

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Маланчук В.О.,
Чехман І.С.,
Рибачук А.В.

НАНОМЕДИЦИНА ТА НАНОБІОТЕХНОЛОГІЇ. ЗАСТОСУВАННЯ НАНОМАТЕРІАЛІВ У СТОМАТОЛОГІЇ, ХІРУРГІЧНІЙ СТОМАТОЛОГІЇ, ЧЕРЕПНО-ЩЕЛЕПНО- ЛИЦЕВІЙ, ПЛАСТИЧНІЙ ХІРУРГІЇ ТА ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

Резюме: В оглядовій статті узагальнені дані сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури й результати досліджень про розвиток таких напрямків у нанонауці, як наномедицина й нанобіотехнології, а також про розробки нових діагностичних методик, створення штучних тканин і органів, лікарських препаратів спрямованої дії й сучасних методик малотравматичних операцій на черепно-лицьовій ділянці. Подальші науково-практичні досягнення в цьому напрямку відкриють нові перспективи для можливості застосування нанорозмірних матеріалів у стоматології, хірургічній стоматології, черепно-щелепно-лицьовій, пластичній хірургії й дентальній імплантації.

Ключові слова: нанотехнології, наномедицина, хірургічна стоматологія, дентальна імплантація

«Наномедицина – слідкування, виправлення, конструювання і контроль над біологічними системами людини на молекулярному рівні з використанням розроблених нанопристроїв і наноструктур»

Роберт Фрейтас

Вступ

У 1974 році вченим Токійського наукового університету Норіо Танігучі було вперше введено поняття «Нанотехнологія», яке включало себе обробку, розділення, з'єднання та деформацію окремих атомів та молекул речовин, при чому цей розмір наномеханізму не повинен перевищувати одного мікрону, або тисячі нанометрів [6,11,52].

Сьогодні під терміном «Нанотехнологія» розуміють сукупність методів та прийомів, які забезпечують можливості контролю над створенням та модифікуванням об'єктів, компоненти яких не перевищують 100 нм та мають принципово нові функціональні якості. Ще у 1959 році американський фізик, лауреат Нобелівської премії Річард Фейнман висловив припущення, що найближчим часом матеріали та прилади будуть виготовляти на молекулярному та атомарному рівнях з унікальними властивостями [4,9,10,24,27].

Актуальність

На думку багатьох експертів, ХХІ сторіччя визнано сторіччям нанонауки та нанотехнологій. Одними з головних напрямків нанонауки є «Наномедицина» та «Нанобіотехнології». Наукові дослідження та розробки у цих галузях визнані провідними в усьому світі та здатні вирішити молекулярно-інженерні завдання для створення та подальшого удосконалення наноматеріалів з новими властивостями для своєчасної діагностики, профілактики та ефективного лікування хворих з різною патологією, в тому числі у хірургічній стоматології, черепно-щелепно-лицьовій, пластичній хірургії та дентальній імплантації [5,13,14,20,21,24].

Нанотехнології мають справу як з окремими нанооб'єктами, так і з матеріалами на їх основі та процесами на нанорівні. До наноматеріалів відносяться такі матеріали, основні характеристики яких визначаються

нанооб'єктами, які в них містяться. За типом наноматеріали діляться на: наночастинки, нанотрубки та нановолокна, нанодисперсії, нанопористі структури, нанокристали та нанокластери. За призначенням вирізняють функціональні, композиційні та конструкційні. Загалом виділяють дві групи наноматеріалів: компактні (збірка з атомів) та нанодисперсії (диспергованість макроскопічних матеріалів). До перших відносяться «нано-конструйовані» матеріали – ізотопні по макроскладу, тобто складаються з безпосередньо контактуючих між собою нанооб'єктів. На відміну від компактних, нанодисперсії складаються з середовища диспергування (вакуум, тверде тіло або рідина), в якому нанооб'єкти розподілені та ізольовані один від одного. Відстані між нанооб'єктами в нанодисперсіях може змінюватись в достатньо широких межах – від десятків нанометрів до частки нанометра (нанопорошки) [1,12,39].

Наноккомпозити – це структуровані матеріали з середніми розмірами однієї з фаз менше 100 нм. Вони розрізняються за типом матриці (органічна, неорганічна), переробкою (термопласт, термосет), типом посилюючих елементів, їх орієнтацією (ізотропна, одновісно орієнтована) та безперервністю.

Механічні властивості композитів залежать від структури та властивостей міжфазної межі. Потужна міжфазна взаємодія між матрицею та волокном-наповнювачем забезпечує високу міцність матеріалу. У звичайних композиційних матеріалах фази мають мікронні та субмікронні розміри, а при зменшенні їх до нанорозмірності зменшується його макроскопічна дефектність, що пояснює високу твердість матеріалу.

Наночастинка – це квазі-нумеральний (0D) об'єкт, у якого всі характерні лінійні розміри мають один порядок величини, як правило, сферіодальної форми. Якщо в наночастинці спостерігається яскраво виражене впорядковане розташування атомів або іонів, то такі наночастинки називають нанокристалітами [7,15,26,33].

Основним методом дослідження наночастинок є скануючий тунельний мікроскоп, за допомогою якого спостерігають за атомарною структурою поверхневих монокристалів біологічних об'єктів, напівпровідників, високотемпературних надпровідників, металів та органічних сполук в нанорозмірному діапазоні. Дія скануючого тунельного мікроскопу базується на тунелюванні електронів через вакуумний бар'єр. Висока роздільна здат-

ність обумовлена тим, що тунельний струм змінюється на три порядки при зміні ширини бар'єру на розміри атома [7,40,50,55].

Якщо в основу класифікації методів отримання наночастинок покласти тип висхідної речовини, то наночастинки можна отримувати [3,16,63]:

1. З компактних матеріалів того ж або іншого складу шляхом диспергування різними методами;

2. З хімічних сполук шляхом направленої зміни їх складу з наступною зупинкою росту нової фази на нанорозмірній сталі;

3. Перетворенням наночастинок однієї сполуки в іншу.

Наноматеріали для застосування в хірургії кісток

Застосування біосумісних з людським організмом матеріалів для заміщення кісткової тканини має велике значення для щелепно-лицевої реконструктивної, відносно, кістково-пластичної хірургії. Вченими всього світу ведуться розробки наноматеріалів, які забезпечать 100% сумісність з живими тканинами організму людини [14].

Підвищена адгезія остеобластів (кістково-формуючих клітин) на нанорозмірних матеріалах була вперше описана в 1999 році [56]. Зокрема, частинки оксиду алюмінію розміром від 49 до 67 нм та диоксиду титану розміром від 32 до 56 нм сприяють адгезії остеобластів у порівнянні з відповідними мікророзмірними матеріалами. Подальші дослідження цих нанокерамік (таких, як оксид алюмінію, диоксид титану, гідроксиапатит (ГА)) показали, що проліферація *in vitro* та довготермінові функції остеобластів (внутрішньо- та позаклітинний матричний синтез білків, зокрема колагену та лужної фосфатази, кальцій-вмісне мінеральне осадження та інші) підвищувалися на кераміках з розмірами гранул чи волокон менше 100 нм [57,64]. Наприклад, чотири-, три- та двократно зростання рівня осадження кальцію спостерігалось при культивуванні остеобластів до 28 днів на нанофазі у порівнянні зі звичайними формами відповідно оксиду алюмінію, диоксиду титану, ГА. Крім того, функції остеобластів (зокрема, життєздатна клітинна адгезія, проліферація та осадження кальцію) були навіть більше підвищені на нановолоконних структурах, ніж на наносферах, нановолокна краще відповідали формі кристалів ГА та волокон колагену в кістці [14,58].

Оскільки відомо, що ушкодження поверхневих хімічного складу та/або кристалічних структур можуть впливати на функ-

ції кісткових клітин, важливо, що звичайні кісточки, протестовані у зазначених дослідженнях, мали хімічний склад та кристалічні структури, подібні до відповідних нанофазних матеріалів, які відрізнялися лише особливостями нанорозмірних поверхонь [57,61,64].

Крім активації функцій остеобластів, спостерігалось також зростання функцій остеокластів (кістково-резорбуючих клітин) на нанофазних кераміках. Наприклад, синтез остеокластами тартрат-резистентної кислоти фосфатази та подальше утворення резорбуючих шахт відбувалися вдвічі потужніше на нанофазі, ніж на звичайному гідроксиапатиті (ГА) [34,61]. Скоординовані функції остеобластів та остеокластів важливі для утворення та збереження здорової нової кістки, розташованої безпосередньо поруч з ортопедичним/дентальним імплантом [56]. Тому результати активованих остеобластів у поєднанні з більш активними остеокластами можуть сприяти більш швидкому нормальному ремоделюванню кістки, сформованої на поверхнях імпланту з нанофазної кераміки.

Справді, деякі нещодавні дослідження *in vivo* довели посилене формування у шурів нової кістки на металах, покритих нанофазним матеріалом, порівняно зі звичайним апатитом [59]. Посилене формування нової кістки було помітніше на танталі, чистому або вкритому нанофазним ГА, ніж на танталі, вкритому мікро-розмірним ГА. Це дозволяє переносити дані, отримані *in vitro*, на ситуацію *in vivo*, щодо покращеного росту кістки на нанофазних матеріалах. Останніми за часом показана зменшення впливу конкуруючих клітин організму з поверхнею імпланту, наприклад, фібробластів (клітини, що вкривають фіброзною капсулою та формують каллус, які можуть призводити до пошкодження і відторгнення імпланту), що спостерігалось на нанофазі порівняно зі звичайними кераміками й полімерами. Зокрема, співвідношення рівнів адгезії остеобластів до фібробластів підвищено від 1:1 на звичайному оксиді алюмінію до 3:1 на нанофазі цієї сполуки [56,57,61,66].

Подібні зміни спостерігалися не тільки на нанофазних кераміках, а й на нанометалах, нанополімерах та нанокompозитах. Наприклад, порівняно зі звичайним Ti, його сплавами (Ti6Al4V) та CoCrMo, відповідні нанофазні метали, виготовлені традиційною порошковою металургією, посилюють адгезію остеобластів, проліферацію, синтез колагену та лужної фосфатази, як і осадження кальцію [4,60,64].

Стосовно керамік та металів, більшість досліджень, проведених дотепер, створили бажані для перебігу остеогенезу властивості поверхні в нанометровому діапазоні шляхом зменшення розміру утворюючих компонентів матеріалів (таких, як частинки, гранули чи волокна). Проте, у зв'язку з різноманітністю способів їх виготовлення, використовують різні техніки отримання нанометрових поверхонь у полімерів (хімічне травлення, формування ниток, електроннопроменева літографія, розшарування полімера [50]). Наприклад, Palin et al. надав топографію щільних наноматеріалів в полілактидгліколевій кислоті (ПЛГК), використавши добре розроблену техніку формування ниток [15]. Важливо, що підвищена адгезія остеобластів із зниженою адгезією фібробластів спостерігалися на зразках ПЛГК, сформованих із злитку наноматеріалу у порівнянні зі звичайними литими нитками. Хоча ця підвищена адгезія остеобластів і знижена адгезія фібробластів спостерігалися на поверхнях із нанопокриттям порівняно зі звичайними поверхнями матеріалів [35,66], полімери на зразок ПЛГК можуть сприяти кращому відновленню пошкодженої кісткової тканини внаслідок їх керованої здатності до біологічного розпаду. Таким чином, під час природної регенерації кісткової тканини ці полімери розпадаються *in vivo* шляхом гідролізу на нетоксичні, природні метаболіти (зокрема, молочну й гліколевую кислоти), які входять до нормального метаболічного обігу у циклі трикарбонових кислот та зрештою виводяться з організму у вигляді диоксиду вуглецю та води [45].

Оскільки природна кістка складається з органічних (переважно колаген I типу) та неорганічних (ГА) компонентів, визначено функції кісткових клітин на нанофазних керамічних/полімерних композитах. Зокрема, дослідження, проведені дотепер, висувають на перший план реакцію остеобластів на композити ПЛГК, поєднаних окремо з нанофазами оксиду алюмінію, диоксиду титану та ГА (співвідношення кераміка/полімер - 30/70) [28,57,64]. Наприклад, до трьох разів більше остеобластів адгезуються до ПЛГК, коли вона містить нанофазу, порівняно зі звичайним диоксидом титану. Проте, нанофазні керамічні частинки мають тенденцію до агломерації при додаванні до таких полімерів. Таким чином, подальші дослідження проводилися для вивчення збільшення дисперсії нанофазу диоксиду титану в ПЛГК і для більш ефективного досягнення шорсткості

наноповерхні, що веде до підвищених функцій остеобластів (включаючи адгезію, синтез колагену, лужної фосфатази та осадження кальцію) на полімерних композитах з більшою дисперсією нанокераміки. Посилена адсорбція білку, важлива для опосередкування адгезії остеобластів, також спостерігалася, коли вміст нано-ГА зростав від 10 до 70 ваг.%. Крім того, підвищені механічні властивості (такі, як модуль стиснення) спостерігалися для нанофазних ГА/полі(лактид) (ПЛК) композитів порівняно з мікро-розмірними ГА/ПЛК композитами та чистою ПЛК. Ці нано- та мікро-розмірні ГА композитні матриці з високою пористістю (90% і вище) готувалися термально-індукованою фазною сепарацією [15,28,34,35].

Важливо, що нанофазні біокомпозити можуть бути синтезовані із заданими твердістю, гнучкістю, стискуваністю та в'язкістю, які суттєво відрізняються від звичайних матеріалів, але дуже схожі на фізіологічну кістку. Справді, більші механічні можливості відзначалися у біокомпозитів зі зменшенням розміру гранул до нанометрового діапазону. Наприклад, McManus et al. [38] повідомили, що модулі гнучкості композитів ПЛК з 40 та 50 ваг.% нанофазі (Ø100 нм) оксиду алюмінію, диоксиду титану та ГА були значно більші, ніж у відповідних композитних матеріалів зі звичайними грубодисперсними кераміками. Зокрема, порівняно з модулем гнучкості 60 ± 3 МПа для чистої ПЛК та 870 ± 30 МПа для звичайних композитів диоксид титану/ПЛК у співвідношенні 50/50, відповідна величина нанофазних композитів диоксид титану/ПЛК у тому ж співвідношенні склала 1960 ± 250 МПа [38,61].

Крім композитів «кераміка/полімер», зазначають на увагу для застосування в дентальній імплантації також композити «вуглецеве нановолокно/полімер», з огляду на можливість отримання композитом тих електричних та механічних властивостей, які належать вуглецевим нановолокнам. Потужну реакцію остеобластів відмічали, коли вуглецеві нановолокна були вмонтовані в поліуретан (ПУ) [45,58]. Зокрема, три- та чотирикратна кількість життєздатних остеобластів адгезувала на композиті, коли ПУ, був поєднаний з 10 та 25 ваг.% вуглецевих нановолокон, відповідно. Як вважається, вуглецеві нановолокна більше сприяють адгезії остеобластів у порівнянні зі звичайними вуглецевими волокнами та Ti (ASTM F-67). Таким чином, ці дослідження ілюструють здатність

нанофазних композитів активувати функції кісткових клітин чи то при самостійному використанні, чи у формі композита з полімером. Такі наноструктурні біокомпозити відкривають перспективи, які ще не використані в щелепно-лицевій хірургії, тим більше що вони можуть бути виготовлені з такою ж мікро- та нано-архітектурою, що й у здоровій кістці. Їх покращені механічні та біосумісні властивості обіцяють у майбутньому більшу ефективність використання ортопедичних/дентальних імплантів [60,64].

Окрім експериментальних доказів, існує достатня теоретична база обґрунтування унікальних механічних та поверхневих властивостей наноматеріалів для тканинної інженерного застосування. Наприклад, теорія механічної деформації вказує, що фракція великих обсягів міжфазових областей порівняно з загальними матеріалами веде до збільшеної деформації ковзанням на межі гранул та короткодистантних подій розсіювання-зрощення через зменшений розмір гранул, збільшуючи, таким чином, піддатливість нанокристалінової кераміки. Крім того, порівняно зі звичайними кераміками, нанофазні кераміки мають більшу поверхневу шорсткість внаслідок зменшення розміру гранул та, можливо, зменшення діаметру поверхневих пор. Також нанофазні кераміки мають підвищену поверхневу змочуваність завдяки більшій поверхневій шорсткості та більшому числу гранулярних меж (або, інакше кажучи, дефектів матеріалу) на їх поверхні [56]. Відповідно до цієї теорії, впровадження нанобіотехнологій у тканинну інженерію не являє собою традиційного для біоматеріалів підходу спроб і помилок, проте має численні наукові докази [14,34].

Інновації в дентальній імплантації

Дентальна імплантація є одним з важливих досягнень в хірургічній стоматології, що базується на заміщенні втраченого зуба за допомогою сучасних дентальних імплантів. Імпланти частіше встановлюють на місці природних видалених зубів безпосередньо в кістку щелепи. Дана методика існує близько 5-7 тисяч років та з 1952 року активно вивчалась шведським вченим П.І. Бранемарком, який досліджував інтеграцію імпланта з титану в кістковій тканині (остеоінтеграція). В наш час ведуться дослідження біоелектричних процесів в кістковій тканині, що дозволить використовувати різноманітні матеріали з унікальними властивостями для направленого впливу на процеси репаративного ос-

титанезу [2,12,36,43]. Німецькими вченими був розроблений імплант з наноповірхнею чистого титану з біологічними характеристиками «Puretex». Увагу вчених привернуло значення структури поверхні імплантів для типу їх контакту з кістковою тканиною. До теперішнього часу дослідження велись в основному в галузі ступенів шорсткості імпланта, яка створювалася за рахунок обробки його поверхні кислотами, піскоструминним методом. Стабільність імпланта, швидкість його інтеграції в кістку залежить від ступеня шорсткості поверхні: чим вона вища, тим краще і швидше «приживається» імплант. Імпланти з високим ступенем шорсткості швидше і стабільніше контактують з кістковою тканиною, а клітинки на їх поверхні фіксуються значно більша кількість кісткових клітин, і ці клітини своїми відростками шукають зв'язків з різними найдрібнішими структурами, менш ніж мікрометр [36,38,46,60].

За допомогою нанобіотехнологій виконуються нанесення на внутрішньокісткову поверхню дентальних імплантів наночастинок. На такій поверхні з нанопокриттям значно підсилюється розмноження клітин, припиняється загоєння кісткової рани, а також не знайдено суттєвих пошкоджень в кістці навколо імпланта, як у випадку з іншими варіантами поверхонь імплантаційних систем [35,59,64].

Таким чином, перші отримані результати експериментальних досліджень відкривають великі перспективи в галузі дентальної імплантації. Нанесення на поверхню імплантів наночастинок титану створює кращі умови для його контакту з кістковою тканиною, її молекулами, зводить до мінімуму ризик розвитку запальних ускладнень, дозволяє сподіватись на сприятливий результат імплантації навіть у прогнозовану несприятливої категорії пацієнтів [36,59,66].

Наноматеріали для впливу на регенерацію хрящової тканини

Будучи ушкодженим, хрящ не здатний самостійно нормально регенерувати. Виникає схильність до повторного ушкодження хряща в цьому місці, що разом із низьким рівнем клітин та ізоляцією від судинної мережі – джерела біологічно активних речовин, значно обмежує власне відновлення хряща. Звичайний суглобовий хрящ не може загоїтися самостійно внаслідок своєї низької мітотичної активності, яка контрастує з високим рівнем мітозів хондроцитів (клітин, що синтезують хрящ) протягом нормального росту

хряща [53]. Відповідно, хірургічні лікувальні стратегії відновлення хряща спрямовані на отримання впливу, доступу до регенеративних сигнальних молекул та клітин, що знаходяться у підхрящовому кістковому мозку. Ці методики потребують свердління чи протискування через суглобовий хрящ, що лежить зверху, у кістковий мозок, і таким чином завдають навіть ще більших ушкоджень хрящовій тканині без досягнення терапевтичного ефекту. До того ж, біомеханічні та біохімічні властивості отриманої тканини в цілому не відповідають непошкодженому хрящу через ріст фіброзного хряща. Вчені припускають, що тканинна інженерія, поєднана з наноматеріалами, може дати багатообіцяючі можливості регенерації хряща природним шляхом. Один з підходів для отримання кращих біоматеріалів для регенерації хряща – наслідувати або близько відповідати складу, мікроструктурі та властивостям активаторам регенерації природного хряща. Наприклад, Park et al. приготували наноструктурну ПЛГК хімічним травленням ПЛГК в 1 N розчині NaOH протягом 10 хв [44]. Результати показали, що на оброблених NaOH тривимірних матрицях ПЛГК підвищувалися функції хондроцитів (такі, як адгезія, ріст, диференціація та синтез позаклітинного матриксу) у порівнянні з необробленими, звичайними матрицями ПЛГК. Зокрема, число життєздатних хондроцитів, загальний вміст внутрішньоклітинного білку та кількість компонентів позаклітинного матриксу (таких, як глікозаміноглікани та колагени) були значно вищими на оброблених NaOH матрицях ПЛГК, ніж на необроблених. Основні властивості матеріалу, які, можливо, вплинули на функції хондроцитів, – більша гідрофільна поверхня (завдяки гідролітичному розпаду ПЛГК під дією NaOH), збільшена площа поверхні, змінена пористістю (відсоток та діаметр окремих пор) та більший ступінь шорсткості в нанометровому діапазоні [14,15,35].

На додаток до полімерних наноматеріалів, на предмет застосування в регенерації хряща вивчалися нанокомпозити та природні наноматеріали. Наприклад, Cheng et al. повідомили, що хрящові клітини людини прикріплювалися та добре проліферували на нанокристалах ГА, гомогенно диспергованих в композитах ПЛГК [17]. Matthews et al. продемонстрували, що колаген II типу може бути електроскрученим і формувати нетканні фіброзні матриці з діаметром волокон від 110 нм до 1.8 мкм, що підтримують ріст хондроцитів та

інфільтрацію [37]. Навіть анодовані метали (як Ti), які мають нанометрові пори, посилюють адгезію та міграцію хондроцитів [30]. Дотепер такі дослідження проводилися переважно на рівні *in vitro*, і наведені дані дають можливість сподіватися на покращення регенерації хряща за допомогою наноматеріалів [53]. Подальші розробки у цьому напрямку, можливо, підвищать ефективність роботи щелепно-лицевих хірургів та дозволять лікувати захворювання скронево-нижньощелепного суглобу без травматичних хірургічних втручань.

Наноматеріали для застосування в судинах

На сьогоднішній день актуальним лишається питання відновлення нормального кровопостачання тканин після радикальних оперативних втручань на щелепно-лицевій ділянці. Клітинна реакція у судинах (таких, як ендотеліальні та гладком'язові клітини) також покращувалася на наноструктурних полімерних матеріалах. Наприклад, Miller et al. зменшували розмір поверхні ПЛГК травлінням різними концентраціями NaOH протягом визначених проміжків часу [41,42]. Поверхневі хімічні ефекти були видалені при збереженні наноструктурної топографії з використанням силастикового формування волокон. Результати продемонстрували, що щільність ендотеліальних та гладком'язових клітин збільшилась на наноструктурованій ПЛГК виключно завдяки особливостям поверхні в нанометровому діапазоні [15]. Нарешті, нанометали, виготовлені методом порошкової металургії, також показали підвищену ендотелізацію в порівнянні зі звичайними металами. Такий доказ дозволяє сподіватися на використання нанометалів при застосуванні судинних стентів, в тому числі в судинах щелепно-лицевої ділянки, де за допомогою звичайних матеріалів формування ендотеліального моношару часто проблематичне [41].

Наноматеріали для застосування в нервових тканинах

Нервові протези являють собою засоби для проведення та доставки електричних сигналів до нервової тканини. Наноматеріали (такі як вуглецеві нановолокна/нанотрубки) є вірогідними кандидатами для передачі та отримання електричних сигналів, підтримуючи та посилюючи розширення нейрон/аксон завдяки відмінній провідності та властивостям біосумісності. На ділянці нервового імпланта клітинний процес, відомий під назвою гліальної відповіді, відділяє імплант від навколишньої тканини з утворенням рубця. Розвиток рубцевої тканини значною мірою

відбувається завдяки активності астроцитів та менінгеальних клітин, і, як вважають, перешкоджає тривалому функціонуванню нервового протеза. Тому проектування матеріалів, які покращують взаємодію нервових клітин та попереджують утворення астроцитів рубцевої тканини, надзвичайно важливо для неврологічного застосування та відновлення нервових шляхів у щелепно-лицевій пластичній хірургії.

В ході досліджень стало відомо, що астроцити менше адгезували й проліферували на вуглецевих волокнах, які мали найменший нанометровий діаметр та найвищу поверхневу енергію [45]. Грунтуючись на цих результатах, вони дослідили композитні субстрати, утворені з використанням різних вагових концентрацій (0-25 ваг.%) вуглецевих нановолокон високої поверхневої енергії на матриці з полікарбонату уретану (ПУ). Результати дали перший доказ зменшеної адгезії астроцитів на вуглецевих нановолокнах високої поверхневої енергії в полімерному композиті. Це було продемонстровано, що утворення, які містять вуглецеві нановолокна, можуть об'єднувати функції астроцитів, а це призводить до зменшення формування гліального рубця. Позитивна взаємодія з нейронами та, в той же час, обмеження функцій астроцитів на наноматеріалах є суттєвими для забезпечення підвищеної ефективності нервового імпланту. Вчені почали комбінувати стовбурові клітини з вуглецевими нанотрубками/волокнами, щоб вплинути на травматичне пошкодження нерва [45]. Такі дані *in vivo* є обіцяючими та висувують на перший план унікальні спектральні та біосумісні властивості вуглецевих нанотрубок/волокон, які разом зі стовбуровими клітинами можуть бути застосовані для лікування широкого спектру неврологічних розладів [14].

Нанороботи для місцевого знеболення

Біль є основною причиною негативного відношення пацієнтів до лікування у стоматолога. Особливо це проявляється у дітей, коли болісно проведена маніпуляція під час першої зустрічі зі стоматологом на все життя залишає негативний слід в його свідомості. У сучасній людині помітно впала терпимість до болю, проте різко виросла вимогливість до комфорту, пов'язаному з лікуванням та видаленням зубів. Сьогодні знеболення є обов'язковою складовою в хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії. Лікаря слід чуйно реагувати та оцінювати болісність маніпуляцій і відразу приходити на допомогу пацієнту.

менту реальними анестезіологічними мірами. Традиційні методи знеболення у щелепно-лицевій хірургії інколи несуть ризик ускладнень місцевого та загального характеру, які можуть призвести до погіршення якості життя та можливо смертельних випадків. В наш час ведуться пошуки нових методів знеболення, що введуть нанівещь всі види ускладнень. Альтернативою традиційним анестезуючим препаратам можуть стати колоїдні розчини, які можуть містити мільйони активних анальгезуючих нанороботів, вживлених в м'які тканини щелепно-лицевої ділянки пацієнта. Після контакту зі слизовою оболонкою нанороботи досягатимуть нервового закінчення та блокують його чутливість. При встановленні нанороботів на нервове закінчення, лікар матиме змогу за допомогою комп'ютерних систем контролювати їх дію: посилювати або послаблювати анальгезуючий ефект. Нові нанороботи в даній галузі попередять можливі ускладнення, які можуть загрожувати життю пацієнта [20,22,25,29,40,54].

Наноплівка

Групою вчених Токійського університету (Waseda University) сумісно з National Defense Medical College була розроблена ультратонка (20 нм) плівка, здатна замінити хірургічні шви. Плівка являє собою полілактатне покриття, виготовлене за допомогою комбінації центрифугування та техніки відшарування органічним спиртом. Наноплівка наклеюється на місці розсічених тканин замість хірургічних швів. В результаті проведених лабораторних досліджень було встановлено, що хірургічні надрізи загоюються швидко та без шрамів і рубців. Наноплівка має високу адгезивність, гнучкість та проникність. Наприклад, при напilenні наночастинок тромбозів на плівку, відбувається їх накопичення в місцях пошкодження судин та відбувається зупинка кровотечі *in vivo*. Подальше удосконалення плівок створить нові можливості не тільки для заміни загальноприйнятих хірургічних матеріалів, а також зробить можливим їх застосування в пластичній, реконструктивній хірургії та регенеративній медицині [47,48].

Діагностика та лікування онкологічних захворювань щелепно-лицевої ділянки

Онкологічні захворювання є однією із основних причин смертності населення. В результаті дії патогенних хімічних та фізичних факторів будь-яка клітина організму може перетворитись на ракову. В місці скупчення ракових клітин, які швидко розмножуються,

виникає пухлина, яка згодом дає метастази в усі органи та системи організму. Недостатні знання етіології виникнення пухлинних захворювань обмежує можливості лікування даного захворювання. Основним методом лікування онкологічних захворювань є оперативне видалення пухлини у поєднанні з променевою та хімотерапією. Одночасно з впливом на чутливі до цих методів ракові клітини, відбувається негативна дія опромінення та хімотерапії на здорові клітини організму. Саме тому вченими усього світу ведуться дослідження по адресній доставці лікарських препаратів безпосередньо до ракових клітин, без впливу на здорові. Наномедицина вивчає такі можливості та включає в себе молекулярні інструменти та поглиблене вивчення архітектури клітин та біохімічних процесів, які в ній виникають. Дослідження показують, що наночастинки, які доставляються молекулою-транспортеном, захищені від деструкції під час їх переносу до місця призначення, активно або пасивно накопичуються в органі-мішені та вивільняють потрібну дозу препарату в потрібний час, що відкриває більш широкий спектр терапевтичних методик та зменшує його токсичну дію на організм людини [7,23,24,33,51].

Властивості наночастинок металів

На сьогоднішній день існують десятки методів отримання наночастинок металів. Умовно їх можна поділити на дві групи: хімічні та фізичні. Хімічні методи основані на відновленні іонів металів до атомів у розчині. Фізичні – подрібнення масивної речовини до часток відповідних розмірів. Завдяки цим методам можливе отримання таких наноматеріалів [3,7,18]:

- Неіонні колоїдні розчини наночастинок металів
- Гідратовані наночастинки біогенних металів
- Аніоноподібні високо-координаційні нанометали
- Електричні нейтральні та електрично заряджені металічні наночастинки в аморфному стані
- Електрично заряджені колоїдні наночастинки металів
- Структуровані агломерати наночастинок
- Наногальванічні елементи
- Енергоакуючі металічні наноматеріали

Наносрібло. Наночастинки срібла мають широкий спектр противірусної дії та антисеп-

тичної активності. Лабораторними дослідженнями доведено, що розчини наносрібла є найефективнішим засобом при безпосередньому контакті з поверхніми тканин, запаленими унаслідок бактерійного зараження. Механізм дії наносрібла на мікробну клітину полягає в тому, що іони срібла сорбуються клітинною оболонкою, яка виконує захисну функцію. Спочатку клітина залишається життєздатною, але при цьому порушуються її функції (бактеріостатичний ефект). Потім срібло, що сорбувалося на поверхні мікробної клітини, проникає всередину клітини та інгібує ферменти дихального ланцюга, а також роз'єднує процеси окислення і окислювального фосфорилування в мікробних клітинах, внаслідок чого клітина гине. Препарати наносрібла активно беруть участь в зниженні життєдіяльності і припиненні розмноження бактерій, вірусів, грибків і паразитів, стимулюють захисні механізми організму. Дослідження показали, що колоїдне наносрібло має значні переваги перед іншими антибактеріальними препаратами при лікуванні запальних гнійних, виразкових та опікових ускладнень, тому його застосування у хірургічній практиці має зайняти провідне місце [8, 16, 32].

Нанозолото. Наночастинки золота проявляють виражений бактерицидний та протигрибковий ефект, підвищують артеріальний тиск, активізують обмінні процеси та покращують циркуляцію крові. В сучасній медицині золото використовують для діагностики та лікування злоякісних пухлин. Цей метод включає в себе введення золотих наноканул та дію на них інфрачервоного випромінювання. У дослідженнях на тваринах було доведено, що наночастинки золота лікують рак за рахунок атрофії кровоносних судин пухлини, що може свідчити про можливість використання наночастинок золота для ефективного лікування злоякісних пухлин [12, 32, 48, 49, 55].

Наноцинк. Цинк необхідний для активності більш ніж 90 різних ферментів в організмі людини. Він стимулює імунну систему, бере участь у синтезі білків, формуванні колагену та у процесах загоєння ран, в тому числі після оперативних втручань на щелепно-лицевій ділянці. При недостатності цинку виникають часті інфекційні захворювання, що несуть за собою різні загальні та місцеві ускладнення [7].

Наномагній. Обов'язковий складовий елемент всіх клітин та тканин організму людини. Бере участь у формуванні кісток, регуляції роботи нервової тканини, забезпечує

збереження іонної рівноваги рідких середовищ організму. Крім того, має бактерицидну дію та здатний прискорювати процеси загоєння ран [7, 32].

Наномарганець. Являється активатором ферментів, які беруть участь у вуглеводному та білковому обміні, сприяє підвищенню міцності кісток та нормалізації імунної системи організму, що важливо у післяопераційному реабілітаційному періоді [7].

Нанозалізо. Вчені Лондонського університету дослідили наночастинки оксиду заліза у капсулах з полісахариду та прийшли до висновку, що вони легко проникають в уражені ракові клітини. За допомогою спеціальних приладів, генеруючи магнітне поле, наночастинки оксиду заліза виділяють тепло. В результаті нагрівання до 42 градусів, клітинні мішені руйнуються, а навколишні тканини лишаються неушкодженими [7, 19].

Наномідь. При недостатній кількості міді порушується обмін холестерину, утворення кров'яних тілець та формування кісткової тканини. Солі металічної міді володіють антибактеріальними і протигрибковими властивостями. Мідь приймає участь у формуванні структури білків сполучної тканини – колагену та еластину, які є структурними компонентами кісткової та хрящової тканини, шари та стінок кровоносних судин. Препарати вмістом міді можливо застосовувати при переломах кісток черепно-щелепно-лицевої ділянки з метою прискореної регенерації кістки та для прискорення процесу загоєння рани м'яких тканин, завдяки їх бактериостатичній дії [31, 62].

Висновки

Нанотехнології – сучасний напрям високих технологій сьогодення та майбутнього, що забезпечить прискорену розробку лікарських засобів, створення нанопрепаратів та методів їх адресної доставки до вогнища ураження. Відкриваються нові перспективи розробки діагностичних методик, проведення малотравматичних операцій та створення нових штучних органів та тканин організму людини. Подальший розвиток нанобіології та наномедицини може відкрити перед людством широкі можливості у галузі медицини взагалі та, зокрема, в стоматології, хірургічній стоматології, черепно-щелепно-лицевій, пластичній хірургії та дентальній імплантатції.

НАНОМЕДИЦИНА І НАНОБІОТЕХНОЛОГІЇ. ВОЗМОЖНОСТІ ПРИМЕНЕННЯ НАНОМАТЕРІАЛІВ В СТОМАТОЛОГІЇ, ХІРУРГИЧЕСЬКОЇ СТОМАТОЛОГІЇ, ЧЕРЕПНО-ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЇ, ПЛАСТИЧЕСЬКОЇ ХІРУРГІЇ І ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

Маланчук В.А., Чекман І.С., Рыбачук А.В.

Резюме: В обзорной статье обобщены данные современной зарубежной и отечественной литературы о результатах исследований о развитии таких направлений в нанонауке, как наномедицина и нанобиотехнологии, а также о разработках новых диагностических методик, создания искусственных тканей и органов, лекарственных препаратах направленного действия и современных методиках малотравматических операций на черепно-лицевой области. Последующие научно-практические достижения в этом направлении откроют новые перспективы для возможности применения наноразмерных материалов в стоматологии, хирургической стоматологии, черепно-челюстно-лицевой, пластической хирургии и дентальной имплантации.

Ключевые слова: нанотехнологии, наномедицина, хирургическая стоматология, дентальная имплантация.

NANOMEDICINE AND NANOBIOLOGICAL TECHNOLOGIES. OPPORTUNITY OF APPLICATION IN DENTISTRY, ORAL SURGERY, CRANIO- MAXILLOFACIAL, PLASTIC SURGERY AND DENTAL IMPLANTATION

Malanchuk V.O., Chekman I.S., Rybachuk A.V.

Summary: The literature data about such scientific direction as nanomedicine and nanobiotechnologies have been analyzed. The article contains information about the basic directions of nanobiotechnologies as creation of molecular diagnostic and therapeutic devices, nanopreparations, new methods of medications delivery to disease center and new non-traumatic operations on cranio-facial region. Development of nanobiotechnologies opens new possibilities of using nanobiocompatible materials in dentistry, oral surgery, cranio-maxillofacial, plastic surgery and dental implantation.

Key words: nanotechnologies, nanomedicine, maxillofacial surgery, dental implantation.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волков С.В. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали / Волков С.В., Ковальчук С.П., Генко С.В. – Київ, Наукова думка. – 2008. 422, с.
2. Маланчук В.А. Непосредственная дентальная имплантация / Маланчук В.А., Маммадов В.А. – Киев, 2008. – 157 с.
3. Мовчан Б.О. Аналіз колоїдних систем на основі наночастинок Cu-O-H₂O та Ag-O-H₂O, отриманих методом молекулярних пучків / Мовчан Б.О., Чекман І.С., Курапов Ю.А. [та ін.] // Доповіді Національної академії наук України. – 2009. – №7. – С. 176-181.
4. Москаленко В.Ф. Нанонаука: стан, перспективи досліджень / Москаленко В.Ф., Розенфельд Л.Г., Мовчан Б.О., Чекман І.С. // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2008. – №4. С. 19-25.
5. Москаленко В.Ф. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / Москаленко В.Ф., Лісовий В.М., Чекман І.С. [та ін.] // Вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2009. – №2. – С. 17-31.
6. Патон Б. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Патон Б., Москаленко В., Чекман І., Мовчан Б. // Вісн. НАН України. – 2009. – №6. – С. 18-26.
7. Рыбалкина М. Нанотехнологии для всех. Большое – в малом / Рыбалкина М. – М.: 2005. – С. 25-31.
8. Федоров И. Наночастицы серебра / Федоров И. // Вестник инноваций. – 2005. – Т.1, №2. – С. 25-31.
9. Чекман І.С. Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект / Чекман І.С. // Шкарська справа. Врачебное дело. – 2008. – №3-4. – С. 104-109.
10. Чекман І.С. Нанонаука: перспективи наукових досліджень / Чекман І.С. // Наука та інновації. – 2009. – Т.5, №3. – С. 89-93.
11. Чекман І.С. Нанонаука: історичний аспект, перспективи наукових досліджень / Чекман І.С. // Український медичний часопис. – 2009. – №3. – С. 19-21.
12. Чекман І.С. Наноматеріали і наночастинки: класифікація / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Рыбачук О.Ю. // Вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2009. – №2. – С. 188-201.
13. Чекман І.С. Нанотехнологии и наноматериалы: применение в стоматологии и челюстно-

- лицевой хирургии / Чекман И.С., Маланчук В.А., Гордейчук М.А. // Украинский медицинский часопис. – 2009. – №6. – С. 95-97.
14. Adamopoulos O. Nanostructured bioceramics for maxillofacial applications / Adamopoulos O., Papadopoulos T. // Journal of material science. – 2007. – Vol. 18. – P.1587-1597.
15. Athanasiou K.A. Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers / Athanasiou K.A., Niederauer G.G., Agrawal C.M. // Biomaterials. – 2006. – Vol.17, №2. – P.93-102.
16. Baker C. Synthesis and antibacterial properties of silver nanoparticles / Baker C., Pradhan A., Prasad L. [et al.] // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. – 2005. – Vol.2, №2. – P.244-247.
17. Cheng L. Fabrication and characterization of nano-hydroxyapatite/poly (D,L-lactide) composite porous scaffolds for human cartilage tissue engineering / Cheng L., Zhang S., Chen P. // Key Engineering Materials. – 2006. – Vol.2. – P.309-311.
18. Choudhary S. Greater endothelial cell responses to nanophase metals / Choudhary S., Haberman K.M., Webster T.J. // International Journal of Nanomedicine. – 2006. – Vol.1. – P.37-47.
19. Cui Z. L. Microstructure and magnetic property of nano-Fe particles prepared by hydrogen arc plasma / Cui Z. L., Dong L. F., Hao C. C. // Materials Science and Engineering – 2000. – Vol.1. – P.205-207.
20. Drexler K. Unbundling the future: The nanotechnology revolution / Drexler K., Peterson C., Pergamit G. - New York: William Morrow // Quill Books. – 1991. – 225, p.
21. Drexler K.E. Engines of creation: The coming era of nanotechnology. New era of nanotechnology / Drexler K.E. - New York: Anchor Press – 1986 – 229, p.
22. Estafan D.J. Invasive and noninvasive dental analgesia techniques / Estafan D.J. // Gen Dent. – 1998. – Vol. 46, №6. – P. 600-601.
23. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges / Ferrari M. // National Review Cancer – 2005. – Vol.5, №3. – P.161-171.
24. Freitas R.A. Nanomedicine / Freitas R.A. // Basic Capabilities, Georgetown, TX: Landes Bioscience. – 1999. Vol. I. – P. 345-347.
25. Freitas R.A. Nanodentistry / Freitas R.A. // American Dental Association. – 2000. – Vol. 131. – P. 1559-1566.
26. Freitas R.A. Nanotechnology, nanomedicine and nanosurgery / Freitas R.A. // International Journal of Surgery. – 2005. – Vol. 3. – P. 243-245.
27. Feynman R.P. There's plenty of room at the bottom / Feynman R.P. // Engineering and Science. California, Institute of Technology – California. – 1960. – Pt. 2. – P. 22-36.
28. Harris L. Staphylococcus aureus adhesion to titanium oxide surfaces coated with non-functionalized and peptide-functionalized poly (L-lysine)-grafted-poly (ethylene glycol) copolymers / Harris L., Tosatti S. [et al.] // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25. – P. 4134-4138.
29. Jhaver H.M. Nanotechnology: The future of dentistry / Jhaver H.M. // Journal Nanoscience and Nanotechnology. – 2005. – Vol. 5. – P. 15-17.
30. Kay S. Nanostructured polymer/nanophase ceramic composites enhance osteoblast and chondrocyte adhesion / Kay S., Thapa A., Haberstroh K. [et al.] // Tissue Engineering. – 2002. – Vol. 8, №5. – P.753-761.
31. Kawahara M. Module-bases assembly of copper (II) chloranilate compounds: synthesis, crystal structures and magnetic properties / Kawahara M., Kabir Md. K., Yamada K. [et al.] // Inorg. Chem. – 2004. – Vol. 43. – P. 92-100.
32. Kyriakou S.V. Using nanoparticles optics assay for direct observation of the function of antimicrobial agents in single live bacterial cells / Kyriakou S.V., Brownlow W.J. // Biochemistry. – 2004. – Vol. 43, №1. – P. 140-147.
33. Lampton C. Nanotechnology promises to revolutionize the diagnosis and treatment of diseases / Lampton C. // Genet Eng News. – 1995. – Vol.15, № 4. – P. 23-25.
34. Li P. Biomimetic nanoapatite coating capable of promoting bone ingrowths / Li P. // Journal of Biomedical Material Researches. – 2003. – Vol. 66 – P.79-85.
35. Liu H. Improved dispersion of nanophase titania in PLGA enhances osteoblast adhesion / Liu H., Slamovich E., Webster T. // Ceramic Nanomaterials and Nanotechnology III—Proceedings of the 10th Annual Meeting of the American Ceramic Society. – 2005. P. 247-255.
36. Liu H. Increased osteoblast functions on nanophase titania dispersed in polylactidoglycolic acid composites / Liu H., Slamovich E., Webster T. // Nanotechnology. – 2005. – Vol. 16, №7. – P.601-608.
37. Matthews J.A. Electrospinning of collagen type II: a feasibility study / Matthews J.A., Boland E.D., Wnek G.E. [et al.] // Journal of Bioactive Compatible Polymer. – 2003. – Vol. 180, №2. – P. 125-134.
38. McManus A.J. Evaluation of cytocompatibility and bending modulus of nanoceramic/polymer composites / McManus A.J., Doremus R.H., Siegel R.W. // Journal of Biomedical Material Researches. – 2005. – Vol. 72, № 1 – P. 98-106.
39. Merkle R.C. Nanotechnology and medicine / Merkle R.C. // Advances in anti-aging medicine. Larchmont, N.Y.: Mary Ann Liebert. – 1996. – Vol. 1. – P. 277-86.

40. Mjör I. The density and branching of dentinal tubules in human teeth / Mjör I., Nordahl I. // *Arch Oral Biol.* – 1996. – Vol.41, №5. – P. 401-412.
41. Miller D.C. Endothelial and vascular smooth muscle cell function on poly(lactic-co-glycolic acid) with nanostructured surface features / Miller D.C., Thapa A., Haberstroh K.M. [et al.] // *Biomaterials.* – 2004. – Vol.25. – P.53-61.
42. Miller D.C. Nanostructured polymers for vascular grafts / Miller D.C. - PhD thesis, Purdue University, West Lafayette, IN, 2006.
43. Misch C. Contemporary Implant Dentistry / C. Misch, edited by. - St Louis: Mosby. – 1993. – 545, p.
44. Pattison M. Three-dimensional, nanostructured PLGA scaffolds for bladder tissue replacement applications / Pattison M., Wurster S., Webster T. [et al.] // *Biomaterials* – 2005. – Vol. 26. – P. 2491-2500.
45. Price R.L. Selective bone cell adhesion on formulations containing carbon nanofibers / Price R.L., Ward M.C., Haberstroh K.M. [et al.] // *Biomaterials.* – 2003. – Vol.24, № 11. – P.1877-1887.
46. Price R.L. Small diameter, high surface energy carbon nanofiber formulations that selectively increase osteoblast function / Price R.L., Elias K.L., Haberstroh K.M. [et al.] // *Materials Research Society Symposium Proceedings.* – 2002. – Vol.771. – P. 261-264.
47. Pavasupree S. Application of High Surface Area TiO₂ Nanosheet in Dye-sensitized Solar Cells / Pavasupree S., Ngamsinlapasathian S., Suzuki Y. [et al.] // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology.* – 2006. – Vol. 6, № 12. – P. 3685-3692.
48. Richardson H.H. Thermo-optical Properties of Gold Nanoparticles Embedded in Ice: Characterization of Heat Generation and Melting / Richardson H.H., Hickman Z.N., Govorov A.O. [et al.] // *Nano Letters.* – 2006. – Vol. 6, No. 4. – P. 783-788.
49. Roper D. Microscale Heat Transfer Transduced by Surface Plasmon Resonant Gold Nanoparticles / Roper D., Ahn W., Hoepfner M. // *J. Phys. Chem.* – 2007. – Vol. 111, № 9. – P.3636-3641.
50. Schiff H. Chemical nano-patterning using hot embossing lithography / Schiff H., Heyderman L., Maeste C. [et al.] // *Microelectron Engineering.* – 2002. – Vol. 61-62. – P. 423-428.
51. Tachung C. Yih. Nanomedicine in cancer treatment Nanomedicine / Tachung C. Yih. // *Nanotechnology, Biology and Medicine.* – 1995. – Vol.1, № 2. – P.191-192.
52. Taniguchi N. Japan society of precision engineering / Taniguchi N. // *On the Basic Concept of Nanotechnology: Proc. Intl. Conf. Prod. Eng. Tokyo.* – 1974. – Pt. 2. – P. 122-126.
53. Tamai N. A new biotechnology for articular cartilage repair: subchondral implantation of a composite of interconnected porous hydroxyapatite, synthetic polymer (PLA-PEG), and bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) / Tamai N., Myoui A., Hirao M. // *Ost. Arth. Cartilage.* – 2005. – Vol. 13. – P. 405-417.
54. Ure D. Nanotechnology in Dentistry: Reduction to practice / Ure D., Harris J. // *University of Birmingham, School of Dentistry.* – 2003. – 325, p.
55. Wang H. Controlled Texturing Modifies the Surface Topography and Plasmonic Properties of Au Nanoshells. / Wang H., Goodrich G., Tam F. [et al.] // *J. Phys. Chem. Biol.* – 2003. – Vol. 9, № 22. – P. 158-167.
56. Webster T. Osteoblast adhesion on nanophase ceramics / Webster T., Siegel R., Bizios R. // *Biomaterials.* – 1999. – Vol. 20, № 13. – P. 1221-1227.
57. Webster T. Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics / Webster T., Ergun C., Doremus H. // *Biomaterials.* – 2000. – Vol. 21, № 17. – P.1803-1810.
58. Webster T.J. Enhanced functions of osteoclast-like cells on nanophase ceramics / Webster T.J., Ergun C.D., Siegel R.W. [et al.] // *Biomaterials.* – 2001. – Vol. 22, № 11. – P.1327-1333.
59. Webster T. Enhanced surface and mechanical properties of nanophase ceramics to achieve orthopaedic dental implant efficacy / Webster T., Siegel R., Bizios R. // *Key Eng Mater.* – 2001. – Vol. 192. – P.321-324.
60. Webster T.J. Increased osteoblast adhesion on nanophase metals: Ti, Ti6Al4V and CoCrMo / Webster T.J., Eijofor J.U. // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25, №19. – P.4731-4739.
61. Wei G. Structure and properties of nano-hydroxyapatite/polymer composite scaffolds for bone tissue engineering / Wei G., Ma P. // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25. – P.4749-4757.
62. Won-Kyu Han. Fabrication of Cu-nanoparticles by direct electrochemical reduction from CuO nanoparticles / Won-Kyu Han, Jae-Woong Choi, Gil-Ho Hwang // *Applied Surface Science.* – 2006. – Vol. 252, № 8. – P. 2832-2838.
63. Yang Liu. Preparation and characterization of nano-zinc oxide / Yang Liu, Zhou Jianer, Andre Larbot [et al.] // *Journal of Materials Processing Technology.* – 2003. – Vol. 189, № 1-6. – P.379-383.
64. Yao C. Increased bone cell functions on anodized Ti for orthopedic applications / Yao C., Slamovich E., Webster T. // *Int. Journal Nanomed.* – 2007. – Vol. 2, № 3. – P.487-492.
65. Yosuke Okamura. Free-Standing Biodegradable Poly (lactic acid) Nanosheet for Sealing Operations in Surgery / Yosuke Okamura, Koki Kabat, Manabu Kinoshit // *Advanced Materials.* – 2008. – Vol. 21, № 43. – P.4383 – 4392.
66. Yunshin S. Biological evaluation of Chitosan Nanofiber Membrane for guided bone regeneration / Yunshin S., Park H., Kim K. // *Journal Periodontology.* – 2005. – Vol. 76, № 1778. – P. 84-85.