

Методика реконструкции челюстно-лицевой области с использованием индивидуальных имплантатов из биоактивной керамики

Д. Е. Кульбакин^{1, 2, 3}, Е. Л. Чойнзонов^{1, 3, 4}, С. Н. Кульков², С. П. Буякова², В. И. Чернов¹,
М. Р. Мухамедов^{1, 4}, А. С. Буяков²

¹Отделение опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634050 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Минобрнауки России; Россия, 634050 Томск, просп. Ленина, 36;

³ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники» Минобрнауки России; Россия, 634050 Томск, просп. Ленина, 40;

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Денис Евгеньевич Кульбакин kulbakin_d@mail.ru

Введение. В последнее время наметилась тенденция к поиску новых, безопасных, эффективных методик реконструкции челюстно-лицевой области у онкологических больных. Среди материалов для протезирования костей особого внимания заслуживает керамика. **Цель исследования** – разработка методики персонализированного подхода к реконструкции костных структур челюстно-лицевой области имплантатами (эндопротезами) из биоактивной керамики.

Материалы и методы. В нашем исследовании мы использовали технику виртуального планирования макета имплантата для реконструкции челюстно-лицевой области на основе данных предоперационной спиральной компьютерной томографии лицевого скелета пациента.

Результаты. Разработанная нами новая комплексная методика по предоперационному планированию и созданию индивидуальных имплантатов из биоактивной керамики для реконструкции челюстно-лицевой области клинически применима и востребована в современных тенденциях реконструктивной хирургии.

Выводы. Реконструктивные операции с применением имплантатов из биоактивной керамики позволяют достичь высоких функциональных и косметических результатов в реконструкции больших послеоперационных дефектов челюстно-лицевой области у любого больного и тем самым улучшить качество жизни пациентов с опухолями челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: опухоли челюстно-лицевой области, реконструктивная хирургия, имплантат, биоактивная керамика

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-29-34

Method of maxillofacial reconstruction using individualized implants made of bioactive ceramics

D. E. Kulbakin^{1, 2, 3}, E. L. Choyznzonov^{1, 3, 4}, S. N. Kulkov², S. P. Buyakova², V. I. Chernov¹, M. R. Mukhamedov^{1, 4}, A. S. Buyakov²

¹Department of Head and Neck Tumors, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny lane, Tomsk, 634050, Russia;

²National Research Tomsk State University, Ministry of Education and Science of Russia; 36 Lenin Ave, Tomsk, 634050, Russia;

³Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics; 36 Lenin Ave, Tomsk, 634050, Russia;

⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy trakt, Tomsk, 634055, Russia

Introduction. Many researchers are currently searching for new, safe, and effective methods of maxillofacial reconstruction in cancer patients. In this case, special attention should be paid to ceramic implants.

Objective: to develop a personalized approach to the maxillofacial reconstruction using bioactive ceramic implants.

Materials and methods. We performed virtual planning of the implants for the reconstruction of the maxillofacial region basing on the preoperative spiral computed tomography scans of the facial skeleton.

Results. We have developed a new method of preoperative planning and creation of individualized implants made of bioactive ceramics for reconstructing the maxillofacial region. This method is demanded in reconstructive surgery and can be applied in routine clinical practice.

Conclusion. Reconstructive surgeries with the implants made of bioactive ceramics allow achieving good functional and aesthetic results in patients with large postoperative defects in the maxillofacial region, thus, improving their quality of life.

Key words: tumors of the maxillofacial region, reconstructive surgery, implant, bioactive ceramics

Введение

Несмотря на то что в общей структуре злокачественных новообразований опухоли челюстно-лицевой области занимают небольшой (около 0,5 %) сегмент, лечение их является одной из самых сложных проблем современной онкологии [1]. Это обусловлено анатомическим взаимодействием органов головы и шеи и их жизненно важными для человека функциями [2]. Основным методом лечения опухолей челюстно-лицевой области остается хирургический. Лучевая и/или химиолучевая терапия характеризуется низкой эффективностью [2]. Особенность строения челюстно-лицевой области обуславливает быстрое распространение опухолевого процесса по полостным структурам и мягким тканям смежных областей. В результате этого в клинической практике на долю местнораспространенных опухолей челюстно-лицевой области приходится до 75 % случаев [1, 2]. Такая распространенность опухолей диктует выполнение обширных резекций, в результате чего образуются послеоперационные дефекты, которые требуют последующей реконструкции. В противном случае грубые косметические и функциональные нарушения будут снижать качество жизни пациентов, а у ряда больных могут вызвать грозные осложнения, вплоть до летального исхода [2, 3].

В настоящее время использование собственных тканей — общепризнанный и наиболее эффективный метод реконструкции дефектов черепно-лицевой области с применением микрохирургической техники [3, 4]. Однако замещение дефектов собственными тканями организма связано с необходимостью сложных многоэтапных операций, дополнительной хирургической травмой и высокой стоимостью лечения [4, 5]. Выполнение подобных реконструкций требует условий высокоспециализированных медицинских центров, и их невозможно провести в большинстве онкологических диспансеров и отделений областных больниц. К тому же не всегда удается достичь точного соответствия аутоканей (костные ткани) и зоны реконструкции [2]. В связи с этим в последнее время наметилась тенденция к поиску новых, безопасных, эффективных методик реконструкции челюстно-лицевой области у широкого контингента больных.

Среди материалов для протезирования костей особого внимания заслуживают керамические [6, 7]. По типу химической связи они более остальных близки к неорганической составляющей костной ткани. Из керамических материалов, предназначенных для реконструкции и замещения костной ткани, биоактивные и резорбируемые вызывают наибольший интерес. Они воспринимаются организмом не как чужеродные, и на границе с костью биохимические реакции способствуют интенсивному прорастанию тканей в имплантат и активному остеогенезу [8–10].

Целью нашего исследования стала разработка методики персонализированного подхода к реконструкции костных структур челюстно-лицевой области имплантатами (эндопротезами) из биоактивной керамики. Для достижения поставленной цели были определены задачи по разработке способа создания индивидуальных имплантатов на основе керамики для реконструкции дефектов челюстно-лицевой области с использованием 3D-технологий, также проведена предварительная клиническая апробация созданного имплантата. Следует отметить, что циркониевая и алюмооксидная керамика входит в реестр материалов, допускаемых к применению в эндопротезировании костной ткани, которые регламентируются стандартом ИСО 13356: «Имплантаты для хирургии. Керамические материалы на основе диоксида циркония тетрагональной модификации, стабилизированного оксидом иттрия (Y-TZP)» [6].

Материалы и методы

В нашем исследовании мы использовали методику виртуального планирования эндопротеза для реконструкции челюстно-лицевой области на основании данных предоперационной спиральной компьютерной томографии лицевого скелета пациента. Подобная методика и тесное сотрудничество хирурга и специалиста по виртуальному моделированию на этапе предоперационного планирования позволяют создавать макет имплантата, максимально соответствующего конкретной реконструктивной задаче (рис. 1).

Для создания эндопротезов из биоактивной керамики нами применен метод шликерного литья. Благодаря особым свойствам используемой нами биоактивной керамики (ее текучести на этапе создания формы) можно получать имплантаты сложной пространственной формы и дизайна, что является необходимым условием в реконструкции сложных дефектов челюстно-лицевой области. После всех технологических этапов, связанных со спеканием готового изделия, мы получили эндопротез с прочностными характеристиками, близкими к костной ткани челюстно-лицевой области. Так, предел прочности при изгибе для имплантата скулоорбитального комплекса (рис. 2) составил 350 МПа в самом узком месте с площадью поперечного сечения 38 мм², что идентично для костной ткани данной области [11].

После всех технологических этапов по созданию эндопротеза из биоактивной керамики (шликерное литье, градиентное спекание) он передается клиницистам для проведения реконструктивной операции. Данный имплантат можно стерилизовать всеми известными на сегодняшний день способами (сухожаровой шкаф, автоклавирование, воздействие озоном и ультразвуком) без нарушения его структурно-функциональных свойств. После всех мероприятий по стерилизации

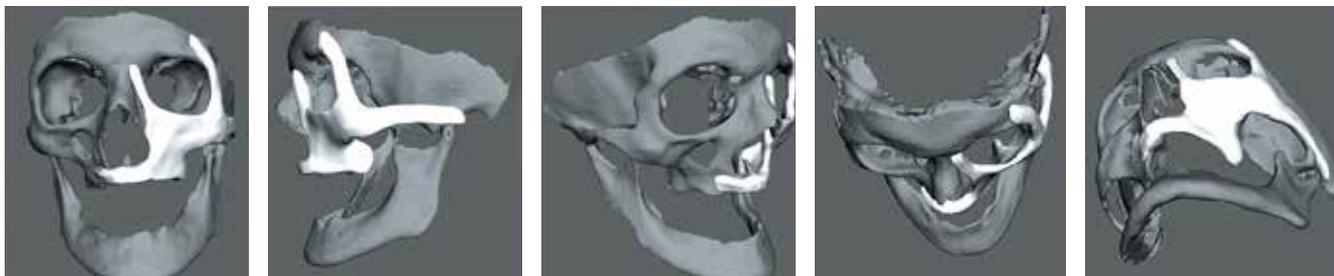


Рис. 1. Вид прототипа имплантата, полученного посредством 3D-моделирования, для реконструкции скулоорбитального комплекса слева
Fig. 1. Implant prototype created using 3D modeling for the left zygomatico-orbital complex reconstruction



Рис. 2. Имплантат из биоактивной керамики для реконструкции верхней челюсти и скулоорбитального комплекса
Fig. 2. Bioactive ceramic implant for maxillary and zygomatico-orbital complex reconstruction



Рис. 3. Внешний вид пациента перед реконструкцией через год после резекции верхней челюсти по поводу рака верхнечелюстной пазухи
Fig. 3. Facial appearance of the patient prior to reconstructive and one year after maxillary resection due to maxillary sinus cancer

эндопротез готов к использованию для реконструкции челюстно-лицевой области.

По завершении резекции пораженных костных структур (при первичной реконструкции) или освобождения от рубцовой ткани ранее существующего дефекта костей челюстно-лицевой области (в случае отсроченного восстановительного хирургического лечения) приступают к выполнению реконструктивного этапа операции (рис. 3 и 4). Осуществляется адекватный доступ к дефекту с учетом свободного (без натяжения покровных тканей) расположения индивидуального имплантата из биоактивной керамики. Выполняется подготовка костных краев дефекта: удаление мягких тканей вокруг костных краев и выравнивание костного края дефекта с помощью фрез, к которым будет крепиться керамический эндопротез. На данном этапе важно добиться точного прилегания крепежных отверстий имплантата к костным краям дефекта. После полного и точного соприкосновения всех точек



Рис. 4. Спиральная компьютерная томография лицевого скелета: модель дефекта костных структур челюстно-лицевой области
Fig. 4. Spiral computed tomography scan of the facial skeleton: a model of maxillofacial bone defects



Рис. 5. Интраоперационный вид области дефекта костных структур верхней челюсти и скулоорбитального комплекса (слева) с имплантом из биоактивной керамики, который закреплен на скуловой кости, скуловом отростке лобной кости, кости носа и альвеолярном отростке верхней челюсти справа

Fig. 5. Intraoperative appearance of the maxillofacial bone defects and left zygomatico-orbital complex with a bioactive ceramic implant, which is attached to the zygomatic bone, zygomatic process of the frontal bone, nasal bone, and alveolar process of the right maxilla

крепления эндопротеза (дополнительные площадки с перфорацией) с костными краями дефекта челюстно-лицевой области проводится формирование отверстий в костной ткани для вкручивания титановых мини-винтов (\varnothing 2,0–2,5 мм) с помощью операционной дрели и сверла (\varnothing 1,5–1,7 мм) (рис. 5).

После полной фиксации имплантата (в 3–4 местах) к костным краям дефекта с помощью мини-винтов и проверки его на отсутствие флотации при нагрузке выполняется укрытие имплантата окружающими мышечными тканями и кожно-жировыми лоскутами — ротированными или свободными ревааскуляризованными мягкотканными лоскутами.

Результаты и обсуждение

При разработке методики изготовления индивидуальных имплантатов из керамики с использованием 3D-печати получены экспериментальные образцы индивидуальных (на основе данных спиральной компьютерной томографии) эндопротезов для реконструкции наиболее сложных и часто подвергающихся травме областей — скулоорбитального комплекса и нижней челюсти. Созданные имплантаты точно повторяют форму и контуры резецированных участков лицевого отдела черепа, обладают всеми прочностными характеристиками (соответствующими костной ткани). Разработанные эндопротезы крепятся с помощью стандартных мини-винтов к костным краям дефекта. Разработана

оригинальная технология персонализированного подхода к замещению послеоперационных дефектов челюстно-лицевой области имплантатами из биоактивной керамики.

Обобщая все изложенное, можно заключить, что разработанная нами новая комплексная методика по предоперационному планированию и созданию индивидуальных имплантатов из биоактивной керамики для реконструкции челюстно-лицевой области является клинически применимой и востребованной в современных направлениях реконструктивной хирургии. Выполнение реконструктивных операций с использованием имплантатов из биоактивной керамики позволит достигнуть высоких функциональных и косметических результатов, а также улучшить качество жизни пациентов с опухолями челюстно-лицевой области.

Кости лицевого отдела черепа имеют самую сложную геометрию среди всех костей скелета, что существенно затрудняет их протезирование. Задачей замещения послеоперационных костных дефектов в этом случае следует считать не только восстановление механической функциональности протезируемого участка, но и более сложные эстетические аспекты, такие как сохранение способности к мимике и артикуляции, воссоздание контура лица [4]. Несоответствие геометрии остеоимплантата и резецированного фрагмента лицевого скелета влечет за собой ограниченную механическую функциональность, нарушение мимики лица и артикуляции [12].

Современная реконструктивная хирургия челюстно-лицевой области стремится к одноэтапности, уменьшению числа послеоперационных осложнений, выбору более безопасной для пациента методики, которая позволит достичь его скорейшей социальной и функциональной реабилитации [4]. Общеизвестные в настоящее время методики возмещения послеоперационных костных дефектов челюстно-лицевой области (микрохирургическая реконструкция) не лишены определенных недостатков (многоэтапность, дополнительная хирургическая травма, высокая стоимость лечения). В связи с этим в последние десятилетия активно изучается возможность использования различных материалов в реконструкции пострезекционных дефектов челюстно-лицевой области. К их числу относят различные алло-, ксено- и брeфоматериалы, трикальцийфосфаты, гидроксипатиты, композиты на основе синтетических и/или биологических структур, полимеры, различные металлы и их сплавы [13, 14]. Ограниченное применение перечисленных материалов в реконструктивной хирургии обусловлено их недостатками: потенциальными токсичностью и инфицированностью, несущими риск развития воспалительных осложнений, низкой интеграционной способностью и неадекватностью восстановления каркасной функции резецированного фрагмента черепа [4].

Из всех известных на сегодняшний день материалов широко применяются имплантаты на основе титана и его сплавов [3, 4]. Однако использование таких имплантатов не всегда дает желаемые результаты в силу их низкой интеграционной способности [2, 4]. Для замещения обширных пострезекционных дефектов требуются сложные, массивные конструкции из титана, но они не отвечают биомеханическим и биохимическим критериям челюстно-лицевой области. Данное обстоятельство приводит к «конфликту» между имплантатом и костной тканью, развитию хронического воспаления в зоне реконструкции и, как следствие, к его отторжению более чем у 1/3 больных [3, 4].

Полноценная замена трансплантатов из собственных тканей организма искусственными возможна только при биохимической и биофизической совместимости последних с окружающими тканями. С точки зрения реконструктивной хирургии устанавливаемый имплантат должен иметь максимальное сродство с костной тканью резецированного фрагмента челюстно-лицевой области и выполнять функцию, свойственную данной зоне (защитная, опорная, жевательная и т. д.) [5]. Для механической стабильности имплантата идеальной является его интеграция с костной тканью в местах их соприкосновения, которая обеспечивает устойчивость имплантата при выполняемых им функциях и, как следствие, отсутствие воспалительных изменений в окружающих его тканях.

Среди материалов для протезирования костей особого внимания заслуживают керамические. Они наиболее близки к неорганической составляющей костной ткани по типу химической связи. Биоинертная керамика на основе Al_2O_3 , ZrO_2 , TiO_2 не оказывает токсического влияния на организм и способна длительное время сохранять механические характеристики, пребывая в биологически активной среде. На сегодняшний день в силу сочетания в керамике таких свойств, как высокая стойкость (химическая, коррозионная, к износу) и прочность, в эндопротезировании костной ткани наметилась устойчивая тенденция к замещению металлов и высокомолекулярных соединений в искусственных имплантатах керамикой [14, 15].

В современной реконструктивной хирургии исследования направлены на разработку индивидуальной технологии эндопротезирования лицевого отдела черепа. Этому направлению способствует бурное развитие 3D-технологий и 3D-печати [16]. На сегодняшний день уже известны методики по изготовлению индивидуальных имплантатов из титана с помощью 3D-принтера [3]. Однако их внедрение сопряжено с рядом осложнений, свойственных металлическим протезам (воспаление, нестабильность в области контакта с костной тканью, прорезывание сквозь мягкие ткани и т. п.). В нашем исследовании мы разработали принципиально новую методику получения геометрически сложных

имплантатов на основе керамики для реконструкции челюстно-лицевой области с применением 3D-технологий.

Основная цель использования имплантатов из биоактивной керамики — это восстановление контурно-каркасных свойств пострезекционного фрагмента черепа безотносительно к реконструкции мягких тканей. В реконструктивной хирургии дефект челюстно-лицевой области рассматривается комплексно и неотъемлемо связан со всеми тканями (костными и мягкими) данной области [4].

Согласно требованиям реконструктивной хирургии для получения хороших эстетических и функциональных результатов и предотвращения воспалительных осложнений любой костнозамещающий имплантат должен быть тщательно укрыт со всех сторон мягкими тканями, которые должны создавать слой между ним и кожей или окружающими полостями (полость рта и носа). Данное условие обязательно и для реконструктивных операций с применением имплантатов из биоактивной керамики. С этой целью должны быть максимально задействованы окружающие мышечные ткани (височная, жевательная) [4]. Однако у онкологических больных имеется ряд негативных особенностей для выполнения реконструктивных операций с использованием окружающих (местных) мягких тканей. Во-первых, после радикального удаления опухоли челюстно-лицевой области в пределах окружающих здоровых мягких тканей всегда возникает дефицит последних, причем в большом объеме. Также следует учитывать неблагоприятные последствия ранее проведенной химиолучевой терапии: воспалительно-трофические нарушения в окружающих мягких тканях, что со временем приводит к их рубцово-спаечным изменениям.

Выбор местных (в окружности дефекта) тканей в реконструктивных целях нецелесообразен и сопряжен с высоким риском осложнений (воспаления, некрозы, прорезывание подлежащих имплантатов через используемые мягкие ткани) [2, 3]. Становится очевидным, что для закрытия реконструктивного имплантата оптимально применение мягких тканей вне зоны предшествующей лучевой терапии: ротированных лоскутов (лоскуты на сосудистой ножке) с шеи или грудной клетки (подбородочный и пекторальный лоскуты) и свободных ревааскуляризованных лоскутов с применением микрохирургической техники. Подобная методика комбинации индивидуальных имплантатов из биоактивной керамики и перемещенных (ротированные или свободные ревааскуляризованные) кожно-мышечных лоскутов дает возможность гарантировать хорошие эстетические и функциональные результаты в течение длительного времени без угрозы несостоятельности реконструкции в виде прорезывания имплантата через покровные ткани (мышцы и кожа) лицевого отдела. Таким образом, использование

дополнительных мягкотканых лоскутов в реконструкции челюстно-лицевой области с имплантатами из биоактивной керамики у больных онкологического профиля является важным условием для обеспечения хороших эстетических и функциональных результатов.

Заключение

Имплантационный материал из биоактивной керамики отвечает всем требованиям, предъявляемым к медицинским материалам, используемым в реконструктивной хирургии. Разработанная методика создания индивидуальных имплантатов из биоактивной

керамики позволяет выполнять возмещение сложных послеоперационных дефектов челюстно-лицевой области. Дальнейшее клиническое исследование разработанной методики реконструкции челюстно-лицевой области позволит решить сложные проблемы социальной изоляции и функциональной неполноценности пациентов после хирургического удаления местнораспространенных опухолей челюстно-лицевой области, в частности путем уменьшения травматичности, снижения неэффективности и стоимости реконструктивных мероприятий на черепно-лицевой области у онкологических больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-00038).

The study was funded by the Russian Foundation for Basic Research grant (project No. 16-15-00038).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. [The state of oncological care for the population of Russia in 2016. Eds.: A.D. Caprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI imeni P.A. Hertzena – filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii, 2016. (In Russ.)].
2. Чойнзонев Е.Л., Новиков В.А., Мухамедов М.Р. и др. Комбинированное лечение злокачественных новообразований головы и шеи с реконструктивно-пластическими оперативными вмешательствами. Вопросы онкологии 2015;61(4):602–6. [Choynzonov E.L., Novikov V.A., Mukhamedov M.R. et al. Combined treatment of head and neck malignant tumors using reconstructive plastic surgery. *Voprosy Onkologii = Oncology Issues* 2015;61(4):602–6. (In Russ.)].
3. Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology. Eds.: J.P. Shah, S.G. Patel, B. Singh. Mosby, 2013. P. 713.
4. Neligan P.C. Head and Neck Reconstruction. *Plast and Reconstr Surg* 2013;131(2):260–9. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182778938. PMID: 23358022.
5. Liu W.W., Peng H.W., Guo Z.M. et al. Immediate reconstruction of maxillectomy defects using anterolateral thigh free flap in patients from a low resource region. *Laryngoscope* 2012;122(11):2396–401. DOI: 10.1002/lary.23416. PMID: 22778002.
6. Bodhak S., Nath S., Basu B. Friction and wear properties of novel HDPE–Нар–Al₂O₃ biocomposites against alumina counterface. *J Biomater Appl* 2008;23(5):407–33. DOI: 10.1177/0885328208090012. PMID: 18667457.
7. Curran D.J., Fleming T.J., Towler M.R., Hampshire S. Mechanical properties of hydroxyapatite-zirconia compacts sintered by two different sintering methods. *J Mater Sci Mater Med* 2010;21(4):1109–20. DOI: 10.1007/s10856-009-3974-z. PMID: 20037773.
8. Nair L.S., Laurencin C.T. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog Polym Sci* 2007;32:762–98. DOI:10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017.
9. Redondo A., LeSar R. Modeling and simulation of biomaterials. *Annu Rev Mater Res* 2004;34:279–314. DOI: 10.1146/annurev.matsci.34.070503.12390.
10. Jégoux F., Goyenvallée E., Cognet R. et al. Franck Jégoux. Mandibular segmental defect regenerated with macroporous biphasic calcium phosphate, collagen membrane, and bone marrow graft in dogs. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(10):971–8. DOI:10.1001/archoto.2010.173. PMID: 20956742.
11. Laurencin C.T., Khan Y., El-Amin S.F. Bone graft substitutes. *Expert Rev Med Devices* 2006;3:49–57. DOI: 10.1586/17434440.3.1.49. PMID: 16359252.
12. Choynzonov E., Mukhamedov M., Kulbakin D. et al. Organ-preserving surgery using endografts from superelastic titanium-nickel-based alloy for patients with laryngeal cancer. *Adv Mater Res* 2015;1085:414–8. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.1085.414.
13. Kulbakin D., Chekalkin T., Gunther V. et al. Sparing surgery for the successful treatment of thyroid papillary carcinoma invading the trachea: a case report. *Case Rep Oncol* 2016;9(3):772–80. DOI: 10.1159/000452790. PMID: 27990114.
14. Ginebra M.P., Traykova T., Planell J.A. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: a review. *J Control Release* 2006;113:102–10. DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.04.007. PMID: 16740332.
15. Du B., Liu W., Deng Y. et al. Angiogenesis and bone regeneration of porous nano-hydroxyapatite/coralline blocks coated with rhVEGF165 in critical-size alveolar bone defects in vivo. *Int J Nanomedicine* 2015;10:2555–65. DOI: 10.2147/IJN.S78331. PMID: PMC4386782.
16. Shin U.S., Yoon I.K., Lee G.S. et al. Carbon nanotubes in nanocomposites and hybrids with hydroxyapatite for bone replacements. *J Tissue Eng* 2011;2011:674287. DOI: 10.4061/2011/674287. PMID: 21776341.

Статья поступила: 06.10.2017. **Принята в печать:** 02.11.2017.

Article received: 06.10.2017. **Accepted for publication:** 02.11.2017.