

Особливості використання цементу на основі поліметилметакрилату в системі лікування вогнепальних переломів з дефектами кісткової тканини

В.О. Фіщенко, О.М. Литвинюк, О.В. Фіщенко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

Анотація. Стаття присвячена особливостям лікування вогнепальних переломів з дефектами кісткової тканини з використанням кісткового цементу на основі поліметилметакрилату (ПММА) та можливостям удосконалення біологічних властивостей полімеру. На основі аналізу даних сучасної літератури нами визначено широкий спектр використання ПММА-кісткового цементу, зважаючи на його біосумісність, біоінертність, легкість у застосуванні, високу біомеханічну міцність та довговічність. Встановлено основні варіанти модифікації складу ПММА-кісткових цементів, спрямовані на підвищення біоактивності та остеointегративного потенціалу. Для вдосконалення якості ПММА-цементу до його складу додають біоактивні речовини, зокрема органічні біополімери, як-от кісткові морфогенетичні білки, мінералізований колаген, хітозан, куркумін, та неорганічні сполуки — біокераміку (гідроксіапатит, трикальційфосфат, оксид алюмінію, двоокис цирконію, оксид титану, алюмінати кальцію, біоактивне скло, склокераміку), оксид графену, мікропластини з алюмомагнієвими шаруватими подвійними гідроксидами, карбоксильовані багатощарові вуглецеві нанотрубки та інші.

Ключові слова: поліметилметакрилат, кістковий цемент, дефекти кісткової тканини, переломи з дефектами, кісткова пластика.

Вступ

Лікування вогнепальних переломів з дефектами кісткової тканини є однією з найбільш актуальних та складних проблем медицини сьогодення [1]. У сучасних умовах вогнепальні переломи з дефектами кісткової тканини реєструють у 80% поранених. Первинні дефекти кісток, зумовлені дією високоенергетичного снаряду, відмічають у 79,3% поранених, у 48,7% випадків дефекти діафізарної частини досягають 3 см, у 30,6% — перевищують 3 см. Вторинні дефекти, які виникають внаслідок надмірної радикалізації хірургічної обробки або є наслідком повторних резекцій на тлі розвитку інфекційного процесу, обумовлюють потребу в пластичних операціях у 7,1% поранених [1, 2].

Золотим стандартом лікування дефектів кісткової тканини протягом тривалого часу залишається використання аутологічних кісткових трансплантатів, зазвичай губчастої кісткової тканини, взятої з власної клубової кістки пацієнта [3–5].

Аутологічна кістка має безпрецедентні переваги порівняно з іншими трансплантатами, оскільки має хорошу гістосумісність, неімунногенність, остеокондуктивність, містить велику кількість аутологічних клітин-попередників [5, 6]. Однак використання аутологічних кісткових трансплантатів пов'язане з певними обмеженнями, як-от необхідність додаткової хірургічної процедури, вищий ризик захворювань донорської ділянки, а також обмежена доступність тканини [3, 5, 6]. Відомі методики аlogenної та ксеногенної кісткової трансплантації, проте їх застосування в сучасних клінічних умовах обмежене внаслідок потенційного ризику передачі захворювань, інфекцій, формування імунної відповіді [3, 5].

Альтернативним підходом у лікуванні кісткових дефектів є заповнення їх синтетичними біоматеріалами,

зокрема кістковим цементом. Кістковий цемент може заповнити будь-яку форму дефекту кісткової тканини, забезпечити механічну міцність та стабільність, достатню для підтримки нормальної фізіологічної діяльності кістки [3, 6].

Основними вимогами до кісткового цементу є біосумісність, відсутність цитотоксичності для навколишніх остеогенних та імунних клітин, остеоіндуктивний потенціал [6]. В ідеалі матеріали повинні сприяти кріпленню, розвитку та диференціації остеогенних клітин, не викликати утворення фіброзної тканини та надмірної експресії запальних цитокінів [7, 8]. Ідеальний кістковий цемент заповнює дефект у вигляді нетоксичного пластикового каркаса, який забезпечує біомеханічну стабільність кістки та сприяє росту нової тканини [9]. Здатність кісткового цементу до розкладання та поступового заміщення новоутвореною кісткою є суттєвою перевагою при виборі оптимального матеріалу для пластики [3]. Варто відмітити, що відсутність балансу між швидкістю розкладання полімеру та такою розвитку нової кістки залишається нерозв'язаною проблемою [10, 11].

Найбільш поширеним синтетичним матеріалом, який використовується для відновлення кісткових дефектів, є цемент на основі поліметилметакрилату (ПММА) [4, 7, 9]. Незважаючи на безліч переваг, ПММА-кістковий цемент не має здатності індукувати регенерацію кістки та не розкладається [11]. У сучасних умовах розвитку персоналізованої медицини вчені досліджують різні методи модифікації складу кісткового цементу для підвищення його ефективності з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта [9].

Зважаючи на високу потребу у використанні кісткових цементів в ортопедичній практиці та широку варіативність доступних композитів, вивчення особливостей викорис-

тання ПММА-кісткового цементу при вогнепальних переломах з дефектами кісткової тканини є актуальним завданням.

Мета: проаналізувати дані сучасної літератури щодо особливостей використання цементу на основі поліметилметакрилату в системі лікування вогнепальних переломів з дефектами кісткової тканини та можливостей удосконалення біологічних властивостей полімеру.

Поліметилметакрилат

ПММА — синтетичний полімер, відомий як акрилове (органічне) скло, або плексиглас. Він є твердим прозорим матеріалом, стійким до ультрафіолетового випромінювання та хімічного впливу [6, 12]. ПММА широко використовується в медицині завдяки своїм унікальним властивостям, як-от біосумісність, біоінертність, легкість, висока біомеханічна міцність та довговічність [6, 12, 13]. Додатковими перевагами матеріалу є його низька вартість, простота у використанні, можливість ін'єкційного введення та легкість ініціації процесу полімеризації [14–16].

Фізико-хімічні властивості ПММА

ПММА — синтетичний полімер сімейства акрилатів, який утворюється в результаті радикальної полімеризації мономера — метилового ефіру метакрилової кислоти [6, 14, 16].

ПММА є високопрозорим безбарвним термопластичним полімером, який за температури понад 110 °C розм'якшується і стає в'язотекучим, а при охолодженні — твердне без значних змін своєї хімічної структури. Цей матеріал легко переробляється на різні вироби шляхом формування і лиття під тиском. ПММА — один із найбільш термостійких полімерів, здатний витримувати екстремальні температури в діапазоні від -70 до +100 °C. При температурі понад 330 °C полімер починає розкладатися та втрачає свої механічні властивості. ПММА здатний витримувати значний тиск (міцність на стискання — 85–110 МПа) та є стійким до сил розтягування (міцність на розрив — 30–50 МПа) [17]. Серед інших фізико-хімічних характеристик слід відмітити такі: модуль Юнга становить 2,4–3,3 ГПа, щільність — 1,20 г/см³, водопоглинання — 0,3–0,33%, показник заломлення — 1,490. ПММА відомий своєю винятковою стійкістю до впливу сонячного світла та демонструє мінімальні зміни під впливом ультрафіолетового випромінювання. ПММА погано розкладається у водному середовищі, що дозволяє використовувати його для тривалої імплантації [14, 16, 18, 19].

Можливості використання ПММА в медицині

Основним призначенням ПММА в ортопедії є використання його як кісткового цементу [9, 20].

Кістковий цемент на основі ПММА готують безпосередньо під час операції шляхом поєднання компонентів рідкої та твердої фаз. Рідка фаза включає мономери метилметакрилату (ММА) та N-диметил-п-толуїдину, останній є каталізатором хімічної реакції перетворення рідкого мономера на твердий полімер. Для збереження стабільності рідкого мономера та попередження небажаного самозатвердіння під час зберігання додають стабілізатор, зазвичай гідрохінон. Тверда фаза містить частинки ПММА та бензоїлу пероксид. Частинки ПММА утворюють каркас цементу. Бензоїлу пероксид є каталізатором реак-

ції полімеризації при змішуванні порошкового і рідкого компонентів, ініціатором процесу перетворення рідкого мономера у тверду полімерну структуру [14, 20, 21]. Окрім основних компонентів, до складу кісткового цементу зазвичай включають рентгеноконтрастні агенти, як-от діоксид цирконію, сульфат барію, танталовий порошок, вольфрам. Останні необхідні для покращення видимості цементу під час медичної візуалізації. Їхнє включення дозволяє оцінити положення цементу, його розподіл та цілісність після імплантації [14, 20].

Під час технологічної операції кістковий цемент готують у формі пасти і використовують як утримувальний матеріал для заповнення кісткової дефекти чи проміжку між елементами металевих конструкцій, зокрема ендопротезів, і порожниною трубчастої кістки. Паста твердне в міру полімеризації ММА, перетворюючи його на полімер. Реакція полімеризації є швидкою та екзотермічною, триває протягом 6–15 хв [9, 17]. Механічне з'єднання між кісткою та цементом шляхом негайної фіксації забезпечує стабільність конструкції [9, 10, 22]. Завдяки високій механічній міцності цей матеріал витримує навантаження, характерні для рухів людського тіла.

У клінічній ортопедичній практиці кістковий цемент з ПММА застосовують при ендопротезуванні суглобів (для фіксації компонентів ендопротеза до кісткової тканини), в лікуванні остеопоротичних переломів хребта (черезшкірна вертебропластика), з метою додаткового укріплення гвинтів при остеометалосинтезі переломів та для заповнення дефектів кісткової тканини [4, 10, 13–17]. Окрім того, ПММА використовують у вигляді матриці для доставки лікарських препаратів, як-от антибіотики або протипухлинні засоби (цисплатин, метотрексат), що дозволяє забезпечити локальну терапію при мінімальному системному впливі на організм [4, 9, 14].

Обмеження та недоліки, пов'язані з використанням ПММА

Незважаючи на численні переваги ПММА, кісткові цементи мають певні обмеження, як-от недостатня біоактивність, слабка остеointegraція та відсутність біодеградації. Крім того, реакція полімеризації ПММА супроводжується виділенням цитотоксичного ММА та високих температур, що можуть призвести до термічного некрозу навколишніх тканин [4, 14, 15].

Токсичність та ускладнення. ПММА може викликати синдром імплантації кісткового цементу, який виявляється гіпотензією, гіпоксією, серцевою аритмією та навіть зупинкою серця [10, 23]. Патогенез розвитку зазначеного синдрому недостатньо вивчений, однак відомими факторами ризику його формування є потрапляння в кров'яне русло токсичного мономера ММА та його емболів із цитотоксичним ефектом [6, 7, 24, 25]. Більшість мономерів ММА в кістковому цементі піддаються полімеризації та стають частиною твердого ПММА-цементу. Однак велика кількість мономера може залишатися інтактною, частково проникаючи в навколишні тканини або місце операції під час цементування. Вивільнення ММА може відбуватися під час початкової фази схоплювання цементу та процесу затвердіння. Вплив ММА викликає занепокоєння у зв'язку з його потенційно токсичною дією на навколишні тканини. Відомо, що ММА має подразнювальні властивості та може викликати побічні реакції, як-от запалення, алергію та цитотоксичні ефекти. Ступінь токсич-



ності залежить від концентрації вивільненого MMA, тривалентності впливу та індивідуальної чутливості [9, 14].

Окрім того, застосування ПММА-кісткових цементів пропонує підвищення концентрації гістаміну в крові, що є негативним предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів похилого віку.

Таким чином, цитотоксичні реакції, які виникають на початкових етапах полімеризації, можуть спричинити серйозні місцеві зміни тканин та перешкоджати локальним процесам формування кістки, що є суттєвим недоліком, який необхідно враховувати при використанні ПММА-полімеру [6, 9, 10].

Біоінертність та недостатня остеоінтеграція. ПММА є біоінертним матеріалом, що обмежує його здатність до інтеграції з кістковою тканиною. Відсутність тісного контакту на межі «кістка — кістковий цемент» та формування проміжного шару сполучної тканини між кісткою та цементом призводить до мікрорухів, остеолізу, утворення дрібних уламків, асептичного ослаблення імплантату та зміщення кісткового цементу [13, 14, 26]. Відсутність біоактивності перешкоджає вrostанню нової кісткової тканини в цемент, знижуючи стабільність імплантату [14].

Екзотермічні реакції. Полімеризація ПММА є екзотермічною реакцією [4, 7]. Згідно з результатами досліджень, пікова температура полімеризації ПММА, яка виникає під час затвердіння в центрі цементної оболонки, може сягати 124 °C, тоді як некроз кісткової тканини виникає при дії температури вище 50 °C протягом 1 хв [6, 9, 13, 14, 27]. Виділення тепла під час процесу полімеризації мономерів MMA шкодить навколишнім клітинам і тканинам, зумовлює термічний некроз навколишніх тканин, загибель остеобластів, порушення місцевого кровообігу [13, 14]. Окрім того, до шкідливих ефектів екзотермічного впливу належать утворення фіброзної мембрани на межі «кістка — кістковий цемент», яка перешкоджає процесам остеоінтеграції [6, 14, 27].

Висока жорсткість. Додатковим недостатньо вивченим недоліком використання ПММА-кісткового цементу є дисбаланс модулів пружності ПММА та губчастої кістки. Більшість акрилових цементів мають високі показники модуля пружності (1700–3700 МПа) і міцності на стискання (85–114 МПа), тоді як модуль пружності (10–900 МПа) і міцність на стискання (0,1–15 МПа) губчастої кістки значно менші. Виразена різниця показників призводить до концентрації напруження в зонах меншої жорсткості, що може бути потенційним фактором ризику порушення процесів остеорепарації та розвитку переломів [9].

Також необхідно враховувати крихкість полімеру та ризик екструзії цементу залежно від анатомічної локалізації дефекту [9, 17].

Варіанти усунення недоліків, пов'язаних з використанням ПММА

Для покращення властивостей ПММА-цементів розроблені численні підходи, спрямовані на підвищення біоактивності, остеоінтеграції, механічної міцності та безпеки використання полімеру.

Введення біоактивних речовин. Для покращення остеоінтегративного потенціалу ПММА-цементу до його складу додають біоактивні речовини. Зокрема, використовують органічні біополімери, як-от кісткові морфогенетичні білки, мінералізований колаген, хітозан, куркумін, та неорганічні сполуки, зокрема біокераміку (гідроксиа-

патит, трикальційфосфат, оксид алюмінію, двоокис цирконію, оксид титану, алюмінати кальцію, біоактивне скло, склокераміку), оксид графену, мікропластини з алюмомагнієвими шаруватими подвійними гідроксидами, карбоксильовані багат шарові вуглецеві нанотрубки та інші [9, 13, 14, 26, 28]. Ці матеріали сприяють клітинній адгезії, проліферації остеогенних клітин, формуванню кісткової тканини, остеоінтеграції, підвищуючи біологічну активність і довговічність композиту [14, 15].

Антибактеріальні властивості. Розробляють модифікації кісткових цементів з антибактеріальними властивостями, що знижують ризик інфекційних ускладнень хірургічного втручання. Відомі комбінації ПММА-цементу з антибіотиками (ванкомицин, гентаміцин), наночастинками срібла або цинку. Згідно з результатами дослідження *in vitro* та *in vivo*, такі композити виявляють виражену антибактеріальну активність проти патогенних мікроорганізмів, включаючи *Staphylococcus aureus*, водночас зберігаючи високі показники біосумісності та остеоінтеграції [29].

Зниження екзотермічності. Як зазначалося вище, полімеризація ПММА супроводжується виділенням тепла, що може призводити до термічного пошкодження навколишньої кісткової тканини. Методами зменшення вираженості теплового ефекту полімеризації ПММА-кісткового цементу є зниження температури навколишнього середовища в операційній, охолодження цементного порошку та рідин перед приготуванням, зниження молекулярної маси цементного порошку [14]. Окрім того, для більш рівномірного розподілу тепла до складу кісткового цементу ПММА включають наповнювачі з високою теплопровідністю, як-от вуглецеві нанотрубки або графен. Ще одним варіантом модифікації цементу є включення до його складу мікрокапсул з парафіном, який є високоефективним у поглинанні тепла, що утворюється під час полімеризації, та може зменшити термічний некроз. Застосування зазначених методів охолодження та модифікації складу цементу дозволяють частково розв'язати проблему та зменшити зону термічного пошкодження [14].

Підвищення механічної міцності Для покращення механічних характеристик ПММА-цементу використовують наповнювачі, як-от мікрочастинки оксидів металів, наночастинки кремнезему або волокнисті матеріали. Окрім того, підвищити міцність кісткових цементів можна шляхом додавання апатиту, воластоніту, гідроксиапатиту, фосфату кальцію, оксиду кремнію, твердих частинок титану, алюмінію, цирконію, а також акриламідів та акрилової кислоти. Зазначені компоненти підвищують міцність на стискання і розтягнення, а також знижують ризик мікротріщин у матеріалі.

Окрім того, оптимізація технології змішування цементу з використанням вакуумних систем дозволяє скоротити кількість пор у готовому матеріалі, що підвищує його міцність і довговічність. Крім того, вдосконалення інструментів для введення цементу в хірургічних умовах забезпечує рівномірність розподілу матеріалу в зоні імплантації [14].

Способи удосконалення якості ПММА-кісткового цементу

Розроблено численні модифікації складу ПММА-кісткового цементу, кожна з яких має свої переваги та особливості щодо використання. Зокрема, якість кісткових цементів покращують шляхом додавання до їх складу органічних біополімерів природного походження. Основними перевагами використання природних органічних

сполук при створенні композитів кісткових цементів є їх екологічність, біосумісність, здатність до біоінтеграції та біодеградації. Крім того, використання органічних молекул сприяє поліпшенню міжфазної сумісності різних матеріалів та посилює зв'язки між ПММА та кісткою [15].

Кісткові морфогенетичні білки (bone morphogenetic protein — BMP) — група морфогенетичних сигнальних факторів росту, які належать до надродини бета-трансформуючого фактора росту (TGF- β). Передача сигналу від BMP і TGF- β до їх рецепторів — рецептора кісткового морфогенетичного білка (BMP-R) і рецептора TGF β -R відповідно призводить до фосфорилювання внутрішньоклітинних білків SMAD та транскрипції Runx-2 (Runt-Related Transcription Factor 2), який є головним регулятором остеобластогенезу. Окрім потужних остеоіндуктивних властивостей, BMP і TGF- β посилюють неоангіогенез, сприяють синтезу проангіогенних факторів, забезпечують доступ кисню і поживних речовин до зони пошкодження, стимулюють міграцію і проліферацію ендотеліальних клітин [6, 30].

Незважаючи на численні переваги зазначених факторів росту щодо регенерації кісткової тканини, існують технічні труднощі їх доставки до місця дефекту зі збереженням біологічної активності і локального виживання протягом тривалого часу [31].

У дослідженні De Witte та співавторів (2020) продемонстровано варіант контрольованої доставки BMP-2 з використанням деградуєчих наночастинок ПММА (MMA-co-MAA). Гідрофобність ПММА та гідроксильні групи на поверхні MMA підвищили спорідненість наночастинок з BMP-2, а додавання складноефірних груп підвищило їх здатність до розкладання та полегшило процес вивільнення BMP-2. Розроблені дослідниками наночастинок були на 100% завантажені BMP-2, їх використання індукувало процеси остеогенезу та ангіогенезу. Удосконалений метод дозволив збільшити доставку BMP-2 до зони пошкодження на фоні деградації ПММА [6, 32].

Мінералізований колаген (МК). Одним із варіантів модифікації ПММА-кісткового цементу є використання МК, який складається з органічних колагенових волокон I типу та гідроксиапатиту (наногідроксиапатиту). Доведено, що використання композиту кісткового цементу МК-ПММА сприяє проліферації та диференціації стромальних клітин кісткового мозку. Порівняно з ПММА-кістковим цементом композит МК-ПММА має менший модуль пружності та є біологічно активним, тобто сприяє процесам регенерації кісткової тканини [6, 9].

У клініко-експериментальному дослідженні Zhu та співавторів (2020) довели високий остеогенний потенціал, хороші механічні властивості та біосумісність композиту кісткового цементу МК-ПММА [33]. Дослідники відмітили суттєве відновлення кісткової тканини, деградацію МК, ремоделювання лакун та остеобластну інфільтрацію на 8-му тижні від початку експерименту. На 12-му тижні дослідження науковці спостерігали заміщення МК новоутвореною тканиною. Дослідники встановили достовірно кращі показники товщини кортикальної кістки, площі остеобластів, площі нової кістки та частки вrostання кістки у групі кроликів, в яких використовували композит МК-ПММА, порівняно з аналогічними значеннями тварин контрольної групи, в яких використовували ПММА. Окрім того, доцільність та висока клінічна ефективність використання композиту МК-ПММА підтверджені клінічними

результатами лікування 12 пацієнтів з остеопоротичними компресійними переломами хребців [9]. Таким чином, дослідники рекомендують використання композиту МК-ПММА як альтернативу комерційним кістковим цементам ПММА [9].

Ще однією органічною молекулою, яка привернула увагу науковців у якості ад'юванта для ПММА кісткового цементу, є куркумін. **Куркумін** — фенольний антиоксидант та основний біоактивний компонент кореня куркуми (*Curcuma longa*), що належить до родини імбирних (*Zingiberaceae*). Куркумін має доведені протизапальні, антибактеріальні та антиоксидантні властивості. Існують повідомлення щодо суттєвого покращення структурно-функціонального стану кісткової тканини, зокрема показників мінеральної щільності кісткової тканини та трабекулярної кісткової архітектури в тестах *in vitro* та *in vivo*, при системному введенні куркуміну [15]. Зважаючи на позитивні біологічні ефекти куркуміну, можливість його включення до складу кісткових цементів з метою підвищення його біоактивності є досліджуваним питанням.

У дослідженні F. Boschetto та співавторів (2023) оцінювали ефективність композитного матеріалу, створеного на основі ПММА-кісткового цементу та куркуміну. Дослідники за допомогою комбінації мікроскопічних і спектроскопічних методів *in vitro* оцінювали остеоіндуктивні та остеокондуктивні властивості композиту ПММА-кісткового цементу з різними концентраціями куркуміну (4; 5; 7,5 і 10%). У результаті дослідження встановлено, що куркумін можна ефективно поєднувати з ПММА для створення однорідного композитного матеріалу в широкому діапазоні концентрацій, включаючи концентрацію до 10%. Збільшення частки куркуміну в композиційному матеріалі позитивно вплинуло на клітинну адгезію та формування кісткової тканини без шкоди якості сформованої тканини. Однак додавання куркуміну понад порогове значення 5% призвело до раптового зниження кінцевої міцності матеріалу на фоні посилення процесів деструкції. Навпаки, зразки, що містили близько 5% куркуміну, продемонстрували сприятливі результати *in vitro* в клітинах KUSA-A1 без погіршення механічних властивостей композиту. Дослідники дійшли висновку, що оптимальна концентрація куркуміну у складі композиту не повинна перевищувати 5%, що покращує біоактивні властивості ПММА, сприяє клітинній адгезії та остеорепаративним процесам. Куркумін, на додачу до його добре відомої антимікробної активності, може слугувати економічно ефективною добавкою для покращення біоактивних властивостей ПММА [14, 15]. Крім того, у дослідженні *in vitro* доведено збереження антиоксидантних та протизапальних властивостей куркуміну при термічній обробці, що особливо важливо, зважаючи на високі температури кісткового цементу, що утворюються в процесі полімеризації [15, 28]. Таким чином, використання куркуміну як біоактивної добавки до ПММА може значно підвищити біоактивність та остеointegratorні властивості кісткового цементу, зберігаючи при цьому прийнятні механічні характеристики.

Відомі варіанти покращення традиційного акрилатного кісткового цементу з використанням природних біологічно активних речовин, як-от хітозан та альгінат.

Хітозан є лінійним напівкрystalічним полісахаридом, прямим похідним хітину. За структурними та біологічними характеристиками хітозан подібний до глікозаміноглікану, який, своєю чергою, є основним компонентом

позаклітинного матриксу кістки. Доступність хітозанів, їх здатність до біодеградації і біосумісність дозволяють використовувати їх у клітинній і тканинній інженерії у якості матриксу для вирощування клітин. Недоліком хітозанів є крихкість та порушення структури під час стерилізації.

Кісткові цементи, створені на основі ПММА та хітозану, є більш стабільними та мають вищу механічну міцність [6]. Додавання 5–10% хітозану дозволяє покращити механічні властивості кісткового цементу та знизити температуру полімеризації, проте перевищення порогового значення доданого хітозану зумовлює зниження механічних властивостей модифікованого акрилового цементу [9, 34]. Доведено достовірно вищу активність остеобластів у зоні аугментації при використанні кісткових цементів з додаванням хітозану порівняно з результатами використання традиційного акрилового цементу [9].

Окрім органічних біополімерів, з метою удосконалення якості кісткових цементів широко застосовують неорганічні сполуки.

Біокераміка. Кілька останніх десятиліть композити створені на основі ПММА та біокераміки широко використовують для заповнення кісткових дефектів. Основними характеристиками біокераміки є біосумісність, біологічна активність, висока твердість, теплоізолювальні властивості, термо- і корозійна стійкість. Загальною властивістю керамічних матеріалів є стійкість до впливу високих температур — вище 500 °C. Серед недоліків, що обмежують її використання, є крихкість, ламкість і надзвичайно висока жорсткість [5].

Серед видів біокераміки, які клінічно використовують, виділяють гідроксиапатит, трикальційфосфат, оксид алюмінію, двоокис цирконію, оксид титану, алюмінати кальцію, біоактивні скло і склокераміку [17].

Гідроксиапатит є одним із найбільш вивчених біополімерів, який використовують для остеорепації та відновлення дефекту. Біологічні ефекти гідроксиапатиту проявляються в експресії генів, відповідальних за формування кісткового матриксу, та індукції диференціації клітин остеобластної лінії. Залежно від розміру частинок, гідроксиапатит є модулятором запальних реакцій. Наприклад, нано- та мікророзмірні частинки гідроксиапатиту (<20 мкм) значно посилюють секрецію прозапальних цитокінів, натомість частинки розміром 100 мкм сприяють секреції потужного протизапального цитокіну — інтерлейкіну-10. Таким чином, введення великих частинок гідроксиапатиту в кісткові композити сприятиме утворенню нової кістки на фоні протизапальної імунної відповіді на регенеративне мікрооточення зони імплантації [7]. Дослідники виявили, що додавання гідроксиапатиту покращує не тільки фізичні та механічні властивості, але й біосумісність та остеогенний потенціал ПММА-цементів [10]. Частинки гідроксиапатиту у складі ПММА сприяють більш міцному кріпленню імплантату до кістки, за рахунок високих адгезивних властивостей біополімеру. Крім того, композити, що містять гідроксиапатит, є імуноінертними та біосумісними, тобто не викликають значних змін у гематологічних та біохімічних параметрах сироватки крові *in vivo* [35]. Потенційними недоліками використання гідроксиапатиту у ПММА-кісткових цементах є його погана розчинність та обмежене вивільнення з матеріалу, що може перешкоджати біологічній активності композиту [7].

β-Трикальційфосфат. Пористий акриловий кістковий цемент, що складається з ПММА та β-трикальційфосфату, має більш швидкий час схоплювання (близько 9 хв), нижчу

температуру полімеризації (44 °C), нижчу міцність на стискання (50 МПа) та нижчий модуль пружності при вигинанні (900 МПа) порівняно з ПММА-кістковим цементом. Окрім того, його пориста структура сприяє адгезії остеогенних клітин, рівномірному відновленню тканини на межі «кістка — цемент» та поступовому заміщенню композиту новоутвореною кістковою тканиною [9].

Біоскло. Додавання біоскла до кісткового цементу з ПММА дозволяє суттєво знизити пікову температуру під час полімеризації до 39,1–47,2 °C. До того ж біоскло може утворювати міцні хімічні зв'язки з кістковою тканиною, тому композити, створені на основі ПММА та біоскла, мають хорошу біосумісність та високу остеогенну активність [9].

Наноматеріали. Оксид графену (GO) є біосумісним наноматеріалом, додавання якого до ПММА знижує температуру полімеризації останнього, його цитотоксичність та підвищує міцність кісткового цементу. Доведено, що додавання 0,1% порошку GO або G до матриці ПММА покращує механічні властивості полімеру в статичних умовах і в умовах втоми [25]. Крім того, наявність функціональних аміногруп на поверхні порошку GO покращує диспергування між GO та матрицею ПММА, посилюючи зв'язок між ними за відсутності цитотоксичних ефектів [6, 25, 37]. У дослідженні M.E.V. Zarata та співавторів (2020) встановлено зниження максимальної температури полімеризації приблизно на 19% та подовження часу схоплення композиту при включенні GO до складу ПММА-кісткового цементу [36]. Окрім того, доведено, що акриловий кістковий цемент з додаванням 0,3% GO має хороші антибактеріальні властивості [9, 36].

Кістковий цемент ПММА також можна покращити, змішавши його з оксидом магнію або фосфатом кальцію, оскільки ці сполуки сприяють формуванню кісток [6, 38, 39]. Так, для модифікації ПММА використовували *мікропластини полімолочної кислоти на основі магнію*. Зазначена модифікація не тільки зменшувала пошкодження остеобластів, спричинене високою температурою полімеризації ПММА, а й за рахунок вивільнення іонів магнію сприяла остеогенезу [6, 28].

Y. Wang та співавтори (2021) розробили ПММА-кістковий цемент, модифікований мікропластами з *алюмомагнієвими шаруватими подвійними гідроксидами* (MgAl-ШПГ, англ. MgAl layered double hydroxide — MgAl-LDH) [28]. Додавання шаруватих подвійних гідроксидів до кісткового цементу ПММА покращувало біосумісність композиту, його остеогенну здатність та остеointегративний потенціал. Зокрема, великий розмір мікропластин шаруватих подвійних гідроксидів створює пори на поверхні ПММА, що сприяє остеointеграції між кістковим цементом та кісткою. Порівняно з ПММА максимальна температура реакції полімеризації композиту була нижчою на 7,0 °C, що знижує ризик термічного остеонекрозу. Покращені теплоізоляційні характеристики модифікованого кісткового цементу обумовлені властивістю шаруватих подвійних гідроксидів перешкоджати тепловій дифузії під час реакції полімеризації. З точки зору механічних властивостей, міцність на стискання модифікованого цементу була на 16,87% нижчою, ніж у ПММА, а час його затвердіння становив близько 9,8 хв, що опосередковано сприяє остеointеграції шляхом екранування стресу та зниження інтенсивності остеолітичних процесів. Згідно з результатами досліджень *in vitro*, додавання шаруватих подвійних гідроксидів до ПММА-кісткового цементу спри-

яло диференціації мезенхімальних клітин кісткового мозку людини та індукції процесів остеогенезу. Окрім того, помірно вивільнення іонів магнію з шаруватих подвійних гідроксидів додатково посилювало зв'язок на межі «кістка — кістковий цемент» [9, 28]. Посилення остеогенезу та остеоінтеграції при використанні модифікованого цементу підтверджено результатами досліджень *in vivo* [14, 28].

Для покращення цитосумісності та остеоінтеграції до складу ПММА-кісткового цементу включали карбоксилювані багатощарові вуглецеві нанотрубки (БШВНТ, англ. multi-walled carbon nanotubes — MWCNTs). У дослідженні *in vitro* встановлено, що включення БШВНТ до складу ПММА сприяло збільшенню вмісту остеонектину, остеопонтину й остеокальцину, а також активації генів, пов'язаних з остеогенезом. У зразках кісткового цементу ПММА з БШВНТ відзначали достовірно вищі показники індикаторів остеогенної активності — співвідношень лужна фосфатаза / дезоксирибонуклеїнова кислота (ЛФ / ДНК) і білок / ДНК, порівняно з результатами, встановленими у зразках чистого кісткового цементу ПММА. Окрім того, дослідники встановили, що включення БШВНТ у ПММА-кістковий цемент посилює адгезію та проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку шурів. Згідно з результатами дослідження *in vivo* на моделі дефекту кістки новозеландського кролика доведено, що включення БШВНТ до складу цементного імплантату сприяло підвищенню мінеральної щільності кісткової тканини та збільшенню кількості остеобластів на фоні зменшення кількості колагенових волокон. Дослідники відзначили посилення інтеграції між цементом і кістковою тканиною за наявності БШВНТ, зокрема ознаки формування новоутвореної кісткової тканини всередині цементного імплантату відмічали на 12-му тижні післяопераційного періоду [14, 40].

Висновок

Аналізуючи дані сучасної літератури, нами визначено особливості використання цементу на основі ПММА в системі лікування вогнепальних переломів з дефектами кісткової тканини та можливості удосконалення біологічних властивостей полімеру. ПММА є унікальним полімером, що поєднує високі механічні властивості, прозорість та термостійкість. В ортопедичній практиці ПММА широко використовується як основа для кісткового цементу, зважаючи на його біосумісність, біоінертність, легкість у використанні, високу біомеханічну міцність та довговічність. Проте необхідно враховувати й низку проблем, пов'язаних із властивостями зазначеного полімеру, зокрема теплову реакцію під час полімеризації, низький адгезивний потенціал та цитотоксичність мономера.

Розроблено численні підходи, спрямовані на підвищення біоактивності, остеоінтеграції та безпеки ПММА-кісткових цементів. Для вдосконалення якості ПММА-цементу до його складу додають біоактивні речовини, зокрема органічні біополімери, як-от кісткові морфогенетичні білки, мінералізований колаген, хітозан, куркумін, та неорганічні сполуки — біокераміку (гідроксиапатит, трикальційфосфат, оксид алюмінію, двоокис цирконію, оксид титану, алюмінати кальцію, біоактивне скло, склокераміку), оксид графену, мікропластини з алюмомагнієвими шаруватими подвійними гідроксидами, карбоксилювані багатощарові вуглецеві нанотрубки та інші. Ці матеріали сприяють клітинній адгезії, проліферації остеогенних клітин, формуванню кісткової тканини, підвищуючи біологічну активність і довговічність композиту.

Таким чином, вдосконалення якості ПММА-цементу є багатогранним завданням, що включає покращення біосумісності, механічної міцності та безпеки матеріалу. Використання біоактивних добавок, поліпшення технологій змішування дозволяють розширити можливості використання матеріалу та підвищити якість лікування пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Король С.О. (2018) Кісткова пластика в системі спеціалізованого лікування поранених з бойовими травмами кінцівок Травма, 19(1): 20–26.
2. Родіонов А.В., Носівець Д.С., Бець В.Г. та ін. (2024) Хірургічне лікування дефектів кісток кінцівок унаслідок вогнепальних поранень Ортопедія, травматологія та протезування, 4: 76–81. DOI: dx.doi.org/10.15674/0030-59872024476-81.
3. Richter R.F., Vater C., Korn M. et al. (2023) Treatment of critical bone defects using calcium phosphate cement and mesoporous bioactive glass providing spatiotemporal drug delivery. Bioactive materials, 28: 402–419. doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.06.001.
4. Wang W., Yeung, K.W.K. (2017) Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. Bioactive materials, 2(4): 224–247.
5. Wei S., Ma J.X., Xu L. et al. (2020) Biodegradable materials for bone defect repair. Military Med. Res., 7: 54. doi.org/10.1186/s40779-020-00280-6.
6. Xia Y., Wang H., Li Y., Fu C. (2022) Engineered bone cement trigger bone defect regeneration. Front. Mater., 9: 929618. doi: 10.3389/fmats.2022.929618.
7. Singhatanadgit W., Sungkhaphan P., Thavorniyutikarn B. et al. (2024) In Vitro Osteo-Immunological Responses of Bioactive Calcium Phosphate-Containing Urethane Dimethacrylate-Based Composites: A Potential Alternative to Poly(methyl methacrylate) Bone Cement. ACS Materials Au, 4(6): 612–627.
8. Wang Q., Dong J.F., Fang X., Chen Y. (2022) Application and modification of bone cement in vertebroplasty: A literature review. Jt. Dis. Relat. Surg., 33(2): 467–478.
9. Gong Y., Zhang B., Yan L. (2022) Preliminary Review of Modified Polymethyl Methacrylate and Calcium-Based Bone Cement for Improving Properties in Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. Front. Mater., 9: 912713.
10. Ardelean A.I., Mârza S.M., Marica R. et al. (2024) Evaluation of Biocomposite Cements for Bone Defect Repair in Rat Models. Life, 14(9): 1097. doi.org/10.3390/life14091097.
11. Liu D., Cui C., Chen W. et al. (2023) Biodegradable Cements for Bone Regeneration. J. Funct. Biomater., 14(3): 134. doi.org/10.3390/jfb14030134.
12. Forte M.A., Silva R.M., Tavares C.J., Silva R.F. (2021) Is poly(methyl methacrylate) (PMMA) a suitable substrate for ALD? Polym. (Basel), 13(8): 1346.
13. Cui X., Huang C., Zhang M. et al. (2017) Enhanced osteointegration of poly(methylmethacrylate) bone cements by incorporating strontium-containing borate bioactive glass. J. R. Soc. Interface, 14(131): 20161057.
14. Ramanathan S., Lin Y.-C., Thirumurugan S. et al. (2024) Poly(methyl methacrylate) in Orthopedics: Strategies, Challenges, and Prospects in Bone Tissue Engineering. Polymers, 16(3): 367. doi.org/10.3390/polym16030367.
15. Boschetto F., Honma T., Adachi T. et al. (2023) Development and evaluation of osteogenic PMMA bone cement composite incorporating curcumin for bone repairing. Materials Today Chemistry, 27(23): 101307. doi.org/10.1016/j.mtchem.2022.101307.
16. Бернадіп Х.В., Говорун Т.П., Олешко О.М. (2022) Біомедичні матеріали: від історії до сьогодення. Суми: Сумський державний університет, 223 с.
17. Filip N., Radu I., Veliceasa B. et al. (2022) Biomaterials in Orthopedic Devices: Current Issues and Future Perspectives. Coatings, 12(10): 1544. doi.org/10.3390/coatings12101544.
18. Belkheir M., Alami M., Mokaddem A. et al. (2022) An Investigation on the Effect of Humidity on the Mechanical Properties of Composite Materials Based on Polymethyl Methacrylate Polymer Optical Fibers (POFs). Fibers Polym., 23: 2897–2906. doi.org/10.1007/s12221-022-4164-6.
19. Latif F.A., Zailani N.A.M., Al Shukaili Z.S.M. et al. (2022) Review of Poly (Methyl Methacrylate) Based Polymer Electrolytes in Solid-State Supercapacitors. Int. J. Electrochem. Sci., 17: 22013. doi.org/10.20964/2022.01.44.
20. Bistolfi A., Ferracini R., Albanese C. et al. (2019) PMMA-Based Bone Cements and the Problem of Joint Arthroplasty Infections: Status and New Perspectives. Materials (Basel), 12(23): 4002. doi: 10.3390/ma12234002.
21. Soleymani Eil Bakhtiari S., Bakhsheshi-Rad H.R., Karbasi S. et al. (2020) Polymethyl Methacrylate-Based Bone Cements Containing Carbon Nanotubes and Graphene Oxide:

- An Overview of Physical, Mechanical, and Biological Properties. *Polymers* (Basel), 12(7): 1469. doi: 10.3390/polym12071469.
22. Mengran Wang M., Zhang L., Fu Z. et al. (2021) Selections of Bone Cement Viscosity and Volume in Percutaneous Vertebroplasty: A Retrospective Cohort Study. *World Neurosurg.* 150: e218–e227. doi: 10.1016/j.wneu.2021.02.133.
 23. Al-Husinat L., Jouryyeh B., Al Sharie S. et al. (2023) Bone Cement and Its Anesthetic Complications: A Narrative Review. *J. Clin. Med.*, 12(6): 2105. doi: 10.3390/jcm12062105.
 24. Saruta J., Ozawa R., Hamajima K. et al. (2021) Prolonged post-polymerization biocompatibility of polymethylmethacrylate-tri-n-butylborane (PMMA-TBB) bone cement. *Mater.* (Basel), 14(5): 1289. doi: 10.3390/ma14051289.
 25. Paz E., Ballesteros Y., Abenojar J. et al. (2019) Graphene oxide and graphene reinforced PMMA bone cements: Evaluation of thermal properties and biocompatibility. *Mater.* (Basel), 12(19): 3146. doi: 10.3390/ma12193146.
 26. Phakatkarn A.H., Shirdar M.R., Qi M.L. et al. (2020) Novel PMMA bone cement nanocomposites containing magnesium phosphate nanosheets and hydroxyapatite nanofibers. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, 109: 110497. doi: 10.1016/j.msec.2019.110497.
 27. Li W.H., Hao W., Wu C. et al. (2020) Injectable and bioactive bone cement with moderate setting time and temperature using borosilicate bio-glass-incorporated magnesium phosphate. *Biomed. Mat.*, 15(4): 045015. doi: 10.1088/1748-605x/ab633f.
 28. Wang Y., Shen S., Hu T. et al. (2021) Layered Double Hydroxide Modified Bone Cement Promoting Osseointegration via Multiple Osteogenic Signal Pathways. *ACS Nano.*, 15: 9732–9745. doi: 10.1021/acsnano.1c00461.
 29. Wekwejt M., Chen S., Kaczmarek-Szczepańska B. et al. (2021) Nanosilver-Loaded PMMA Bone Cement Doped with Different Bioactive Glasses-Evaluation of Cytocompatibility, Antibacterial Activity, and Mechanical Properties. *Biomater. Sci.*, 9: 3112–3126. DOI: doi.org/10.1039/D1BM00079A.
 30. Wong S.K., Wong Y.H., Chin K.-Y., Ima-Nirwana S. (2021) A Review on the Enhancement of Calcium Phosphate Cement with Biological Materials in Bone Defect Healing. *Polymers.*, 13(18): 3075. doi.org/10.3390/polym13183075.
 31. Shen H., Zhi Y., Zhu F. et al. (2021) Experimental and clinical evaluation of BMP2-CPC graft versus deproteinized bovine bone graft for guided bone regeneration: A pilot study. *Dent. Mat. J.*, 40(1): 191–201. doi: 10.4012/dmj.2019-437.
 32. De Witte T.M., Wagner A.M., Fratila-Apachitei L.E. et al. (2020) Degradable poly(methyl methacrylate)-co-methacrylic acid nanoparticles for controlled delivery of growth factors for bone regeneration. *Tissue Eng. Part A.*, 26(23–24): 1226–1242. doi: 10.1089/ten.tea.2020.0010.
 33. Zhu J., Zhang K., Luo K. et al. (2019) Mineralized collagen modified polymethyl methacrylate bone cement for osteoporotic compression vertebral fracture at 1-year follow-up. *Spine* 1976, 44(12): 827–838. doi: 10.1097/brs.0000000000002971.
 34. De Mori A., Di Gregorio E., Kao A.P. et al. (2019) Antibacterial PMMA Composite Cements with Tunable Thermal and Mechanical Properties. *ACS Omega.*, 4: 19664–19675. doi: 10.1021/acsomega.9b02290.
 35. Avinashi S.K., Shweta, Bohra B. et al. (2024) Fabrication of Novel 3-D Nanocomposites of HAp–TiC–h-BN–ZrO₂: Enhanced Mechanical Performances and In Vivo Toxicity Study for Biomedical Applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 10(4): 2116–2132. DOI: 10.1021/acsbomaterials.3c01478.
 36. Zapata M.E.V., Ruiz Rojas L.M., Mina Hernández J.H. et al. (2020) Acrylic Bone Cements Modified with Graphene Oxide: Mechanical, Physical, and Antibacterial Properties. *Polymers*, 12: 1773. doi: 10.3390/polym12081773.
 37. Tavakoli M., Bakhtiari S.S.E., Karbasi S. (2020) Incorporation of chitosan/graphene oxide nanocomposite in to the PMMA bone cement: Physical, mechanical and biological evaluation. *Int. J. Biol. Macromol.*, 149: 783–793. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.300.
 38. Zhang X., Kang T., Liang P. et al. (2018) Biological activity of an injectable biphasic calcium phosphate/PMMA bone cement for induced osteogenesis in rabbit model. *Macromol. Biosci.*, 18(3): 1700331. doi: 10.1002/mabi.201700331.
 39. Li C., Sun J., Shi K. et al. (2020) Preparation and evaluation of osteogenic nano-MgO/PMMA bone cement for bone healing in a rat critical size calvarial defect. *J. Mat. Chem. B.*, 8(21): 4575–4586. doi: 10.1039/d0tb00074d.
 40. Wang C., Yu B., Fan Y. et al. (2019) Incorporation of multi-walled carbon nanotubes to PMMA bone cement improves cytocompatibility and osseointegration. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, 103: 109823. doi: 10.1016/j.msec.2019.109823.

Features of Using Polymethylmethacrylate-Based Cement in the Treatment of Gunshot Fractures with Bone Defects

V.O. Fishchenko, O.M. Lytvyniuk, O.V. Fishchenko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Abstract. The article is devoted to the features of treating gunshot fractures with bone defects using bone cement based on polymethylmethacrylate (PMMA) and the possibilities for improving the biological properties of the polymer. Based on the analysis of modern literature, we have identified a wide range of applications for PMMA bone cement, considering its biocompatibility, bioinertness, ease of use, high biomechanical strength, and durability. The main modification options for PMMA bone cements that aim to enhance bioactivity and osteointegrative potential have been established. To improve the quality of PMMA cement, bioactive substances are added to its composition, including organic biopolymers such as bone morphogenetic proteins, mineralized collagen, chitosan, and curcumin, as well as inorganic compounds — bioceramics (hydroxyapatite, tricalcium phosphate, aluminum oxide, zirconium dioxide, titanium oxide, calcium aluminates, bioactive glass, and glass-ceramics), graphene oxide, microplates of aluminum-magnesium layered double hydroxides, carboxylated multi-walled carbon nanotubes, and others.

Key words: polymethylmethacrylate, bone cement, bone tissue defects, fractures with defects, bone grafting.

Відомості про авторів:

Фіщенко Володимир Олександрович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна. orcid.org/0000-0001-9811-7861.

Литвинюк Олександр Миколайович — аспірант кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна. E-mail: md.lytvyniuk@gmail.com; orcid.org/0009-0005-8447-7803.

Фіщенко Олександр Володимирович — кандидат медичних наук, асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна. orcid.org/0000-0002-8825-4528.

Information about the authors:

Fishchenko Volodymyr O. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedic, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine. orcid.org/0000-0001-9811-7861.

Lytvyniuk Oleksandr M. — postgraduate student of the Department of Traumatology and Orthopedic, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine. E-mail: md.lytvyniuk@gmail.com. orcid.org/0009-0005-8447-7803.

Fishchenko Oleksandr V. — Assistant of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine. orcid.org/0000-0002-8825-4528.

Надійшла до редакції/Received: 24.03.2025

Прийнято до друку/Accepted: 04.04.2025