: Elsevier, 1994. – 389 p.
3. White T. J. Structural Derivation and Crystal Chemistry of Apatites / T. J. Webster, D. ZhiLi // Acta Crystallographica. – 2003. – Vol. 59. – P. 1 – 16.
4. Zhang L. Nanotechnology and Nanomaterials: promises for improved tissue regeneration / L. Zhang, T. J. Webster // Nano Today. – 2009. – No. 4. – P. 66 – 88.
5. Panseri S. Magnetic Hydroxyapatite Bone Substitutes to Enhance Tissue Regeneration: evaluation *in vitro* using osteoblast-like cells and *in vivo* a bone defect / S. Panseri, C. Cunha, C. D'Alessandro et. al. // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, No. 6. – P. 1 – 8.

6. *Пилипчук Є. В.* Синтез та властивості нанокompозитів Fe₃O₄/ гідроксиапатит /памідронова кислота/діетилентриамінпентаоцтова кислота /Gd³⁺ / Є. В. Пилипчук, Ю. О. Зубчук, А. Л. Петрановська та ін. // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2015. – Т. 6, №3. – С. 326 – 335.
7. *Blokhuis T. J.* Properties of Calcium Phosphate Ceramics in Relation to their *in vivo* Behavior / T. J. Blokhuis, M. F. Termaat, F. C. den Boer et. al. // The Journal of Trauma. – 2000. – Vol. 48, No. 1. – P. 179 – 186.
8. *Мирончик О. В.* Структурні характеристики та бактерицидні властивості гідроксиапатиту, збагаченого сріблом / О. В. Мирончик, Н. В. Ульянич, І. В. Уварова та ін. // Наноструктурное материаловедение. – 2012. - №2. – С. 69 – 75.
9. *Klassen H.J.* A Historical Review of the Use of Silver in the Treatment of Burns, II. Renewed Interest for Silver // Burns. – 2000. - Vol. 26, No. 2. – P. 131 – 138.
10. *Popa C. L.* Influence of Thermal Treatment on the Antimicrobial Activity of Silver-Doped Biological Apatite / C. L. Popa, C. S. Ciobanu, G. Voicu et. al. // Nanoscale Research Letters. – 2015. – No. 10(1). – P. 502 – 512.
11. *Sych O.* Si-Modified BHA Bioceramics as a Drug Delivery System: effect of modification method on structure and Rifampicin release / O. Sych, N. Pinchuk, V. Klymenko et. al. // Processing and Application of Ceramics. – 2015. - Vol. 9, Iss. 3. – P. 125 – 129.
12. *Bajić M. P.* Direct pulp capping with novel nanostructural materials based on calcium silicate systems and hydroxyapatite / M. P. Bajić, V. Petrović, V. O. Galić et. al. // Serbian Dental Journal. – 2016. – Vol. 63, No. 4. – P. 183 – 188.
13. *Rau J. V.* Fe-Doped Hydroxyapatite Coatings for Orthopedic and Dental Implant Applications / J. V. Rau, I. Cacciotti, A. De Bonis et. al. // Applied Surface Science. – 2014. - No. 307. – P. 301 – 308.
14. *Skorokhod V. V.* Porosity and Bioactivity of Hydroxyapatite-Glass Composites / V. V. Skorokhod, L. A. Ivanchenko, N. D. Pinchuk et. al. // Functional Materials. – 2006. – Vol. 13, No. 2. – P. 1 – 8.
15. *Li Y.* Iron (III) and Manganese (II) Substituted Hydroxyapatite Nanoparticles: characterization and cytotoxicity analysis / Y. Li, C. T. Nam, C. P. Ooi // Journal of Physics (Conference Series). – 2009. - No. 187. – P. 1 – 8.
16. *Tran N.* Increased Osteoblast Functions in the Presence of Hydroxyapatite-Coated Iron Oxide Nanoparticles / N. Tran, T. J. Webster // Acta Biomaterialia. – 2011. – No. 7. – P. 1298–1305.
17. *Márquez F.* Preparation of Hollow Magnetite Microspheres and their Applications as Drugs Carriers / F. Márquez, G. M. Herrera, T. Campo et. al. // Nanoscale Research Letters. – 2012. - No. 7. – P. 210 – 219.
18. *Головин Ю. И.* Новые наномеханические подходы к адресной доставке лекарств и управлению их активностью на молекулярном уровне с помощью магнитных наночастиц // Вестник ТГК. – 2013. - Т. 18, №4. – С. 1954 – 1960.
19. *Tapan K. J.* Biodistribution, Clearance, and Biocompatibility of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles in Rats / K. J. Tapan, M. K. Reddy, M. A. Morales et. al. // Molecular pharmaceutics. – 2008. - Vol. 5, No. 2. – P. 316 – 327.
20. *Prijic S.* Increased Cellular Uptake of Biocompatible Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles into Malignant Cells by an External Magnetic Field / S. Prijic, J. Scancar, R. Romih et. al. // J. Membrane Biol. – 2010. - No. 236. – P. 167 – 179.
21. *Филатов С. А., Кучинский Г. С., Лале Дж. М.и др.* Допированные и декорированные углеродные наноматериалы для систем накопления энергии // Наноразмерные системы: строение, свойства, технологии (НАНСИС–2012): тезисы IV Междунар. науч. конф. 19–22 нояб. 2013 г., Киев, 2012. – С. 48.
22. *Lu X.* Theoretical Analysis of Calcium Phosphate Precipitation in Simulated Body Fluid / X. Lu, Y. Leng // Biomaterials. – 2005. - No. 26. – P. 1097 – 1108.
23. *Ploux L.* Bacteria/material interfaces: role of the material and cell wall properties / L. Ploux, A. Ponche, K. Anselme // Journal of Adhesion Science and Technology. – 2008. - Vol. 24, No. 13–14. – P. 2165–2201.
24. *Montali A.* Antibacterial coating systems / A. Montali // Injury, Int. J. Care Injured. – 2006. – No. 37. – P. 581 – 586.
25. *Guo Ya-J.* Bactericidal property and biocompatibility of gentamicin-loaded mesoporous carbonated hydroxyapatite microspheres / Ya-J. Guo, T. Long, W. Chen et. al. // Materials Science and Engineering. – 2013. - No. 33. – P. 3583 – 3591.

26. *Otychenko O. M.* Adsorption features of the substances with different molecular mass on biogenic hydroxyapatite doped by nanomagnetite / O. M. Otychenko, T. Ye. Babutina, O. R. Parkhomey et. al. // *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*. – 2017. - Vol. 15, No. 1. – P. 185 – 192.
27. *Пат. 61938 U* Україна, МПК А61К35/32,33/00,6/02, А61Р19/00 (2003). Гідроксіапатит і спосіб його одержання (варіанти) / Е.П. Подрушняк, Л.А. Іванченко, В.Л. Іванченко. – № 99095233; заявл. 21.09.1999; опубл. 15.12.2003, Бюл. № 12. – 7 с.
28. *Пат. 26584 U* Україна, МПК В 22 F 9/26 (1999). Спосіб одержання високодисперсного порошку заліза / Т.М. Швець, Н.Ф. Кущевська, Т.С. Максименко. – № 95031196; заявл. 16.03.1995; опубл. 11.10.1999, Бюл. № 6. – 4 с.
29. *Otychenko O. M.* Influence of Thermolysis in the Nitrogen Medium on Physicochemical Properties of Medical Using Material Based on Biogenic Hydroxyapatite / O. M. Otychenko, T. Ye. Babutina, O. R. Parkhomey et. al. // *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. – 2017. – Vol. 8, No. 1. – P. 10–17.
30. *Пат. 14380 U* Україна, МКІ 8 F 22/6 (2014). Спосіб одержання нанодисперсного феромагнітного порошку / Т. Є. Бабутина, О. А. Іващенко, А. О. Перекос, І. В. Уварова. – № 105662; заявл. 05.12.2011; опубл. 10.06.2014, Бюл. 11. - 5 с.
31. *Отиченко О. М.* Вплив попередньої магнітної обробки на динаміку розчинності композиційного гідроксиапатитного матеріалу / О. М. Отиченко, Н. Д. Пінчук, О. Р. Пархомей та ін. // *Наноструктурное материаловедение*. – 2014. - № 2. – С. 45–52.
32. *Гурин И. В.* Получение длиномерных каталитических образований углерода и изучение их биосовместимости / И. В. Гурин, Б. П. Введенский, В. А. Гурин и др. // *Біотехнологія*. – 2011. - Т. 4, № 2. – С. 54–60.
33. *Уварова І. В.* Наноматеріали медичного призначення / І. В. Уварова, П. П. Горбик, С. В. Горобець ТА ІН. – К. : Наук. Думка, 2014. – 416 С.