

УДК 666.016.2546.41616-7

МАКРОПОРИСТЫЕ КАЛЬЦИЙФОСФАТНЫЕ МАТРИКСЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПО ТЕХНОЛОГИИ САМОСХВАТЫВАЮЩИХСЯ ЦЕМЕНТОВ

© 2021 г. Ю. С. Лукина^{1,2,*}, В. В. Зайцев², Л. В. Эрхова³,
Д. П. Крутько³, Н. С. Гаврюшенко², Д. А. Леменовский³

¹Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, Москва, 125047 Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова,
ул. Приорова, 10, Москва, 127299 Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, стр. 3, Москва, 119991 Россия

*e-mail: lukina_rctu@mail.ru

Поступила в редакцию 25.06.2020 г.

После доработки 09.09.2020 г.

Принята к публикации 10.09.2020 г.

Разработан способ получения макропористых матриксов на основе карбонатного гидроксипатита по технологии самосхватывающихся цементов для целей хирургической остеологии. Макропористость остеокондуктивных кальцийфосфатных матриксов получена введением парафиновых гранул в сухую цементную смесь с последующей их экстракцией органическими растворителями из гидратированных в водном растворе матриксов. Испытания *in vivo* полученных материалов показали высокую биосовместимость с выраженным ангиогенезом, что достигалось дополнительной обработкой в среде диоксида углерода в сверхкритическом состоянии.

Ключевые слова: кальцийфосфатный цемент, макропористость, гидроксипатит, парафиновые гранулы, сверхкритический CO₂, низкотемпературная технология, экстракция, подпрессовка

DOI: 10.31857/S0002337X21010103

ВВЕДЕНИЕ

Постоянно увеличивающиеся число и тяжесть травм опорно-двигательной системы человека, с одной стороны, и высокая частота посттравматических осложнений, связанных с нарушением репаративного остеогенеза, с другой стороны, вызывают необходимость поиска новых способов влияния на репарацию костной ткани и профилактики осложнений.

Восстановление объема костной ткани при коррекции приобретенных или врожденных дефектов является сложной хирургической задачей, при решении которой актуально применение кальцийфосфатных остеопластических материалов, обладающих сформированной пористой структурой, стимулирующей развитие ангиогенеза, ускоряющего в конечном итоге регенерацию костной ткани.

Наиболее распространенным остеопластическим материалом (фосфатом кальция), используемым в области хирургической остеологии, является гидроксипатит (ГАП) в силу схожести его состава с главным минеральным компонентом костной ткани — карбонатсодержащим нестехиометрическим ГАП $\text{Ca}_{10-x-y/2}(\text{HPO}_4)_x(\text{CO}_3)_y(\text{PO}_4)_{6-x-y}(\text{OH})_{2-x}$.

Большой радиус карбонат-иона создает искажения в решетке ГАП, повышает растворимость в водных средах и увеличивает скорость резорбции в организме реципиента [1].

Большинство кальцийфосфатных цементов не обладают макропористостью, несмотря на высокие значения общей пористости, что затрудняет васкуляризацию, доступ крови к контактным поверхностям матрикса через формирующуюся сеть кровеносных капилляров, ангиогенез и остеоинтеграцию (диаметр остеона находится в пределах 100–150 мкм) [2, 3]. Большое количество исследований направлено на получение макропористых цементов путем добавления в состав цемента растворимых солей, полимеров в виде гранул, волокон: сахарозы, NaHCO₃, Na₂HPO₄, KCl, маннита, желатина, частиц замороженного раствора Na₂HPO₄, полиглактина [2, 4–8]. Можно выделить два основных механизма образования пористости: за счет выделения CO₂ в процессе протекания химической реакции и за счет введения вымываемых добавок солей или полимеров с формированием макропор размером, соответствующим размеру (как правило, коммерчески доступному) вводимых частиц. Растворение порообразующих доба-

вок в самосхватывающихся цементов проводится от нескольких часов до нескольких месяцев для разных по химическому составу добавок. Эффективность указанных методов доказана увеличением макропористости самосхватывающихся цементов, однако в литературных источниках кинетика растворения и остаточное содержание порообразующих добавок к определенному моменту времени не рассмотрены.

Существующие коммерческие апатитовые цементы (Norian SRS, Graftys, β -, γ -BSM, Mimix, Calcibon), используемые в регенеративной медицине, обладают прочностью от 12 до 60 МПа и являются микропористыми. Увеличение макропористости приводит к снижению прочности по экспоненциальному закону. С целью повышения прочности матриц, полученных по технологии самосхватывающихся цементов, может проводиться подпрессовка цементной пасты [9–11]. В процессе подпрессовки удаляется вода, количество которой влияет на микропористость, увеличивается количество контактных связей.

Еще одним важным условием для улучшения механических характеристик материала является температура, при которой происходит набор прочности. Например, при изменении температуры выдержки от 40 до 80 °С при гидролизе подпрессованного α -трикальцийфосфата (ТКФ) прочность увеличивается и достигает 95 МПа при давлении подпрессовки 400 МПа [10].

Целью настоящей работы явилась разработка метода получения матрикса для изготовления хирургических имплантатов по технологии самосхватывающихся цементов на основе карбонатного ГАП с макропористой открытой системой, сформированной с помощью удаляемого порообразователя.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

α -ТКФ получали в ходе твердофазного синтеза обжигом смеси CaCO_3 и CaHPO_4 в мольном соотношении 2 : 1 при 1400 °С в течение 1 ч.

Карбонатный гидроксипатитовый цемент получали смешением α -ТКФ, CaCO_3 и моногидрата однозамещенного фосфата кальция ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) в соотношении 85 : 12 : 3 мас. % (состав коммерческого цемента Norian ®SRS).

С целью получения прочных матриц цементную смесь, увлажненную 10 мас. %-ным раствором 12-водного двухзамещенного гидрофосфата натрия ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$), подвергали одноосному прессованию на гидравлическом прессе П-10, сушили на воздухе в течение суток. Отверждение, набор прочности проводили в растворе $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ при 60 °С в течение 3–72 ч.

Макропористость цементного камня достигалась введением парафиновых гранул в сухую це-

ментную смесь в количестве 20–30%, подпрессовкой увлажненной цементной смеси при давлении 130 или 200 МПа и экстракцией парафина из матриц при воздействии органических растворителей (хлороформа, толуола) в аппарате Со-склета до постоянной массы (точность 0.001 г) с последующими вакуумированием в течение 24 ч и, при необходимости, экстракцией диоксидом углерода в сверхкритическом (СК) состоянии в проточном реакторе (90 °С, 100 бар, 6 ч) с использованием насоса высокого давления (TharSFC).

Парафиновые гранулы были получены путем охлаждения при постоянном перемешивании с помощью верхнеприводной мешалки (200 об./мин) нагретой до 80 °С смеси парафина и 0.03%-ного мыльного раствора в соотношении 15 : 1. Парафиновые гранулы отфильтровывали и рассеивали на ситах с целью отбора гранул размером 200–500 мкм.

Прочность матриц определяли на образцах размером 10 × 10 × 30 мм посредством универсальной испытательной машины LFV 10-50T (Walter + Bai AG) при скорости нагружения 8 мм/мин после их выдержки в растворе и высухания на воздухе в течение 1 суток.

Открытую пористость полученных реакционно-связанных композиционных материалов определяли методом гидростатического взвешивания в керосине.

Рентгенографические исследования проводили на дифрактометре D/Max-2500 с вращающимся анодом (Rigaku). Съемку осуществляли в режиме на отражение с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения (интервал углов $2\theta = 2^\circ\text{--}70^\circ$, шаг по 2θ 0.02°, скорость регистрации спектров 1°/мин). Качественный анализ полученных рентгенограмм проводили с помощью пакета программ WinXPow при использовании базы данных ICDD PDF-2.

Количественный анализ проводили с использованием корундового числа I/I_c (отношение интенсивностей 100%-ных линий вещества и корунда ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) в смеси, содержащей по 50 мас. % компонентов). Весовая доля вычислялась по формуле

$$\omega_A = \frac{I_{iA}/(I/I_c(A))I_{iA}^{rel}}{\sum I_{iK}/(I/I_c(K))I_{iK}^{rel}},$$

где I_{iA} – измеренная интенсивность для i -го рефлекса фазы A , I_{iA}^{rel} – относительная интенсивность этого рефлекса в базе данных, $I/I_c(A)$ – корундовое число для определяемой фазы A , I_{iK} , I_{iK}^{rel} , $I/I_c(K)$ – соответствующие величины для всех (включая A) компонентов смеси.

Микроструктуру изучали на сканирующем электронном микроскопе с автоэмиссионным источником LEO SUPRA 50VP (Carl Zeiss). Хром напыляли на образцы с помощью автоматической напылительной установки Quorum Q150T ES.

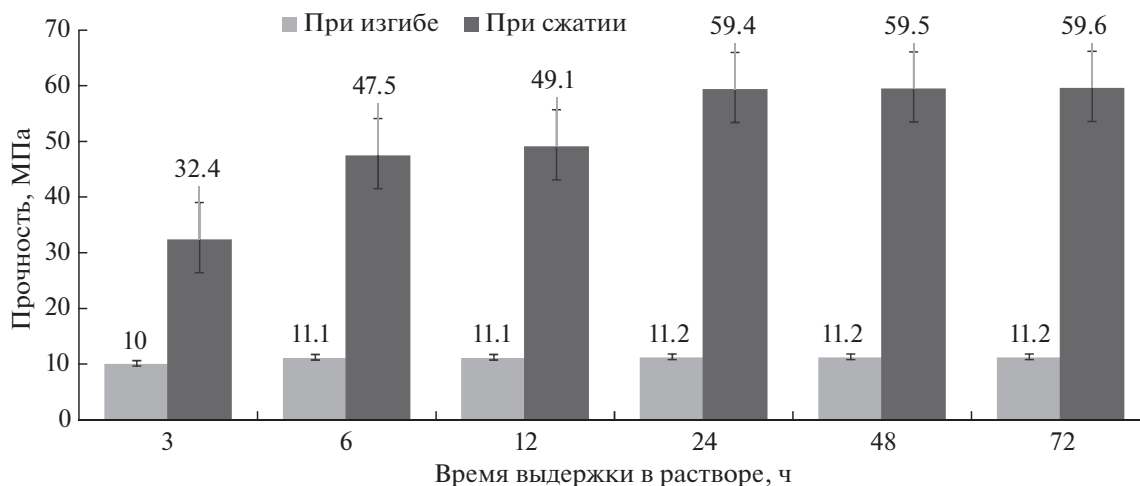


Рис. 1. Механическая прочность матриц.

Содержание групп CH_2 и CH_3 парафина рассчитывали методом ЯМР. Спектры ЯМР ^1H были зарегистрированы при комнатной температуре в CDCl_3 на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц). Значения химических сдвигов измерены относительно тетраметилсилана. Образцы для ЯМР готовили путем 4-кратной экстракции измельченного матрикса в 6 мл хлористого метилена в УЗИ-бане без нагревания, центрифугирования и упаривания экстракта в вакууме. Остаток растворяли в 0.6 мл CDCl_3 . Соотношение $[\text{CH}_2]/[\text{CH}_3]$ определяли интегрированием сигналов с $\delta = 1.25$ и 0.88 м.д. соответственно.

Доклиническая оценка биосовместимости и степени стимуляции развития ангиогенеза полученных кальцийфосфатных матриц проводилась в исследованиях *in vivo* на крысах линии Wistar с использованием модели подкожной имплантации.

Биосовместимость и стимуляцию развития ангиогенеза оценивали с помощью гистологического исследования (шлиф-срезы окрашивались гематоксилином и эозином) морфологических изменений в соединительнотканной капсуле, сформированной вокруг имплантированного в подкожную клетчатку экспериментального животного кальцийфосфатного матрикса с использованием микроскопа и программ ImageView, HistoMorph v.2.2.

Для удобства обработки получаемых результатов была принята балльная система оценки.

Для оценки выраженности воспалительной реакции вокруг имплантированного матрикса:

3 балла – отсутствие воспаления;

2 балла – признаков гнойного воспаления нет, небольшая лейкоцитарная инфильтрация прилегающих к имплантату тканей;

1 балл – выраженная лейкоцитарная инфильтрация тканей без наличия очагов абсцедирования;

0 баллов – выраженное гнойное воспаление.

Для оценки выраженности ангиогенеза в соединительнотканной капсуле, окружающей имплантат:

3 балла – площадь новообразованных сосудов больше 5%;

2 балла – площадь новообразованных сосудов в пределах 3–5%;

1 балл – площадь новообразованных сосудов в пределах 2–4%;

0 баллов – площадь новообразованных сосудов в пределах 0–2%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При выдержке кальцийфосфатных матриц в растворе 12-водного двухзамещенного гидрофосфата натрия прочностные характеристики увеличиваются на 47% при увеличении времени выдержки с 3 до 6 ч и на 25% – с 6 до 24 ч, далее за трое суток прочность изменяется не более чем на 4% (рис. 1).

Кинетика набора прочности цементного камня зависит от его фазового состава и микроструктуры. По данным РФА (рис. 2), фазовый состав цементного камня после выдержки при 60°C в растворе 12-водного двухзамещенного гидрофосфата натрия представлен ГАП, дигидратом гидрофосфата кальция (ДФК), непрореагировавшими α -ТКФ, β -ТКФ и карбонатом кальция.

С увеличением времени выдержки в растворе отверждения фазовый состав постепенно изменяется, пики фазы ГАП становятся более интенсивными, происходит превращение α -ТКФ в ГАП. Скорость образования ГАП на сроках твер-

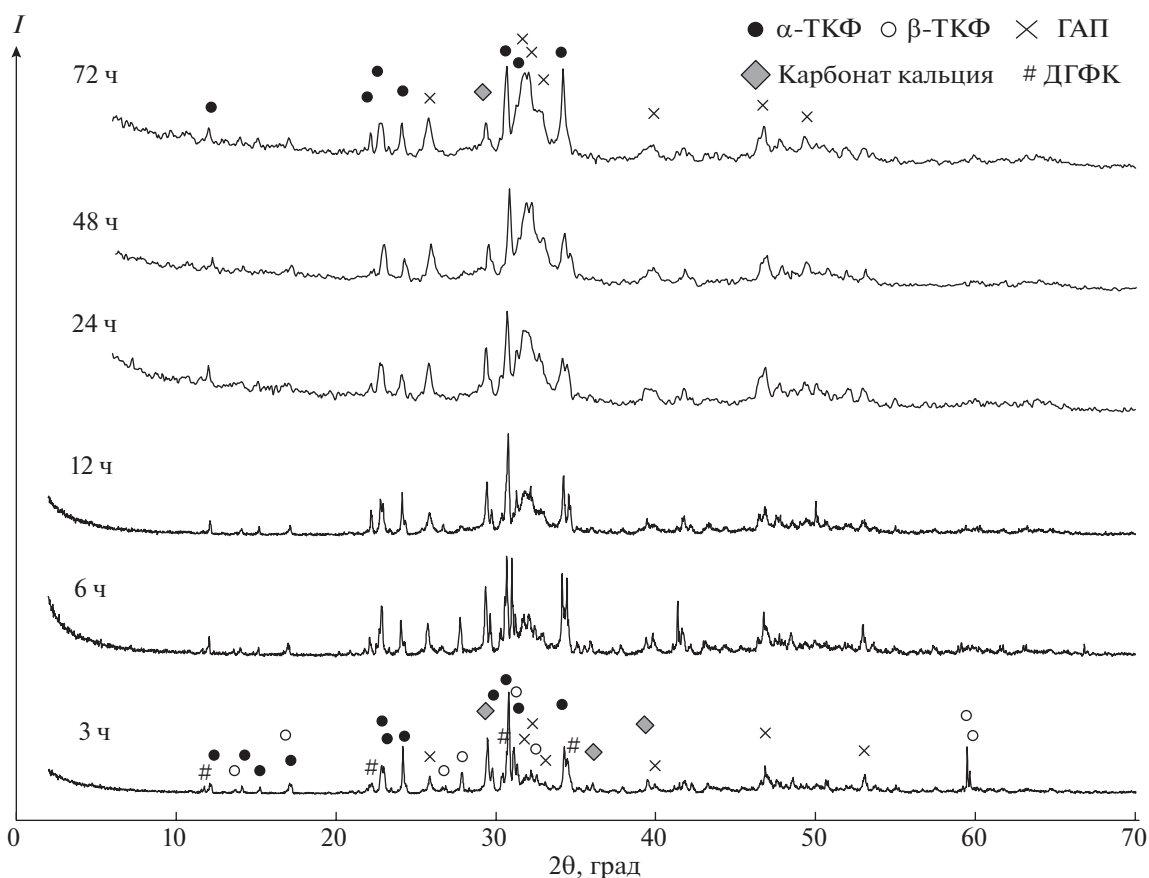


Рис. 2. Диффрактограммы цементного камня после твердения в течение 3–72 ч.

дения выше 24 ч равна скорости гидратации α -ТКФ (рис. 3), тогда как на сроках 3–24 ч скорость образования ГАП превышает скорость превращения α -ТКФ, что связано с взаимодействием карбоната кальция с моногидратом гидрофосфата кальция и 12-водным двузамещенным гидрофосфатом натрия, приводящим к образованию ДГФК и ГАП. К третьим суткам выдержки в растворе лишь 30% α -ТКФ превращается в ГАП. Наибольшая скорость превращения α -ТКФ характерна для сроков до 3 ч, когда 23% преобразуется в иные фазы (ГАП, ДГФК).

При соприкосновении с водой на контактной поверхности исходных частиц, по-видимому, начинают идти реакции растворения, в связи с чем раствор 12-водного гидрофосфата натрия начинает насыщаться ионами OH^- , HPO_4^{2-} , Ca^{2+} , H_2PO_4^- . При прессовании “лишняя” жидкость выжимается, происходит уплотнение, увеличивается количество контактов исходных частиц, что вызвано необратимой деформацией частиц, сокращается количество пор, внутри которых в течение первых суток после формования происходят пересыщение ионами и образование кристаллов ГАП или дигидрата двузамещенного фосфата кальция.

Т.е. в начальные сроки твердения механическая прочность обусловлена в большей степени когезией и адгезией и в меньшей степени образованием и ростом кристаллогидратов.

По мере увеличения количества образованных кристаллогидратов на поверхности исходных частиц ограничивается диффузия жидкости к негидратированной части частиц, в связи с чем замедляется скорость образования целевых фаз, при которой с 24 до 72 ч выдержки доля целевых фаз не превышает 2.7%. Повышение температуры раствора отверждения до 60°C вызвано необходимостью повышения растворимости исходных компонентов для увеличения скорости протекания реакции.

В ИК-спектрах присутствуют интенсивные полосы около 1410 – 1423 , 1450 – 1470 , 712 и 870 – 875 cm^{-1} , характерные для карбонатных групп CO_3^{2-} .

На прочностные характеристики матриц оказывают непосредственное влияние особенности микроструктуры цементного камня. На микрофотографиях образцов через 3 ч выдержки в растворе отверждения видны зародыши кристаллов ГАП на поверхности частиц α -ТКФ, представ-

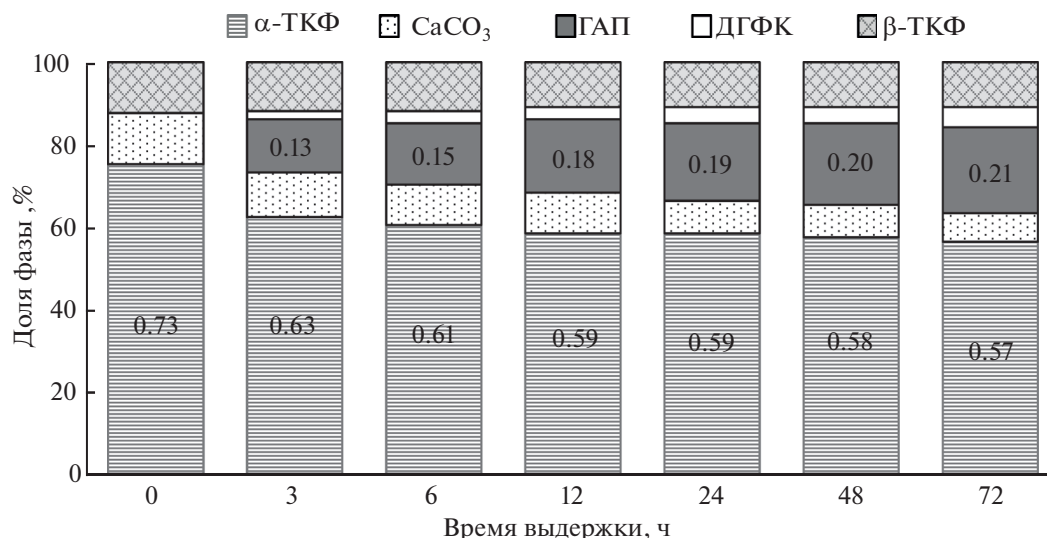


Рис. 3. Изменение фазового состава цементного камня.

ляющие собой тонкие иглы (рис. 4а, 4б). Через 6 ч твердения на поверхности α-ТКФ наблюдается значительное количество игольчатых кристаллов длиной до 4 мкм и пластинчатых кристаллов ГАП (рис. 4в, 4г). Через 24 ч присутствуют пластинчатые и игольчатые кристаллы длиной около 10 мкм, расположенные сруктами. Такая структура сохраняется в течение 48 и 72 ч (рис. 4д, 4е). Происходит заполнение межзернового пространства вновь образованными кристаллами, контактирующими друг с другом, в связи с чем увеличивается механическая прочность (рис. 1). Микроструктура цементного камня не меняется после 24 ч твердения, что, в совокупности с данными по прочностным характеристикам и степени протекания реакции, подтверждает образование слоя новых кристаллов на поверхности α-ТКФ, а также предотвращение диффузии жидкости и дальнейшей гидратации с увеличением содержания целевых фаз.

Для получения макропористых матриксов на основе карбонатного ГАП по низкотемпературной технологии мы использовали метод формирования пористой структуры за счет введения частиц парафина размером 250–500 мкм в сухую смесь с последующим их вымыванием из цементного камня при температуре не выше 120°C. Наиболее подходящими добавками для создания пористой структуры, соответствующими требованиям по температуре экстракции и отсутствию химического взаимодействия с компонентами смеси, являются частицы органических веществ. Преимуществами парафина перед другими органическими веществами являются возможность приготовления гранул различного размера методом несмешивающихся жидкостей, отсутствие химическо-

го взаимодействия с матриксом и хорошая растворимость в СК-СО₂.

В качестве растворителей для экстракции парафина использовали хлороформ или толуол. Потери массы образцов рассчитывали в % от значения предыдущего измерения (табл. 1). В табл. 1 приведены средние значения потери массы образцов, содержащих 20% парафиновых гранул в исходной смеси, при экстракции в органических растворителях.

При экстракции парафина в хлороформе масса образцов остается неизменной после 15 ч, в толуоле — после 24 ч. Потери массы образцов не соответствуют исходному содержанию парафина в связи с выплавлением некоторого количества парафина из образцов при выдержке в растворе отверждения при 60°C, а также из-за разницы в массе и плотности исходных и конечных фаз.

Следующим этапом очистки пористых кальцийфосфатных матриксов является воздействие

Таблица 1. Потери массы образцов при экстракции в органических растворителях

Время экстракции, ч	Потери массы, %	
	хлороформ	толуол
3	7.11	7.12
6	2.32	3.38
9	1.79	2.08
12	1.52	1.31
15	0.18	0.21
24	0	0.17
28	0	0

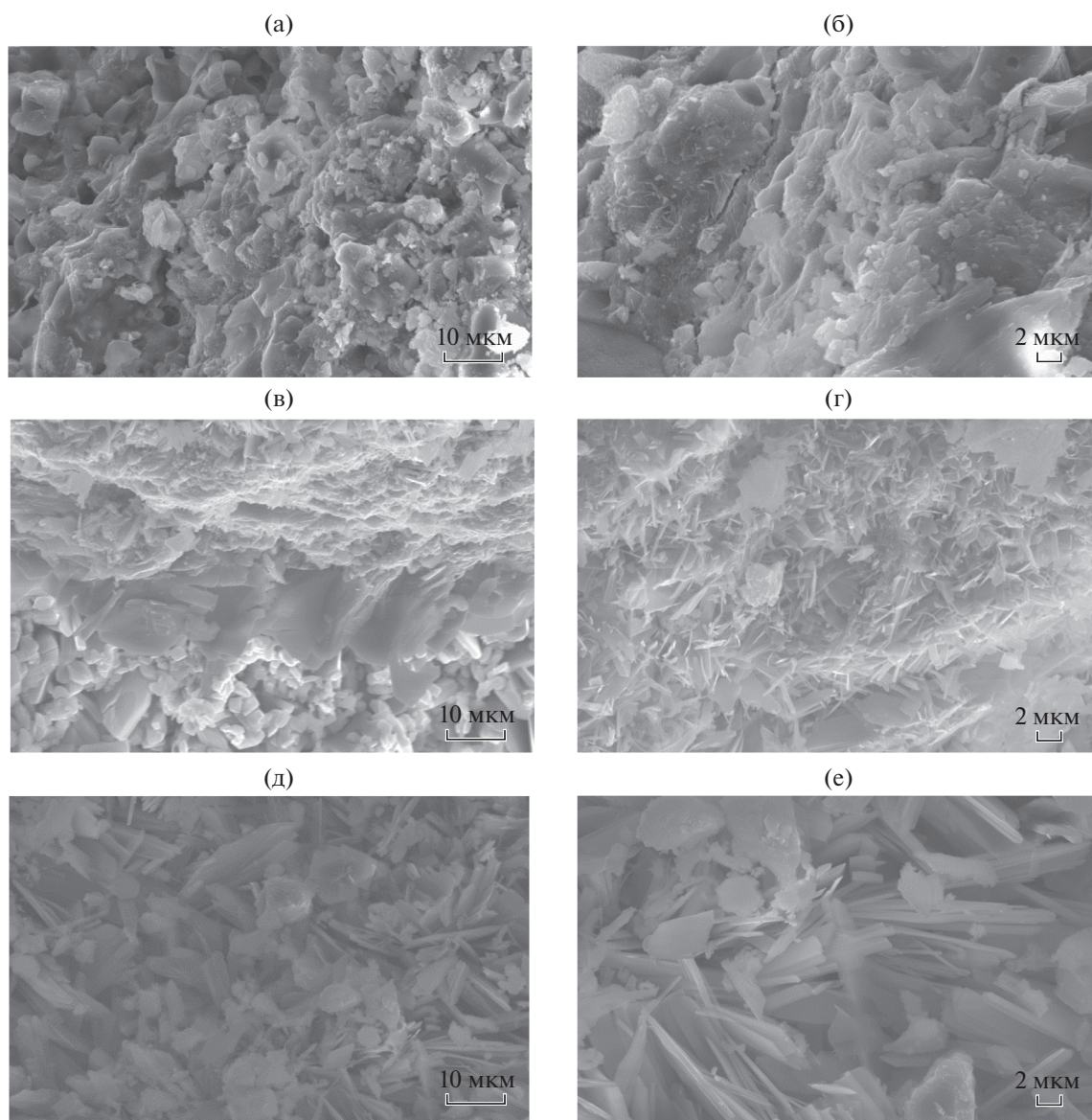


Рис. 4. Микроструктура цементного камня, выдержанного в растворе в течение 3 (а, б), 6 (в, г), 72 ч (д, е).

на них СК-СО₂, обладающим высокой диффузионной способностью, низкой вязкостью, способностью хорошо растворять неполярные соединения. Массы образцов после обработки в среде СК-СО₂ незначительно уменьшались на границе точности взвешивания.

В спектрах ЯМР ¹H (табл. 2) наблюдается уменьшение соотношения метиленовых и метильных протонов в парафине матрикса [CH₂]/[CH₃] в процессе экстракции в органическом растворителе и дальнейшее уменьшение в процессе обработки в СК-СО₂, т.е. доля разветвленных алканов в остаточном парафине повышается с увеличением степени очистки образца. Это подтверждает дальнейшую экстракцию парафина в СК-СО₂ после

очистки в органическом растворителе, несмотря на то что точность взвешивания не позволяет зафиксировать изменение массы. При этом в спектрах не наблюдается даже следовых количеств использованных растворителей, что указывает на их полное удаление при вакуумировании образцов, обладающих высокими значениями открытой пористости.

Возможно, парафин остался после вымывания в органических растворителях в виде тонких покрытий на внутренней поверхности матрисков и дополнительное воздействие СК-СО₂ привело к более эффективной экстракции.

Открытая пористость матрисков, прессованных при давлении 130 МПа, после экстракции

парафина составляет $44 \pm 3\%$ для образцов, содержащих 20 мас. % парафина в исходной цементной смеси, и $61 \pm 6\%$ – для образцов, содержащих 30 мас. % парафина, что в несколько раз превышает значения пористости образцов, не содержащих парафин в исходной смеси, которая составляет $4 \pm 0.4\%$.

Прессование повышает прочность матриц на основе карбонатного ГАП в 3.5–4 раза по сравнению с непрессованными формами материала, несмотря на невысокую степень гидратации, преимущественно за счет сил адгезии и когезии. Поэтому создание пористости в таких матриксах приводит к очень резкому падению прочности (рис. 5). Рост давления прессования с 130 до 200 МПа увеличивает прочность на 10–20%. Прочность матриц, полученных по технологии самосхватывающихся композиций с добавлением 30 мас. % парафиновых гранул с сухой смесью, ниже нижней границы прочности губчатой кости, поэтому для использования матриц в качестве остеопластического материала макси-

Таблица 2. Мольное отношение $[CH_2]/[CH_3]$ в матриксах до и после экстракции парафина

$[CH_2]/[CH_3]$		
до экстракции	после экстракции толуолом	после экстракции СК-СО ₂
12.2	6.1	4.5

мальное количество введенных гранул ограничивается 20 мас. %.

Доклиническая оценка разработанного материала и оценка необходимости использования дополнительной обработки с помощью СК-СО₂ проводились с использованием модели эктопического остеогенеза. Результаты исследований представлены в табл. 3.

Карбонатный ГАП не вызывал раздражающего действия на окружающие ткани при имплантации в подкожную клетчатку мелкого лабораторного животного. Отсутствие пористости в кальцийфос-

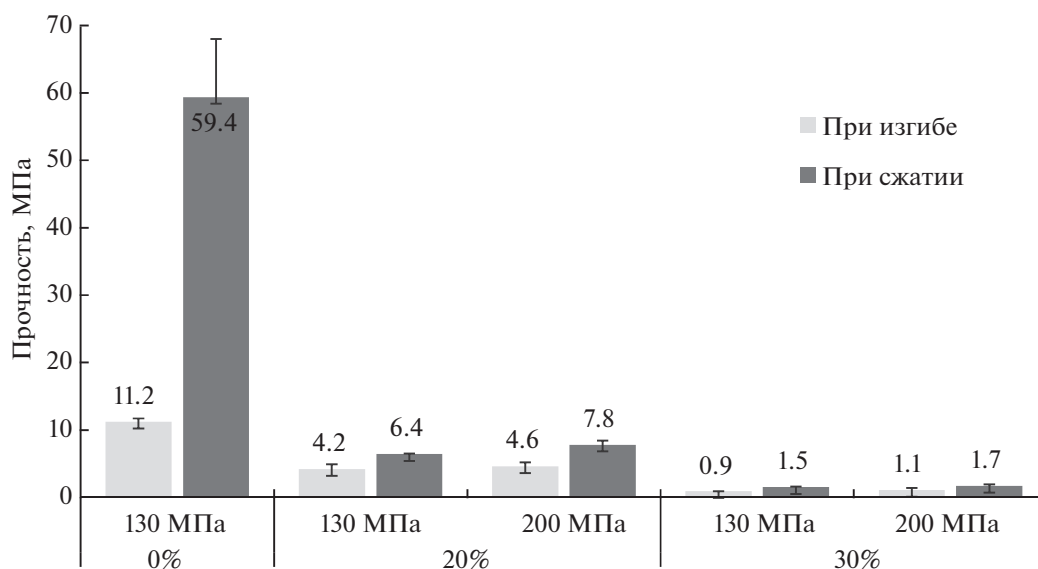


Рис. 5. Прочность матриц после экстракции парафина при его содержании в исходной смеси 0, 20 и 30 мас. %.

Таблица 3. Влияние пористости и очистки в СК-СО₂ на биосовместимость

Экспериментальный образец	Параметры в баллах		
	воспаление	ангиогенез	сумма
Матрикс, не содержащий парафина в цементной смеси	3	0	3
Матрикс, полученный экстракцией толуолом 20% парафина, содержащегося в исходной цементной смеси	3	2	5
Матрикс, полученный экстракцией толуолом 20% парафина, содержащегося в исходной цементной смеси, и дополнительно очищенный СК-СО ₂	3	3	6

фатных имплантатах значительно тормозило развитие ангиогенеза. В свою очередь прессованные матриксы со сформированной макропористой системой активно стимулировали ангиогенез с прорастианием капиллярной сети в пористую систему имплантата. Дополнительная очистка СК-СО₂ показала более активное стимулирование ангиогенеза, что мы связываем с отсутствием тонких парафиновых пленок на кристаллической структуре цементного камня, которые могли остаться после экстракции парафина органическими растворителями. Такие пленки гидрофобизируют поверхность, мешая пропитке матрикса межклеточными жидкостями и адгезии клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подпрессовка увлажненной цементной смеси для приготовления матриксов по технологии самосхватывающихся цементов приводит к повышению прочностных характеристик, что позволяет на их основе создавать макропористые имплантаты.

Введение парафиновых гранул в состав сухой цементной смеси с последующей экстракцией из гидратированных матриксов позволяет получать макропористые кальцийфосфатные имплантаты. Дополнительная очистка с помощью технологии сверхкритических флюидов макропористого кальцийфосфатного матрикса, предварительно очищенного от парафина органическими растворителями, приводит к повышенной биологической совместимости.

Разработанный кальцийфосфатный матрикс является остеокондуктивным материалом, сформированная макропористость которого обеспечивает развитие ангиогенеза и увеличивает остеоинтеграцию при коррекции патологии опорно-двигательной системы человека.

Данный материал на основе карбонатного ГАП проходит доклиническую оценку в модельных исследованиях *in vivo* и *in vitro* для последующей регистрации в качестве изделия медицинского назначения.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарят Российский фонд фундаментальных исследований (проект 18-29-06010) за финан-

совую поддержку и ООО ИПК «ЛИК» за техническую поддержку настоящей работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гурин А.Н., Гурин Н.А., Петрович Ю.А.* Карбонат-гидроксиапатит как фактор структурно-функциональной организации минерализованных тканей в норме и при патологии. Перспективы применения в костнопластической хирургии // *Стоматология*. 2009. № 2. С. 76–79.
2. *Takagi S., Chow L.* Formation of Macropores in Calcium Phosphate Cement Implants // *Mater. Sci.: Mater. Med.* 2001. V. 12. P. 135–139.
3. *Yin Y., Ye F., Yao K., Cui J., Song X.* Gelatin Manipulation of Latent Macropores Formulation in Brushite Cement // *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2003. V. 14. P. 255–261.
4. Patent 6,547,866 B1 United States. Porous calcium phosphate cement / Edwards B. [et al]; Assignee: Howmedica Osteonics Corp. — № 09/699,662; field: 30.10.00; date of patent 15.04.03.
5. *Yoshikawa T., Suwa Y., Ohgushi H., Tamai S., Ichijima K.* Self Setting Hydroxyapatite Cement as a Carrier for Bone-Forming Cells // *Biomed. Mater. Eng.* 1996. V. 6. P. 345–351.
6. *Vasconcellos L.A., dos Santos L.A.* Calcium Phosphate Cement Scaffolds with PLGA Fibers // *Mater. Sci. Eng. C*. 2013. V. 33. P. 1032–1040.
7. *Tajima S., Kishi Yu., Oda M., Maruta M., Matsuya S., Ishikawa K.* Fabrication of Biporous Low-crystalline Apatite Based on Mannitol Dissolution from Apatite Cement // *Dental Mater. J.* 2006. № 25 (№ 3). P. 616–620.
8. *Филиппов Я.Ю.* Реакционно-связанные композиции на основе фосфатов кальция для регенерации костных тканей: Автореф. дис. к.х.н. М., 2013.
9. *Лукина Ю.С., Свентская Н.В., Голикова П.В., Сивков С.П., Белецкий Б.И., Зайцев В.В.* Реакционно-связанный биорезорбируемый композиционный материал // *Стекло и керамика*. 2013. № 5. С. 34–39.
10. *Ларионов Д.С., Путляев В.И., Сафронова Т.В., Филиппов Я.Ю.* Низкотемпературные методы получения кальцийфосфатных биоматериалов: цементы и реакционно-связанные композиты // *Вестн. РФФИ*. 2011. V. 72. № 4. P. 97–105.
11. *Филиппов Я.Ю., Ларионов Д.С., Путляев В.И., Колягин Ю.Г., Георгиевский Д.В., Агахи К.А., Ковальков В.К., Соколов А.В.* Кинетические особенности формирования реакционно-связанных фосфатных биоматериалов // *Наносистемы: физика, химия, математика*. 2013. Т. 4. № 1. С. 54–65.