

УДК 616.71-089.843/.844:615.461]048.8)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720212100-107>

## Матеріали на основі трикальційфосфату для заміщення дефектів кісток (огляд літератури)

**М. О. Корж, В. А. Філіпенко, К. С. Поплавська, Н. О. Ашукіна**

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

*The objective of the study is to determine the current tendencies in the use of osteoplastic materials based on tricalcium phosphate (TCP) in orthopedics and traumatology. Methods. The search of the scientific information for the analysis was carried out in the PubMed, Google Scholar, World Digital Library, ScienceDirect. Results. The development of biomaterials for reconstructive surgery on the skeleton remains an urgent issue of biomaterial engineering, biology and current traumatology and orthopedics. Calcium-phosphate ceramics have the excellent properties of biocompatibility, affinity with bone tissue, biodegradability as well as perfect osteoconductive and osteointegrative properties. They are used in orthopaedics and traumatology as a coating for endoprosthesis components in order to achieve a strong bond with the bone as well as a filling material for bone defects in the form of blocks, granules or powder. The optimal structure of ceramic materials in order to achieve the necessary hardness and control of the dissolution rate is still undetermined. The interest of researchers in the creation of osteoplastic materials containing TCP is explained by the advanced osteoinductive properties and the ability to quickly degrade with the formation of bone tissue. Due to different configurations and sizes of the bone defects, the creation of a material with osteoinductive and osteoconductive properties that could be inserted into the cavity in a liquid state and which would quickly harden and acquire the properties similar to those of the bone has been of great current interest. The material should be biodegradable while having sufficient time for bone formation at the implantation site. In view of the above, the creation of cements based on calcium phosphates has become more attractive. Unfortunately, this material is limited in use due to its brittleness and insufficient hardness. Certain reinforcing additives are expected to significantly improve the mechanical properties of the cement. It is desirable that these particles should have bioactive properties analogous to those of cement. A slight modification of the material can significantly change its properties, which makes it imperative to investigate experimentally the biological properties of the investigated material. Key words. Bioceramics,  $\beta$ -tricalcium phosphate, calcium phosphate cement, orthopedic surgeries, bone regeneration.*

*Мета. Визначити сучасні тенденції щодо використання в ортопедії та травматології остеопластичних матеріалів на основі трикальційфосфату (ТКФ). Методи. Відбір наукової інформації для аналізу проведено в пошукових системах PubMed, Google Scholar, World Digital Library, ScienceDirect. Результати. Розроблення біоматеріалів для використання в реконструктивно-відновних операціях на скелеті залишається актуальним питанням біоматеріалознавства, біології та сучасної травматології й ортопедії. Кальцій-фосфатні кераміки мають чудові характеристики біосумісності, спорідненості з кістковою тканиною, здатності до біодеградації, високі остеокондуктивні й остеointегративні властивості. В ортопедії та травматології їх використовують як покриття для компонентів ендопротезів для досягнення міцного з'єднання з кісткою та як матеріал для заповнення дефектів кісток у вигляді блоків, гранул, порошку. Нез'ясованим залишається питання оптимального складу керамічних матеріалів для досягнення необхідної міцності та контролю над швидкістю розчинення. Зацікавленість дослідників у створенні остеопластичних матеріалів із ТКФ пояснюється доведеними остеоіндуктивними властивостями та здатністю до швидкої дегградації з утворенням кісткової тканини. Через різну конфігурацію та розміри дефектів кістки актуальним стало створення матеріалу з остеоіндуктивними й остеокондуктивними властивостями, який можна було б вводити в порожнину в рідкому стані та який швидко твердіє би і набував показників міцності, наближених до кістки. Бажаємо, щоб такий матеріал був біорозчинним, проте залишався в місці імплантації достатній час для утворення кісткової тканини. Із огляду на зазначене, привабливим стало створення цементів на основі фосфатів кальцію. Та на жаль крихкість і незадовільна міцність цього матеріалу обмежує його використання. Очікується, що додавання певних армуючих домішок значно покращить механічні властивості цементу. Бажаємо, щоб такі частинки мали біоактивні властивості, аналогічні якості цементу. Незначна модифікація матеріалу може значно змінити його властивості, що робить обов'язковим дослідження експериментально біологічних властивостей досліджуваного матеріалу.*

**Ключові слова.** Біокераміки,  $\beta$ -трикальційфосфат, кальцій-фосфатний цемент, ортопедичні операції, регенерація кістки

## Вступ

Ураховуючи виникнення дефектів кістки унаслідок дегенеративних захворювань, травм, резекції пухлин і пухлиноподібних новоутворень, метастатичних уражень, вогнищ остеомієліту, а також у разі розвитку асептичної нестабільності після первинного ендопротезування, виправданою хірургічною тактикою є заміщення дефектів кістки різноманітними біоматеріалами [1–3].

Автогенний кістковий матеріал залишається «золотим стандартом» для трансплантації, оскільки відповідає необхідним вимогам: містить остеоіндуктивні фактори росту й остеогенні стовбурові клітини, відіграє роль остеокондуктивної матриці. На жаль, його використання ускладнене через обмежену кількість матеріалу, додаткову травматичність і біль у донорському сайті, знижену якість кістки за наявності остеопоротичних змін тощо [4, 5].

Частково зазначені недоліки ліквідовано завдяки появі в арсеналі хірурга алотрансплантатів, що є не менш вдалою методикою. Але антигенні властивості, ризик інфекційного ураження (вірусні захворювання, зокрема ВІЛ), етичні питання обмежують застосування цього матеріалу. Також алоімплантати частково втрачають остеокондуктивні й остеоіндуктивні якості в процесі виготовлення, стерилізації та зберігання [4], а внаслідок імунологічного конфлікту вони можуть піддаватися розсмоктуванню та фрагментації [5]. Ксенотрансплантати, окрім указаних недоліків, перебудовуються дуже повільно порівняно з іншими кістковими матеріалами для імплантації, та несуть ризик зараження хворобами вірусного походження (Крейтцфельдта–Якоба тощо) [6, 7]. Альтернативою кістковим трансплантатам є синтетичні матеріали, зокрема кальцій-фосфатні біокераміки — гідроксилапатит (ГА;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) і трикальційфосфат (ТКФ;  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ). Вони мають високі біосумісні, остеокондуктивні й остеointegrativні якості, а їхній склад наближений до неорганічного компонента кісткового матриксу, що обумовлює поступову резорбцію зі заміщенням кістковою тканиною [8, 9]. До того ж, біокераміки можуть бути виготовлені у вигляді порошку, гранул, блоків із різною пористістю, що розширює їхнє використання в різних ділянках скелета та за наявності дефектів неправильної конфігурації. Основний

інтерес поданого огляду літератури зосереджено на визначенні сучасних тенденцій щодо використання в ортопедії та травматології остеопластичних матеріалів на основі ТКФ.

## Матеріал і методи

Пошук наукової інформації для аналізу проведено у пошукових системах PubMed, Google Scholar, World Digital Library, ScienceDirect за ключовими словами «заповнення дефектів кістки», «кістковий цемент», «кальцій-фосфатна кераміка», «трикальційфосфат», «кальцій-фосфатний цемент».

## Результати та їх обговорення

*Загальні властивості кальцій-фосфатних керамік*

Ще в 1989 р. С. Huggins опублікував висновки щодо основних властивостей, якими має бути наділений синтетичний матеріал, а саме: достовірною остеокондуктивною дією, здатністю до резорбції, мати невелику масу, легко піддаватися стерилізації, мати мінімальні антигенні властивості, відповідну геометричну форму для клінічного використання, добре моделюватися і зберігатися тривалий час. Сьогодні спектр вимог до синтетичних матеріалів ще більш розширено. Вони мають бути інертними по відношенню до біологічних тканин, не канцерогенними, достатньо міцними, стійкими до внутрішнього середовища організму людини.

Біоактивну кераміку на основі ГА та ТКФ широко застосовують в ортопедії, щелепно-лицьовій хірургії, стоматології завдяки їхній хімічній схожості з мінеральним складом кісток [8, 10–12]. Наприкінці ХХ – початку ХХІ століть проведено безліч досліджень щодо доцільності та раціональності використання кальцій-фосфатних керамік для реконструктивно-відновних операцій на скелеті, вивчення їхніх переваг перед іншими біоматеріалами. Зокрема, комплексні експериментально-клінічні дослідження, виконані в інституті імені професора М. І. Ситенка, дали змогу впровадити в клінічну практику різновиди біокераміки, виготовленої вітчизняними виробниками [10, 13, 14]. На сьогодні доведено, що до позитивних властивостей кальцій-фосфатних біокерамік належать біосумісність, спорідненість до кісткової тканини, остеокондукція, остеointegrativність. Остеоіндукція, тобто здатність стимулювати диференціацію малодиференційованих клітин в остеогенному

напрямку, притаманна лише деяким кальцій-фосфатним матеріалам, наприклад:  $\beta$ -ТКФ [15, 16] або біфазним керамікам із ним у складі (зокрема, у співвідношенні  $\text{GA}/\beta\text{-ТКФ} = 20/80$  [17]). Це робить  $\beta$ -ТКФ особливо перспективним для реконструкції дефектів кістки. Встановлено, що остеоіндукція залежить від фізико-хімічних властивостей, але механізм її реалізації достеменно не з'ясований. Імовірно, він пов'язаний з абсорбцією протеїнів на поверхні матеріалу [15] або здатністю до модуляції функціонального стану макрофагів зі зменшенням тривалості запалення та формуванням фенотипу клітин, які ініціюють утворення кістки [16].

У клінічних умовах доведено, що  $\beta$ -ТКФ має не меншу ефективність порівняно з автотрансплантатом для реконструкції дефектів кістки (розмір близько  $10 \text{ см}^3$ ), які виникли внаслідок хірургічних втручань — остеотомії великогомілкової кістки з відкритим клином і лікування остеонекрозу. Для імплантації застосовано гранули  $\beta$ -ТКФ діаметром 1 мм, які поєднували макропористість ( $400 \text{ мкм}$ ) із мікропористістю ( $2,73 \pm 1,0 \text{ мкм}$ ). Через рік після операції автори отримали ідентичні рентгенологічні (утворення нової кістки в ділянці дефекту) та функціональні результати у групах, при цьому цілком природно, пацієнти, яким використано  $\beta$ -ТКФ, не відчували біль, пов'язаний із донорським сайтом [18].

Ключовим механізмом, який визначає біоактивність кальцій-фосфатних керамік, є їхня здатність до розчинення з вивільненням іонів кальцію та фосфату і подальшим утворенням шару апатиту на поверхні, до якого згодом прикріплюються клітини кісткової тканини. Проте досить складно досягти пролонгованості деградації біокераміки, яка відбувається завдяки хімічному розчиненню в сукупності з клітинною резорбцією та залежить від фізико-хімічної структури матеріалу [19, 20]. Найменш розчинним є  $\text{GA}$ , а більше, ніж інші різновиди кальцій-фосфатної кераміки, піддається резорбції ТКФ [12]. Перше повідомлення про створення біорозчинних пористих матриць із  $\beta$ -ТКФ датовано 1971 роком [21], а імплантації — 1973 (за [12]). Із 1975 року ТКФ почали використовувати в стоматології, хоча автори не відмітили його переваг перед  $\text{GA}$  [22]. В експериментах на кролях показано, що деградація  $\alpha$ -ТКФ починалася раніше, ніж  $\beta$ -ТКФ, та відбувалася швидше: за результатами гістоморфометрії залишкова площа імплантата  $\alpha$ -ТКФ була суттєво меншою через 4 і 8 діб після імплантації в тім'яну та лобову кістки. Часточки  $\alpha$ -ТКФ, оточені новоутвореною

кісткою, піддавалися резорбції багатоядерними клітинами типу остеокластів [23].

Головною причиною, яка обмежує клінічне використання кальцій-фосфатних керамік, є їхня крихкість і знижена порівняно з корковою кісткою міцність на стиск [24], низька механічна надійність через малий модуль Вейбула [25]. Тому актуальним залишається пошук речовин, які у складі композитних матеріалів на основі кальцій-фосфатних керамік дали б змогу досягти необхідної міцності, не змінюючи при цьому привабливі біологічні властивості.

Таким чином, кальцій-фосфатні кераміки є перспективним матеріалом для заміщення дефектів кісток завдяки біосумісності, спорідненості з кістковою тканиною, здатності до біодеградації, високим остеокондуктивним і остеоінтегративним властивостям. Їхнє використання в клінічній практиці обмежене нижчими механічними якостями порівняно з живою кісткою. Нез'ясованим залишається питання оптимального складу керамічних матеріалів для досягнення необхідної міцності контролю над швидкістю розчинення. Зацікавленість дослідників у створенні остеопластичних матеріалів із ТКФ пояснюється доведеними остеоіндуктивними властивостями та здатністю до швидкої деградації з утворенням кісткової тканини.

#### *Кальцій-фосфатні цементи*

В ортопедії та травматології кальцій-фосфатні кераміки використовують не лише як покриття для компонентів ендопротезів для досягнення міцного з'єднання з кісткою [26], а й як матеріал для заповнення дефектів кісток [10, 11]. Беручи до уваги різну конфігурацію та розміри останніх, актуальним стало створення матеріалу з остеоіндуктивними й остеокондуктивними властивостями, який можна було б вводити в порожнину в рідкому стані та який швидко твердів би і набував показників міцності, наближених до кістки. Бажано, щоб такий матеріал був біорозчинним, проте залишався в місці імплантації достатній час для утворення кісткової тканини. Із огляду на зазначене, привабливим стало створення цементів на основі фосфатів кальцію з передбачуваною в ідеалі біосумісністю, розчинністю, спорідненістю до кісткової тканини. Вони, як і будь-який цемент, являють собою порошок і рідку фазу (зазвичай, вода або водний розчин), котрі після змішування перетворюються на однорідну пастоподібну масу, якою зручно заповнювати порожнину в кістці, та швидко твердіють [27, 28]. Завдяки вмісту кальцій-фосфатної кераміки такі

цементи мають потенціал до заміщення з плином часу кістковою тканиною залежно від властивостей використаного мінерального компонента. Класифікують кальцій-фосфатні цементы (КФЦ) за кількістю елементів твердої фази (один чи декілька), типом реакції схоплювання (гідроліз чи кислотно-основна реакція), механізмом схоплювання, еволюцією мікроструктури та типом кінцевого продукту [29, 30]. Для виготовлення застосовують різні рецептури, але в результаті отримують два типи КФЦ за кінцевим продуктом — брушитовий (дигідрат дікальційфосфату, DCPD) та апатитовий [8, 29, 30]. До апатитових сполук, зокрема, належить метастабільний  $\alpha'$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  [8].

Компресійна міцність і час схоплювання є основними параметрами, які характеризують якість цементу. Зокрема, цемент має твердіти відносно повільно, щоб хірургові вистачило часу для імплантації, але, водночас, й досить швидко, щоб запобігти пролонгації хірургічного втручання [31]. Час схоплювання багатьох КФЦ в їхньому первинному складі становить від 15 до 22 хв, для його скорочення до 5–8 хв додають природні фосфати [27]. Ще однією важливою характеристикою є в'язкість, відповідна до способу введення цементу — шляхом ін'єкції у вигляді пасти або власноруч хірургом. Найчастіше використовуваним варіантом тривалий час була ін'єкційна форма, величини в'язкості якої дорівнювали 100–2 000 Па [27].

У проведеному аналізі літератури [27] за період 1980–2003 рр., англійські джерела відібрані за ключовими словами «кальцій-фосфатний цемент», «ГА-цемент», «ГА-цемент і ГА», показано перспективність цих матеріалів для клінічного використання. Зокрема, величина модуля пружності КФЦ становить 180 МПа, тобто аналогічна губчастій кістковій тканині людини, що важливо з огляду на її захист від зайвого навантаження та, відповідно, виникнення вторинних переломів. Такий цемент поступово заміщується кісткою: відмічено її утворення з нормальним кістковим мозком у порях матеріалу вже через 2 тижні після імплантації. КФЦ зручні у використанні, проте їхні механічні властивості та здатність до резорбції з утворенням кісткової тканини виявилися недоскональними, що обумовило продовження досліджень у цьому напрямі.

Одним із шляхів покращення механічних властивостей КФЦ для використання в ортопедії стало поєднання  $\alpha$ - чи  $\beta$ -ТКФ із поліметилметакрилатом (ПММА). Наприклад, описано КФЦ,

який складається з  $\alpha$ -ТКФ у вигляді водної дисперсії з домішкою ПММА. Матеріал є пластичним, завдяки наявності ПММА утворює тверду комірчасту матрицю з відкритими порами розміром близько 100 мкм, де містяться кластери  $\alpha$ -ТКФ, який надає остеокондуктивні властивості [32]. Також розроблено матеріал зі схожими властивостями, до складу якого входять  $\beta$ -ТКФ та ПММА [33, 34]. Показаннями для їхнього використання є переважно переломи довгих кісток скелета, проте також існують рекомендації щодо застосування таких цементів під час ревізієвих втручань для заповнення дефектів кісткової тканини. Аналіз результатів лікування 22 пацієнтів із травмами, їх наслідками та доброякісними новоутвореннями кісток, яким для заміщення кісткових дефектів було використано  $\beta$ -ТКФ-ПММА цемент, показав відсутність післяопераційних ускладнень, можливість раннього навантаження, повне відновлення функції прооперованого сегмента [35].

Проте той факт, що до складу як основний компонент входить ПММА, з одного боку, покращує характеристики міцності та дозволяє зберегти обсяг вже інтегрованого до кістки матеріалу із плином часу, а, з іншого, — може чинити серйозні побічні ефекти. Зокрема, модуль пружності ПММА значно вищий порівняно з губчастою кісткою людини (2 700 МПа проти 50–500 МПа), унаслідок цього механічна міцність ділянок скелета, наприклад, тіл хребців після виконання черезшкірної кіфопластики, з його додаванням значно більша, ніж прилеглих, що створює передумови для їх переломів. До того ж, саме цей компонент не піддається розсмоктуванню, а під час його ствердіння виникає екзотермічна реакція (температура може сягати 96 °С), що може спричинити термічний некроз прилеглих тканин [12].

Тож дослідження, спрямовані на покращення фізичних властивостей КФЦ, залишаються актуальними і проводяться у двох напрямках: 1) збільшення в'язкості рідкої фази; 2) модифікація керамічного порошку для підвищення міцнісних характеристик і створення умов для збільшення макро- та мікропористості [28, 36]. Перше завдання реалізують шляхом додання в'язких компонентів, наприклад, хітозану, желатину, гіалуронової кислоти тощо [36, 37]. В експериментах на вівцях показано, що використання стабілізованої цитратом натрію крові як рідкої фази порівняно з водою приводило до збільшення періоду схоплювання КФЦ, покращення в'язко-еластичних властивостей і швидшої деградації зі заміщенням кістковою

тканиною (основним керамічним компонентом (78 % об'єму) були гранули  $\alpha$ -ТКФ 12 мкм) [38].

Технічні рішення задля оптимізації власне порошку КФЦ пов'язані з варіаціями розміру та форми частинок, їхньої взаємодії, збільшення макропористості тощо [37]. Використовують також домішки наповнювачів, які розділяють на біосумісні та біотолерантні (частинки срібла, корунду, іржостійка сталь, титан тощо). Для надання макропористості додають, наприклад, мікрочасточки полі-(d, l)-молочногліколієвої кислоти (PLGA). В експериментах на кролях доведено, що це сприяє проростанню кісткової тканини не лише по периферії імплантата, а й у його центральну частину з остаточним обсягом КФЦ 55 % через 26 тижнів після імплантації в стегнову кістку [39]. Пористість також може бути збільшена шляхом використання спінювальних агентів [40], кислого розчину фосфату кальцію [41], глюкози [42] тощо. Проте домішки можуть впливати на фізико-хімічні характеристики КФЦ, змінюючи період схоплення, в'язкість, міцність на стиск, а також властивості біодеградації, остеointegraції, остеоіндукції. Наприклад, додавання порогенів (20 мас. % мікрочасточок глюкози двох діапазонів розміру (100–150 мкм і 150–300 мкм) або со-полімеру молочної та гліколієвої кислот) до порошку  $\alpha$ -ТКФ призводило через 8 тижнів після операції до швидшої деградації КФЦ, імплантованих у міжвиросткові дефекти стегнової кістки щурів. Як рідку фазу використано розчин 24 мас. %  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , насичений глюкозою. Гістологічно не було виявлено несприятливої відповіді з боку кістки на їхнє введення. Проте швидкість утворення кістки залежала від складу цементу: лише в разі використання мікрочасточок глюкози меншого розміру зафіксовано збільшення кількості кістки через 2 тижні після операції порівняно з чистим  $\alpha$ -ТКФ [42]. Найбільш вдалим для поєднання здатності до біодеградації та армування матеріалу деякі автори вважають кристали ГА, які є основою біоapatиту. Зокрема, додавання нитчастих волокон ГА довжиною 60 мкм, обсягом від 1/10 до 4/10 до порошку з тетракальцію фосфату та дікальціюфосфату сприяло значному підвищенню показників сили руйнування та компресійної міцності порівняно з цементом без додавання зміцнювачів [8]. Проте необхідні дослідження цього матеріалу в умовах *in vivo* для з'ясування його поведінки в живій кістці.

Визначено, що використання желатинізованих крохмалів покращує механічні властивості КФЦ, а саме: збільшує міцність на стиск

і модуля Юнга, не чинячи при цьому негативної дії на проліферацію остеобластів [43]. Також підвищенню міцності на стиск КФЦ і наближенню біомеханічних властивостей до ПММА в разі застосування у вигляді ін'єкційних матеріалів для фіксації канюльованих транспедикулярних гвинтів у тілах  $L_1$ – $L_v$  хребців померлих сприяло поєднання 60 мас. % кальцій-фосфатного порошку (90 мас. %  $\alpha$ -ТКФ) з 20 мас. % крохмалю та 20 мас. % сульфату барію. Як рідку фазу використовували гідрофосфат натрію 0,25 моль [44]. Останніми роками КФЦ із додаванням магнію та стронцію показали швидке схоплення, покращену механічну міцність і гарну швидкість резорбції. Проте в культурі клітин виявлено різний ступінь токсичності цементу залежно від вмісту  $\text{Sr}^{2+}$  та меншою мірою —  $\text{Mg}^{2+}$  [45], не визначено поведінку цих матеріалів в експериментах *in vivo*.

Біологічні властивості КФЦ покращують шляхом використання білків, мезенхімальних стромальних клітин (МСК), біологічно активних чинників тощо. Показано, що додавання колагену I типу в КФЦ збільшувало в культурі МСК адгезію й активність лужної фосфатази, сприяло кращій остеointegraції та швидшій резорбції матеріалу з утворенням нової кістки після виконання спондилудезу в кролів [46]. У культурі МСК кісткового мозку кролів після домішки у тверду фазу КФЦ, яка складалася з  $\alpha$ -ТКФ, моногідрофосфату кальцію, карбонату кальцію та ГА у співвідношенні 6.0:3.0:0.5:0.5, порошку з алогенної кістки (1.0:0.4) та кісткового морфогенетичного білка (КМБ) виявлено порівняно зі звичайним цементом підвищення активності лужної фосфатази, рівнів експресії акрекану, колагену I та II типів, що розцінено авторами як збільшення остеоіндуктивних властивостей [47]. Насичення КФЦ рекомбінантним КМБ-2 або рекомбінантним КМБ-2 з МСК сприяло ектопічному кісткоутворенню в мишей в разі введення під шкіру та формуванню більшого обсягу кісткової тканини в разі імплантації у верхню щелепу після видавлення різців [48].

Таким чином, КФЦ є перспективним матеріалом для заповнення кісткових порожнин різної конфігурації та розмірів. Вони можуть бути використані самостійно або як біоінженерні конструкції, що вміщують МСК і біологічно активні чинники для покращення остеогенних властивостей. Проте триває пошук їхнього оптимального складу для досягнення необхідної міцності, контрольованої біорозчинності, остеоіндуктивних властивостей.

## Висновки

Розроблення біоматеріалів для використання в реконструктивно-відновних операціях на скелеті залишається актуальним питанням біоматеріалознавства, біології та сучасної травматології й ортопедії. Кальцій-фосфатні кераміки мають чудові характеристики біосумісності, спорідненості з кістковою тканиною, здатності до біодеградації, високі остеокондуктивні й остеоінтегративні властивості. В ортопедії та травматології їх використовують як покриття для компонентів ендопротезів із метою досягнення міцного з'єднання з кісткою та як матеріал для заповнення дефектів кісток у вигляді блоків, гранул, порошку. Нез'ясованим залишається питання оптимального складу керамічних матеріалів для досягнення необхідної міцності та контролю над швидкістю розчинення. Зацікавленість дослідників у створенні остеопластичних матеріалів із ТКФ пояснюється доведеними остеоіндуктивними властивостями та здатністю до швидкої деградації з утворенням кісткової тканини. Через різну конфігурацію та розміри дефектів кістки актуальним стало створення матеріалу з остеоіндуктивними й остеокондуктивними властивостями, який можна було б вводити в порожнину в рідкому стані та який швидко твердів би і набував показників міцності, наближених до кістки. Бажано, щоб такий матеріал був біорозчинним, проте залишався би в місці імплантації достатній час для утворення кісткової тканини. Із огляду на зазначене привабливим стало створення цементів на основі фосфатів кальцію з передбачуваною в ідеалі біосумісністю, розчинністю, спорідненістю до кісткової тканини. Та на жаль крихкість і незадовільна міцність цього матеріалу обмежує його використання. Очікується, що додавання певних армуючих домішок значно покращить механічні властивості цементу. Бажано, щоб такі частинки мали біоактивні властивості, аналогічні якимось частинкам цементу. Незначна модифікація матеріалу може значно змінити його властивості, що робить обов'язковим дослідження експериментально біологічних властивостей досліджуваного матеріалу.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

1. Танькут О. В. Заміщення дефектів кісток під час тотального ендопротезування колінного суглоба (огляд літератури) / Танькут О. В., Дудко О. Г. // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2019. — № 3. — С. 97–103. — DOI: 10.15674/0030-59872019397-103.
2. Кісткова алопластика в разі ревізійного ендопротезування кульшового суглоба за умов асептичної нестабільності ацетабулярного компонента / В. А. Філіпенко, П. М. Воронцов, В. С. Гусак [та ін.] // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2020. — № 4. — С. 5–11. — DOI: 10.15674/0030-5987202045-11.
3. Bone Grafts and Substitutes Market Size, Share & Trends Analysis Report By Material Type (Natural, Synthetic), By Application Type (Spinal Fusion, Craniomaxillofacial, Long Bone), By Region, And Segment Forecasts, 2018–2025. [Online source]. — 2018. — Retrieved from <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/bone-grafts-substitutes-market>
4. Sohn H. S. Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries / H. S. Sohn, J. K. Oh // Biomaterials Research. — 2019. — Vol. 23. — Article ID: 9. — DOI: 10.1186/s40824-019-0157-y.
5. Laurencin C. Bone graft substitutes / C. Laurencin, Y. Khan, S. F. El-Amin // Expert review of medical devices. — 2006. — Vol. 3 (1). — P. 49–57. — DOI: 10.1586/17434440.3.1.49.
6. Костно-пластическая хирургия: от костного трансплантата до современных биокомпозиционных материалов / В. Г. Германов, Г. М. Ковалерский, З. А. Черкашена [и др.] // Медицинская помощь. — 2006. — № 4. — С. 16–19.
7. Панкратов А. С. Костная пластика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Остеопластические материалы: [руководство для врачей] / А. С. Панкратов, М. В. Лекишвили, И. С. Копецкий. — М.: БИНОМ, 2011. — 272 с.
8. Зиман З. Кальцій-фосфатні біоматеріали. Навчальний посібник / З. З. Зиман. — Харків, 2018. — 285 с.
9. Fillingham Y. Bone grafts and their substitutes / Y. Fillingham, J. Jacobs // The bone & Joint Journal. — 2016. — Vol. 98-B (1 Suppl A). — P. 6–9. — DOI: 10.1302/0301-620X.98B.36350.
10. Применение современных биоматериалов для пластики костных дефектов вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава / В. А. Филиппенко, С. Е. Бондаренко, В. А. Мезенцев, Н. А. Ашукина // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2012. — № 4. — С. 24–28. — DOI: 10.15674/0030-59872011424-28.
11. Synthetic bone graft versus autograft or allograft for spinal fusion: a systematic review / Z. Buser, D. S. Brodke, J. A. Youssef [et al.] // Journal of Neurosurgery. Spine. — 2016. — Vol. 25 (4). — P. 509–516. — DOI: 10.3171/2016.1.SPINE151005.
12. Eliaz N. Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications / N. Eliaz, N. Metoki // Materials (Basel, Switzerland). — 2017. — Vol. 10 (4). — Article ID: 334. — DOI: 10.3390/ma10040334.
13. Керамические материалы в ортопедии и травматологии (от лабораторный исследований к практической медицине — достижения института) / Н. А. Корж, О. Е. Вырва, Н. В. Дедух, С. В. Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2007. — № 3. — С. 20–30.
14. Porous calcium phosphate ceramic granules and their behaviour in differently loaded areas of skeleton / Z. Zyman, V. Glushko, N. Dedukh [et al.] // Journal of materials science. Materials in medicine. — 2008. — Vol. 19 (5). — P. 2197–2205. — DOI: 10.1007/s10856-007-3311-3.
15. Samavedi S. Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and their influence on cell behavior / S. Samavedi, A. R. Whittington, A. S. Goldstein // Acta Biomaterialia. — 2013. — Vol. 9 (9). — P. 8037–8045. — DOI: 10.1016/j.actbio.2013.06.014.
16. Bohner M.  $\beta$ -tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties / M. Bohner, B. Santoni, N. Döbelin // Acta biomaterialia. — 2020. — Vol. 113. — P. 23–41. — DOI:10.1016/j.actbio.2020.06.022.
17. Correlations between macrophage polarization and

- osteinduction of porous calcium phosphate ceramics / X. Chen, M. Wang, F. Chen [et al.] // *Acta biomaterialia*. — 2020. — Vol. 103. — P. 318–332. — DOI: 10.1016/j.actbio.2019.12.019.
18. Beta-tricalcium phosphate for orthopedic reconstructions as an alternative to autogenous bone graft / P. Hernigou, A. Dubory, J. Pariat [et al.] // *Morphologie : Bulletin de l'Association des Anatomists*. — 2017. — Vol. 101 (334). — P. 173–179. — DOI: 10.1016/j.morpho.2017.03.005.
  19. LeGeros R. Z. Biodegradation and bioresorption of calcium phosphate ceramics / R. Z. LeGeros // *Clinical materials*. — 1993. — Vol. 14 (1). — P. 65–88. — DOI: 10.1016/0267-6605(93)90049-d.
  20. Thin calcium phosphate coatings for medical implants / Eds. B. Leon, J. Jansen. — New York : Springer-Verlag, 2009. — 328 p.
  21. Biodegradable ceramic implants in bone. Electron and light microscopic analysis / S. N. Bhaskar, J. M. Brady, L. Getter [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. — 1971. — Vol. 32 (2). — P. 336–346. — DOI: 10.1016/0030-4220(71)90238-6.
  22. Roberts S. C. Tricalcium phosphate as an adjunct to apical closure in pulpless permanent teeth / S. C. Roberts Jr, J. D. Brilliant // *Journal of Endodontics*. — 1975. — Vol. 1 (8). — P. 263–269. — DOI: 10.1016/S0099-2399(75)80038-0.
  23. Histological and histomorphometrical comparative study of the degradation and osteoconductive characteristics of a- and b-tricalcium phosphate in block grafts / M. Yamada, M. Shiota, Y. Yamashita, S. Kasugai // *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*. — 2007. — Vol. 82 (1). — P. 139–148. — DOI: 10.1002/jbm.b.30715.
  24. Jack V. Particle attrition of alpha-tricalcium phosphate: effect on mechanical, handling, and injectability properties of calcium phosphate cements / V. Jack, F. J. Buchanan, N. J. Dunne // *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of engineering in medicine*. — 2008. — Vol. 222 (1). — P. 19–28. — DOI: 10.1243/09544119JEIM312.
  25. Calcium phosphate cements for bone substitution: chemistry, handling and mechanical properties / J. Zhang, W. Liu, V. Schnitzler [et al.] // *Acta Biomaterialia*. — 2014. — Vol. 10 (3). — P. 1035–1049. — DOI: 10.1016/j.actbio.2013.11.001.
  26. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphate-containing biocomposites and hybrid biomaterials for biomedical applications / S. V. Dorozhkin // *Journal of Functional Biomaterials*. — 2015. — Vol. 6 (3). — P. 708–832. — DOI: 10.3390/jfb6030708.
  27. Ambard A. J. Calcium phosphate cement: review of mechanical and biological properties / A. J. Ambard, L. Muenninghoff // *Journal of Prosthodontics*. — 2006. — Vol. 15 (5). — P. 321–328. — DOI: 10.1111/j.1532-849X.2006.00129.x.
  28. Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties / H. H. Xu, P. Wang, L. Wang [et al.] // *Bone research*. — 2017. — Vol. 5. — Article ID: 17056. — DOI: 10.1038/boneres.2017.56.
  29. Calcium phosphate cements as drug delivery materials / M. P. Ginebra, C. Canal, M. Espanol [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2012. — Vol. 64 (12). — P. 1090–1110. — DOI: 10.1016/j.addr.2012.01.008.
  30. Yousefi A. M. A review of calcium phosphate cements and acrylic bone cements as injectable materials for bone repair and implant fixation / A. M. Yousefi // *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*. — 2019. — Vol. 17 (4). — Article ID: 2280800019872594. — DOI: 10.1177/2280800019872594.
  31. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphate cements and concretes / S. V. Dorozhkin // *Materials*. — 2009. — Vol. 2. — P. 221–291. — DOI: 10.3390/ma2010221.
  32. Use of alpha-tricalcium phosphate (TCP) as powders and as an aqueous dispersion to modify processing, microstructure, and mechanical properties of polymethylmethacrylate (PMMA) bone cements and to produce bone-substitute compounds / D. T. Beruto, S. A. Mezzasalma, M. Capurro [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research*. — 2000. — Vol. 49 (4). — P. 498–505. — DOI: 10.1002/(sici)1097-4636(20000315)49:4<498::aid-jbm8>3.0.co;2-1
  33. <https://pdf.medicalexpo.com/pdf/tecres/cal-cemex/84989-110325.html>
  34. Вирва О. Є. Порівняльне оцінювання поліметилметакрилату та композитного кісткового цементу. Огляд результатів експериментальних досліджень / О. Є. Вирва, О. В. Гончарук, Н. С. Лисенко // *Ортопедія, травматологія и протезирование*. — 2021. — № 1. С. 86–91. — DOI: 10.15674/0030-59872021186-91.
  35. Вирва О. Є. Перший досвід використання замісника кісткової тканини CalCemex в ортопедії-травматології / О. Є. Вирва, Р. В. Малик, І. О. Скорик : Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 9-11 жовтня 2019 р.). // МОЗ України, НАМН України, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів». — Івано-Франківськ, 2019. — С. 198.
  36. Wang X. H. Advances in the modification of injectable calcium-phosphate-based bone cements for clinical application / X. H. Wang, S. J. Jia, D. J. Hao // *Chinese medical journal*. — 2020. — Vol. 133 (21). — P. 2610–2612. — DOI: 10.1097/CM9.0000000000001092.
  37. Critical review: Injectability of calcium phosphate pastes and cements / R. O'Neill, H. O. McCarthy, E. B. Montufar [et al.] // *Acta Biomaterialia*. — 2017. — Vol. 50. — P. 1–19. — DOI: 10.1016/j.actbio.2016.11.019.
  38. A straightforward approach to enhance the textural, mechanical and biological properties of injectable calcium phosphate apatitic cements (CPCs): CPC/blood composites, a comprehensive study / C. Mellier, F.-X. Lefevre, F. Fayon [et al.] // *Acta Biomaterialia*. — 2017. — Vol. 62. — P. 328–339. — DOI: 10.1016/j.actbio.2017.08.040.
  39. Long-term evaluation of the degradation behavior of three apatite-forming calcium phosphate cements / J. An, H. Liao, N. W. Kucko [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. — 2016. — Vol. 104 (5). — P. 1072–1081. — DOI: 10.1002/jbm.a.35641.
  40. A simple and effective approach to prepare injectable macroporous calcium phosphate cement for bone repair: Syringe-foaming using a viscous hydrophilic polymeric solution / J. Zhang, W. Liu, O. Gauthier [et al.] // *Acta Biomaterialia*. — 2016. — Vol. 31. — P. 326–338. — DOI: 10.1016/j.actbio.2015.11.055.
  41. Shariff K. A. Fabrication of interconnected pore forming  $\alpha$ -tricalcium phosphate foam granules cement / K. A. Shariff, K. Tsuru, K. Ishikawa // *Journal of Biomaterials Applications*. — 2016. — Vol. 30 (6). — P. 838–845. — DOI: 10.1177/0885328215601939.
  42. Fast dissolving glucose porogens for early calcium phosphate cement degradation and bone regeneration / E. C. Grosfeld, B. T. Smith, M. Santoro [et al.] // *Biomedical materials (Bristol, England)*. — 2020. — Vol. 5(2). — Article ID: 025002. — DOI: 10.1088/1748-605X/ab5f9c.
  43. Reinforcement of injectable calcium phosphate cement by gelatinized starches / H. Liu, Y. Guan, D. Wei [et al.] // *Journal of biomedical materials research, Part B, Applied biomaterials*. — 2016. — Vol. 104 (3). — P. 615–625. — DOI: 10.1002/jbm.b.33434.
  44. A novel calcium phosphate-based nanocomposite for the augmentation of cement-injectable cannulated pedicle screws fixation: A cadaver and biomechanical study / H. Sun, C. Liu, X. Li [et al.] // *Journal of Orthopaedic Translation*. — 2019. — Vol. 20. — P. 56–66. — DOI: 10.1016/j.jot.2019.08.001.
  45. Characterization and in vitro evaluations of injectable calcium phosphate cement doped with magnesium and strontium / V. H. Arkin, U. Narendrakumar, H. Madhyastha, I. Manjubala // *ACS omega*. — 2021. — Vol. 6 (4). — P. 2477–2486. — DOI: 10.1021/acsomega.0c03927.
  46. Incorporation of collagen in calcium phosphate cements for controlling osseointegration / M. H. Hu, P. Y. Lee, W. C. Chen,

- J. J. Hu // *Materials* (Basel). — 2017. — Vol. 10 (8). — Article ID: 910. — DOI: 10.3390/ma10080910.
47. Effect of modified compound calcium phosphate cement on the differentiation and osteogenesis of bone mesenchymal stem cells / J. Zeng, J. Lin, G. Yao [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. — 2017. — Vol. 12 (1). — Article ID: 102. — DOI: 10.1186/s13018-017-0598-8.
48. Luo G. rhBMP2-loaded calcium phosphate cements combined with allogenic bone marrow mesenchymal stem cells for bone formation / G. Luo, Y. Huang, F. Gu. // *Biomedicine & pharmacotherapy*. — 2017. — Vol. 92. — P. 536–543. — DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.083.

Стаття надійшла до редакції 26.04.2021

---

## MATERIALS BASED ON TRICALCIUM PHOSPHATE AS BONE DEFECTS SUBSTITUTE (LITERATURE REVIEW)

M. O. Korzh, V. A. Filipenko, K. S. Poplavska, N. O. Ashukina

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Mykola Korzh, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: mykola.korzh47@gmail.com

✉ Volodymyr Filipenko, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: filipenko1957@gmail.com

✉ Karolina Poplavska, MD: karolina.krivoru@gmail.com

✉ Nataliya Ashukina, PhD in Biol. Sci: natalya.ashukina@gmail.com