

Краткий обзор биомедицинских свойств и применения магниевых сплавов для биоинженерии костной ткани

Хлусов И.А.^{1,2,3}, Митриченко Д.В.², Просолов А.Б.²,
Николаева О.О.², Слепченко Г.Б.³, Шаркеев Ю.П.^{3,4}

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная компания «СИНТЕЛ» (ООО «НПК
«СИНТЕЛ»)
Россия, 634061, г. Томск, ул. Герцена, 45

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

⁴ Институт физики прочности и материаловедения СО РАН (ИФПМ СО РАН)
Россия, 634055, г. Томск, Академический пр., 2/4

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Обзор современной научной литературы по основным достижениям и проблемам биомедицинских магниевых (Mg) сплавов для травматологии и ортопедии.

Методология. Аналитический обзор на основе комплексного изучения открытых научно-технических источников. Результаты работы: представлены современные сведения о классификации, биодеградации *in vitro* и *in vivo*, биомеханике, местной и системной биосовместимости, клинической эффективности и риске инфекционных осложнений при остеосинтезе имплантатами на основе Mg сплавов, в том числе с защитными (антикоррозионными и антимикробными) покрытиями.

Заключение. Быстрая деградация и угроза перипротезной инфекции резко ограничивают клиническое применение имплантатов на основе Mg сплавов. Разработка новых и модификация известных Mg сплавов посредством введения в состав или в покрытие антимикробных элементов признается перспективным направлением контроля их биомедицинских свойств.

Ключевые слова: биодеградация, *in vitro*, *in vivo*, биомеханика, биосовместимость, остеосинтез, эффективность, инфекционные осложнения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (договор № 388 ГР/42015 от 16.07.2018).

Для цитирования: Хлусов И.А., Митриченко Д.В., Просолов А.Б., Николаева О.О., Слепченко Г.Б., Шаркеев Ю.П. Краткий обзор биомедицинских свойств и применения магниевых сплавов для биоинженерии костной ткани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (2): 274–286. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-274-286>.

✉ Хлусов Игорь Альбертович, e-mail: khlusov63@mail.ru.

УДК 611-018.4:602.6:547.743.6
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-274-286>

Short review of the biomedical properties and application of magnesium alloys for bone tissue bioengineering

Khlusov I.A.^{1,2,3}, Mitrichenko D.V.², Prosolov A.B.²,
Nikolaeva O.O.², Slepchenko G.B.³, Sharkeev Yu.P.^{3,4}

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Research and Production Company SINTEL LLC
45, Gertsena Str., Tomsk, 634061, Russian Federation

³ National Research Tomsk Polytechnic University
30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

⁴ Institute of Strength Physics and Materials Science of SB RAS
2/4, Akademicheskoy Av., Tomsk, 634055, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to review current scientific literature concerning the main advances and problems of magnesium (Mg) alloys for traumatology and orthopedics.

Methodology of the study. Analytical review based the comprehensive investigation of public scientific and technological sources.

Results of the study. Modern knowledge about classification, *in vitro* and *in vivo* biodegradation, biomechanics, local and general biocompatibilities, clinical efficacy, and hazards of infectious complications in conditions of osteosynthesis with implants made of Mg alloys with or without protective (anticorrosion and antimicrobial) coatings is presented.

Conclusion. Fast degradation and a risk of periprosthetic infection strongly limit clinical application of implants made of Mg and its alloys. Development of novel Mg alloys and their modification by incorporating antimicrobial elements into their body or protective coating is a promising direction to control biomedical characteristics of Mg alloys.

Key words: biodegradation, *in vitro*, *in vivo*, biomechanics, biocompatibility, osteosynthesis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology Sector (contract No. 388 ГП/42015 dated 16.07.2018).

For citation: Khlusov I.A., Mitrichenko D.V., Prosolov A.B., Nikolaeva O.O., Slepchenko G.B., Sharkeev Yu.P. Short review of the biomedical properties and application of magnesium alloys for bone tissue bioengineering. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (2): 274–286. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-274-286>.

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях реальная потребность в имплантатах для остеосинтеза и эндопротезирования суставов превышает предложение в 3–5 раз. При этом рынок медицинских изделий для биоинженерии костной ткани занимают, в основ-

ном, имплантаты из длительно растворяющихся биоинертных металлов и сплавов [1], в том числе несущих биоинертное (металлокосидное) либо биоактивное покрытия (кальцийфосфатное, биостекло, стеклокерамическое и т.п.). Известны три основные группы биодеградирующих материалов,

которые позволяют применить их для остеосинтеза: полимеры, керамика и ее композиты, металлосоединения магния [1].

Материалы на основе магния (Mg) имеют ряд преимуществ перед биоинертными сплавами металлов, полимерами и биокерамикой. Магний – жизненно важный химический макроэлемент (0,2% массы тела), который считается нетоксичным, депонируется в костной ткани [2], имеет хорошую биосовместимость, биodeградируемость, абсорбируемость, высокий предел прочности в сравнении с полимерами и более высокую эластичность в сравнении с керамикой [3], что предполагает его применение в качестве костных имплантатов.

Нормативно установлена предельно допустимая концентрация магния в воде на уровне 20–85 мг/л [4]. Превышение допустимых концентраций при быстром растворении (разрушении) Mg-содержащих медицинских изделий может сопровождаться гипермакроэлементозом, что приводит к нежелательным реакциям организма, особенно на фоне хронической почечной недостаточности (остеомаляция, гипотензия, нарушение нервно-мышечной импульсации, кома). Таким образом, скорость биodeградации магниевого сплава не должна превышать скорость регенерации тканей и вызывать преждевременное разрушение имплантата, продукты деградации, включая легирующие элементы, должны усваиваться организмом без токсических эффектов. Основанием для проведения работ является договор № 171/18 от 12.11.2018 г. с Обществом с ограниченной ответственностью «ЮМХ» (далее ООО «ЮМХ»).

Цель работы – обзор современной научной литературы по актуальности контроля биodeградации и механических свойств биомедицинских магниевых сплавов в процессе репаративной регенерации костной ткани в травматологии и ортопедии. Обзор имеет комплексный междисциплинарный характер, в котором различные аспекты решаемой научно-технической проблемы рассматриваются и раскрываются с точки зрения химиков-аналитиков, врачей, биологов и медицинских материаловедов.

БИОМЕДИЦИНСКИЕ МАГНИЕВЫЕ СПЛАВЫ

Использование сплавов магния в качестве клинических имплантатов для сердечно-сосудистой, скелетно-мышечной и общей хирургии известно давно [5, 6]: в 1878 г. врач Е.С. Нусе применил магниевую проволоку как лигатуру при кровотечении; в 1900 г. австрийский хирург

Е. Рауг описал магниевый гвоздь как интрамедуллярный фиксатор при переломе костей, в этом же году он использовал магниевые листы и пластины при частичной гепатэктомии; в 1903 г. Е. Рауг применял малоинвазивное лечение кавернозной гемангиомы имплантацией магниевых иголок. Конец 1990-х гг. рассматривается как новая эра биodeградирующих фиксаторов на основе магниевых сплавов для остеосинтеза [1] в связи с нерешенными проблемами травматологии и ортопедии, например длительное пребывание имплантатов в организме (разрушение изделия, асептическое расшатывание, местный металлоз, интоксикация продуктами износа и (или) коррозии, перипротезная инфекция).

Биомедицинские материалы на основе магниевых сплавов включают три группы [7, 8]:

- 1) Mg сплавы, содержащие алюминий (например, AZ31, AZ91, AE21);
- 2) Mg сплавы, не содержащие алюминий (типичные – ZX10, ZX50);
- 3) Mg сплавы с редкоземельными (rare earth, RE) металлами (WZ21, ZW21, WE43).

Согласно [9], наиболее распространенными коммерческими Mg сплавами являются следующие серии: AZ (Mg–Al–Zn), AM (Mg–Al–Mn), AE (Mg–Al–RE), EZ (Mg–RE–Zn), ZK (Mg–Zn–Zr) и WE (Mg–RE–Zr). В биологических исследованиях активно применяются коммерческие Mg сплавы AZ (Mg–Al–Zn), WE (Mg–RE–Zr), и ZK (Mg–Zn–Zr) серий [10].

С другой точки зрения, на рынке представлены несколько видов коммерческих / промышленных сплавов на основе магния, обладающих схожими биокоррозийными и механическими свойствами: МЛ-5 и МЛ-10 в отечественной промышленности; AZ91A, AZ91B, AZ91C, AZ91D, AZ91E, LAE442, WE43 – на мировом рынке. Наиболее часто в экспериментах используют сплав циркония и магния (AZ91), магния и кальция (LAE442) [1, 5, 11].

БИОДЕГРАДАЦИЯ МАГНИЕВЫХ СПЛАВОВ IN VITRO

Следует заметить, что для Mg сплавов в большей степени употребляют термин «коррозия» вместо термина «деградация», особенно *in vivo*, подчеркивая преобладающий электрохимический механизм растворения металла в биологических жидкостях [12]. Кроме того, следуя стандарту ASTM F3160-16, взамен широко употребляемого термина «биodeградация» применяют «абсорбция», подчеркивая факт достаточно легкого усвоения и метаболизации жизненно важных элементов из инородных тел клетками и тканями ор-

ганизма. Абсорбируемые металлы включают железо, магний, цинк и их сплавы [13, 14]. С одной стороны, налицо развитие нового направления с формированием специфической терминологии. С другой стороны, не совсем понятно исключение меди их списка абсорбируемых металлов. При этом не стоит забывать известную токсичность даже эссенциальных химических элементов, тем более легирующих добавок в их сплавах. Поэтому абсорбция, на наш взгляд, является частным случаем деградации в узком диапазоне нетоксичных концентраций, которые не всегда достигаются для металлических имплантатов.

Коррозионные исследования могут быть разделены на три основные группы [15]:

1) лабораторные, при которых все условия коррозии контролируются. Зачастую это ускоренные испытания в заведомо более жестких условиях, чем эксплуатационные;

2) стендовые – это испытания близкие к естественным, в контролируемых условиях;

3) эксплуатационные, которые проводятся в реальных условиях при менее строгом контроле.

В водной среде магний корродирует быстрее, чем другие металлы, тем более в присутствии хлора и других анионов [16], содержащихся в биологических жидкостях – слабых электролитах.

Лабораторные испытания Mg сплавов МЛ-5 ($Mg_{7,5}-9,0Al_{0,2}-0,8Zn_{0,15}-0,5Mn$ мас. %) и МЛ-10 ($Mg_{0,1}-0,7Zn_{0,4}-1,0Zr_{2,2}-2,8Nd$ мас. %), при практически одинаковых показателях механической прочности (прочность на разрыв 226 МПа, относительное удлинение 2–3%), выявили полное растворение пластин МЛ-5 с линейными размерами 10×5 мм после 30 сут пребывания в 3%-м водном растворе хлорида натрия при температуре 38 °С. Потеря массы сплава МЛ-10 составила 4%, что считается высокой растворимостью для остеосинтеза [11].

AZ31 ($Mg-3Al-1Zn$) и AZ91 ($Mg-9Al-1Zn$) сплавы активно выделяют водород, увеличивают pH и концентрацию Mg в окружающей среде [17]. В растворе Хэнкса сплав AZ31 деградирует медленнее, чем AZ91, но *in vivo* эти различия не подтверждены [18, 19]. При этом следует учитывать, что длительное выделение алюминия несет риск болезни Альцгеймера [10, 20]. Кроме того, в AZ серии Mg сплавов (AZ 21-31-63-91) присутствует до 0,01 мас. % никеля [21], обладающего сенсibilизирующими, токсическими и канцерогенными свойствами.

ZK серия Mg сплавов, в первую очередь ZK40 ($Mg-4Zn-0,5Zr$) и ZK60 ($Mg-6Zn-0,5Zr$), имеет лучшую биологическую безопасность по легиру-

ющим элементам в сравнении с AZ и WE классами. Ежедневное усвоение 11 мг Zn и 50 мкг Zr легко переносится организмом [22], но ускоренная биодеградация имплантатов тормозит их использование в клинических приложениях [10].

WE серия Mg сплавов ($Mg-RE-Zr$), в частности WE54 (1,58Nd; 4,85Y; 0,28Zr; 0,08Ce; 0,13Gd; 0,16Er; 0,13Yb), формирует в водной среде пленку из оксидов редкоземельных металлов, что тормозит коррозию магния в сравнении с чистым металлом [23] с 8 до 4,3 мм/год для WE43 композита [14]. Проблемой Mg сплавов с редкоземельными металлами является гепатотоксичность Y и Ce [20].

Для ортопедических приложений активно изучаются другие Mg сплавы, в том числе Mg-Ca, Mg-Sr, Mg-Zn и Mg-RE. Сплавы системы Mg-xCa (x = 1–3 мас. %) состоят из двух фаз: альфа-Mg и Mg_2Ca . Скорость коррозии в СТЖ при 37 °С для Mg-1Ca составляет 12,5 мм/год (у чистого Mg 8 мм/год) [14], по-видимому, в случае увеличения бинарной фазы в составе сплава [24]. Напротив, увеличение доли Zn в бинарном Mg сплаве до 6 мас. % улучшает механические свойства и коррозионную стойкость в СТЖ (раствор, имитирующий телесную жидкость) с отложением гидроксиапатита (ГАП) и кальций-замещенного Mg-ГАП в поверхностном коррозионном слое [25, 26].

В ряду бинарных Mg-RE сплавов наибольшей коррозионной стойкостью обладает Mg-Nd по сравнению с Mg-Y, Mg-Gd, Mg-Ce, Mg-Ld, в целом характеризующихся хорошими механическими и антикоррозионными свойствами [27].

В электрохимическом исследовании L. Xu и соавт. (2008) были использованы высокоочищенные сплавы Mg-Mn ($Mg-1,2Mn$, мас. %), Mg-Mn-Zn ($Mg_{1,2}Mn-1Zn$, мас. %) и WE43 ($Mg-4,0Y-3,0Nd-0,5Zr$, мас. %), площадь контакта с электролитом составила 1 см² [28]. В качестве электролита использовалась забуференная фосфатом (KH_2PO_4 и Na_2HPO_4) СТЖ; pH = 7,3–7,5 контролировалась NaOH). Сплавы в качестве рабочих электродов погружались в СТЖ на 20 мин, поляризационные кривые снимали при скорости сканирования 0,3 мВ/с. Оказалось, что сплав WE43 обладал наибольшей коррозионной устойчивостью в электрохимическом тесте.

Далее авторами была изучена потеря/прибавка массы тестируемых образцов при (37 ± 1) °С в течение 24, 48, 96 и 216 ч при соотношении площади поверхности образцов к объему СТЖ 1 см²/500 мл. Тестируемые сплавы Mg быстро корродировали в первые 24–48 ч с выделением

Mg и обратным осаждением аморфного фосфата магния (с 4 мг/см² в первые 24 ч до 15 мг/см² через 216 ч). Потеря массы образцов нарастала с увеличением времени растворения в шкале: Mg–Mn > WE43 > Mg–Mn–Zn. В период 48–96 ч скорость растворения / преципитации стабилизировалась, что свидетельствовало в пользу защитного эффекта фосфатного, прежде всего цинк-содержащего (для сплава Mg–Mn–Zn), слоя на коррозию магниевых сплавов.

Итак, легирующие элементы (Al, Mn, Ca, Zn, RE) преимущественно улучшают коррозионную устойчивость Mg изделий [29]. Однако следует учитывать потенциальную токсичность продуктов коррозии Mg и его сплавов. Согласно серии ASTM стандартов, 22 химических элемента (Al, Bi, Cu, Cd, RE, Fe, Th, Sr, Zr, Li, Mn, Ni, Pb, Ag, Cr, Si, Sn, Gd, Y, Ca, Sb, Zn), среди которых есть токсичные и жизненно необходимые элементы, разрешены для разработки Mg сплавов [30].

X. Gu и соавт. (2009) в течение 20 сут изучали *in vitro* биодеградацию 9 бинарных Mg–1X (мас. %) сплавов, легированных Al, Ag, In, Mn, Si, Sn, Y, Zn или Zr, в виде пластин 10 × 10 × 2 мм³ в 50 мл раствора Хэнкса или СТЖ при 37 °С. В зависимости от легирования, концентрация Mg достигала в СТЖ 1,5–3,5 г/л, в физиологическом растворе 0,5–4,5 г/л. Содержание легирующих добавок через 20 сут составило для раствора Хэнкса и СТЖ, соответственно: алюминий 55 и 70 мг/л; серебро почти 20 мг/л; марганец и цинк практически 10 и 15 мг/л; кремний 20 и 25 мг/л; олово более 25 и 75 мг/л [21].

Таким образом, бинарные Mg сплавы проявляют во многом сходный (одного порядка) выход элементов в СТЖ и раствор Хэнкса. Предельно допустимая концентрация (ПДК) в воде, согласно СанПиН 2.1.4.1074-01 [4], составляет (мг/л): 20–85 магния, 0,05 серебра, 0,1 марганца, 0,5 алюминия, 1–5 цинка, 2,0 олова и 10 кремния. При этом следует учитывать, что при длительном растворении Mg сплавов в стационарных (без протока жидкости) условиях наблюдается многократное превышение ПДК, которое может иметь негативный биологический эффект в первоначальный период в условиях нарушения микроциркуляции в зоне имплантации.

Для снижения скорости биодеградации, повышения коррозионной устойчивости Mg и его сплавов, контроля выхода легирующих элементов применяются методы химической, физической и комбинированной физико-химической модификации поверхности. Химическая модификация подразумевает формирование новых фаз на по-

верхности Mg сплавов посредством химических или электрохимических реакций, в том числе кислотное травление, щелочное термическое травление, фторирование, анодное и микродуговое оксидирование [31]. Микродуговое оксидирование можно считать физико-химическим методом модификации поверхности, поскольку переходный слой между подложкой и покрытием формируется за счет химических реакций, наращивание покрытия в большей степени протекает посредством физических процессов.

Физическая модификация подразумевает нанесение покрытий (апатитовых, полимерных, композитных и др.) без формирования химических связей между ним и Mg подложкой. Предлагаются различные методы нанесения покрытий на изделия: анодизация, плазменные покрытия, газофазное химическое осаждение (CVD), импульсное лазерное напыление (PLD), ионно-лучевое осаждение (IBAD), осаждение из раствора [32].

Подробно методы модификации поверхности Mg сплавов и их антикоррозионный эффект представлены в обзоре [10]. Проблема заключается в том, что покрытия должны обладать одновременно барьерными / биодеградируемыми свойствами и сглаживать нежелательные эффекты растворения Mg (неконтролируемая потеря механических и потребительских свойств имплантата, избыточное газообразование в зоне имплантации) [3].

При этом считается, что в случае нахождения Mg и его сплавов в хлоридном растворе пассивные стабильные пленки (Mg(OH)₂, MgO) не образуются. Более того, никакие ранее сформированные защитные пленки специальной химической обработкой поверхности (фосфатирование, оксидирование, фторирование исходных материалов) неустойчивы при контакте с ионами хлора (снижение скорости растворения наблюдается только в течение первых дней испытаний). Тем не менее лабораторные испытания в контролируемых жестких условиях применяют для определения стойкости защитных покрытий [15] с использованием традиционного весового метода контроля деградации магниевых сплавов и химико-аналитического метода оценки процесса растворения в физиологическом растворе (0,9%-й NaCl) в динамическом режиме испытаний.

По мнению С.В. Гнеденкова и соавт. (2016), кальций-фосфатные (КФ) покрытия, в том числе содержащие ГАП, позволяют достичь биосовместимости имплантата, однако не защищают Mg сплав от коррозии. В качестве объектов исследования были использовали следующие магниевые сплавы (мас. %): МА8 – 1,5–2,5 Mn, 0,15–

0,35 Се, остальное Mg; MA14–5,0–6,0 Zn, 0,3–0,9 Zr, остальное Mg; MA20 – 0,1 Mn, 1,0–1,5 Zn, 0,05–0,12 Zr, 0,12–0,25 Се, остальное Mg. При 28-суточном исследовании *in vitro* в СТЖ разработанный авторами способ формирования композиционных полимерсодержащих покрытий на Mg сплавах посредством последовательной обработки поверхности образцов методами плазменного электролитического оксидирования (ПЭО) в глицерофосфате кальция и погружения в спиртовую суспензию ультрадисперсного политетрафторэтилена является перспективным. Исследование элементного состава образцов с ПЭО-покрытиями показало, что на их поверхности присутствуют гидроксид магния и гидроксипатит. Установлено, что композиционные покрытия на Mg сплавах, с одной стороны, являются защитными (по уменьшению выхода водорода), с другой – не препятствуют контакту находящегося в поверхностных слоях гидроксипатита с биологической средой [33].

В то же время значительное число публикаций посвящено защитному (антикоррозионному) эффекту КФ слоев на магниевых сплавах. Разновидности КФ покрытий наиболее часто используются для модификации поверхности Mg изделий для кости [34]. Так, согласно J.V. Rau и соавт. (2018), импульсное лазерное напыление ГАП покрытия эффективно для контроля *in vitro* биодеградации Mg–1,4Ca сплава в СТЖ [35]. Ранее эта группа показала подобный антикоррозионное действие композитного (ГАП и волластонит) РККР-стеклокерамического толстого (100 мкм) наношероховатого (295 ± 30 нм) слоя [36].

Электрохимическое КФ покрытие толщиной 5 мкм на Mg–Ca сплаве способствует значительному подавлению миграции ионов Mg в культуральную клеточную среду Игла и на 95% снижает плотность тока при 2-часовой коррозии в СТЖ. Однако через 72 ч контакта с СТЖ поляризационное сопротивление уменьшается на 82%, что свидетельствует в пользу разрушения покрытия [37].

ГАП или октакальций-фосфатное (ОКФ) покрытие, полученные на сплаве AZ31 химическим осаждением из раствора, в первые 7 сут коррозионного теста ингибировали выход ионов магния, снижали примерно наполовину степень коррозии Mg сплава в течение 52 нед исследования. При этом ГАП покрытие на 20% оказалось эффективнее в сравнении с октакальций-фосфатным слоем. Коррозия протекала под покрытием, диффузно *in vitro* и локально (с образованием ямок) *in vivo* без образования гигантских мно-

гоядерных клеток инородных тел в окружающих тканях [38].

В работе F. Witte и соавт. (2006) проведено сравнительное исследование биодеградации магниевых сплавов AZ91D и LAE442 *in vitro* и *in vivo* согласно ASTM стандартам. Погружной и электрохимический тесты использовались для *in vitro* эксперимента. Было выполнено *in vivo* интрамедулярное введение в бедро морских свинок с оценкой коррозии методом синхротронной микротомографии. В костномозговой полости степень биодеградации оказалась в 4 раза меньше, что, по мнению авторов, не позволяет считать *in vitro* тесты адекватными для предварительной оценки коррозии магниевых сплавов [18].

Согласно ISO стандартам, *in vitro* тестирование является обязательным этапом для изучения пригодности и приемлемого отклика новых материалов для биомедицины. В то же время высокая электрохимическая активность Mg и вариативность его микроокружения делают его коррозию непредсказуемой, что требует разработки *in vitro* тестов, реально коррелирующих с *in vivo* поведением Mg сплавов [39].

БИОДЕГРАДАЦИЯ МАГНИЕВЫХ СПЛАВОВ IN VIVO

In vivo эксперименты на животных проводятся в приближенных к предполагаемым клиническим условиям, позволяют оценить местную тканевую реакцию и системную токсичность с использованием анализа крови и мочи, радиографических, микротомографических исследований, гистологического анализа, изучения состояния имплантата [40]. Реакция костной ткани на биодеградируемые Mg сплавы зависит от степени и продуктов их коррозии, а также стабильности имплантата [10].

Коррозия Mg изделий сопровождается выходом частиц металлического магния, продуктов его химической коррозии (60% – фосфаты магния и аммония $MgNH_4PO_4 \cdot (6H_2O)$, 20% – карбонат магния $MgCO_3$, 10% – гидроксид $Mg(OH)_2$, 10% – карбонат кальция $CaCO_3$) и сопутствующих газов водорода и азота [5]. Один грамм Mg может генерировать 1 л газообразного водорода с развитием эмфизематозного расширения мягких тканей [41]. Продукты коррозии магниевых сплавов локально повышают осмотическое давление и изменяют pH, что может влиять на формирование костной мозоли. Отдельную проблему представляют газообразные продукты [1, 6], которые могут приводить к эмболии кровеносных сосудов.

Скорость и степень *in vivo* коррозии магния и его сплавов зависят от многих условий, включая физико-химическое состояние и геометрию изделий, место их имплантации. Согласно сообщению E.D. McBride (1938), в плечевой кости человека 1 г Mg4%Al0,3%Mn сплава полностью растворяется через 120 сут. A. Lambotte (1932) описал сохранение механической стабильности пластин и прутков из чистого (99,7 мас. %) Mg при сдавливании пальцами через 4 мес имплантации; через 6 мес появились полости и ломкость изделий; через 9–10 мес автор отметил полное растворение без инфекционных и болевых осложнений [5]. В то же время под кожей собак сплав магния и марганца и коммерчески чистый Mg (99,9 мас. %) корродировали гомогенно с низкой скоростью (2 мг/сут) [42].

В 2012 г. Т. Краус и соавт. с помощью компьютерной микротомографии бедренной кости лабораторных крыс определяли 24-недельную биодеградацию цилиндрических штифтов (стержней) сплавов ZX50 (Mg–Zn–Ca) и WZ21 (Mg–Y–Zn–Ca) для биомедицинских приложений. Площадь поверхности ZX50 имплантатов заметно уменьшалась через 4 нед; общее уменьшение объема стержней достигало в среднем 50% после 6,5 нед при скорости деградации 1,2% в сут с массивным выделением водорода. Напротив, WZ21 стержни в первые 2 мес после введения теряли 2,3% от первоначального объема; в первые 4 нед объем имплантатов несколько увеличивался из-за преципитации продуктов деградации; после 8 нед линейная скорость деградации составила 0,5% в сут, 50%-я потеря объема стержней была отмечена только после 21,5 нед эксперимента на крысах. Выделение водорода в период быстрой коррозии на 8–21-й нед достигало 130 мм³, за весь период составило в среднем 7 мм³ и переносилось животными без последствий для костной ткани и всего организма [43].

In vivo деградация сплавов системы Mg–xCa (x = 0,8–3 мас. %) в костях лабораторных животных, подробно описанная в обзоре [44], во многом схожа с другими материалами на основе магния: постепенная коррозия до полной или половинной абсорбции в период 3–12 мес (в зависимости от линейных размеров изделия), остеогенный эффект (формирование новой минерализованной кости вокруг имплантатов), газообразование и стабильная фиксация в кости в первые месяцы исследований. При этом КФ покрытия во всех случаях повышают устойчивость Mg сплавов к коррозии и их биосовместимость согласно обзору [45].

БИОМЕХАНИКА МАГНИЕВЫХ СПЛАВОВ

Большой интерес вызывает эластичность магниевых сплавов, ведь кость как живая ткань постоянно ремоделирует под напряжением, и этот процесс может привести к стрессовому перелому имплантата. Для примера, модуль жесткости для нержавеющей стали – около 200 ГПа, для титановых сплавов – почти 115 ГПа. Mg сплавы имеют модуль упругости около 40–45 ГПа, который наиболее соответствует таковому для кости (3–40 ГПа) [5, 11, 28], что снижает эффект «экранирования нагрузки» на костную ткань вокруг металлических имплантатов [46].

Удельная плотность Mg и его сплавов составляет примерно 1,7–1,9 г/см³, что весьма близко к показателю для свода черепа человека (1,75 г/см³) [43]. Плотность сплава титана BT-6 (s (Ti–6Al–4V) составляет 4,47 г/см³, медицинской стали – 7,8 г/см³ [10].

Регенерация кости включает фазы воспаления (3–7 сут), формирования костной мозоли (до 3–4 мес) и ремоделирования (до 1 года) [10]. В связи с этим имплантат должен быть механически стабильным, по крайней мере, 12 нед [47].

Легирующие магниевый материал (кальций, алюминий, цинк, марганец, редкоземельные металлы, например, иттрий, гадолиний, неодим) для биомедицинских приложений является важнейшим аспектом улучшения его коррозионной стойкости и механической прочности. Однако следует учитывать потенциальную токсичность продуктов коррозии магниевых сплавов. ПДК в воде, согласно СанПиН 2.1.4.1074-01, для марганца составляет всего 0,1 мг/л, для алюминия 0,5 мг/л, для цинка 1–5 мг/л, для кальция 140 мг/л [4].

Другими словами, в плане биоинженерии костной ткани и потенциальной токсичности привлекательным легирующим элементом является кальций. Интересно, что сила фиксации винтов из биодеградируемого Mg–0,8Ca сплава в большеберцовой кости кроликов при одноосном разрыве (скорость 0,1 мм/с) 2–3 нед после имплантации статистически не отличалась от таковой для стальных (S316L) изделий. В последующем (до 8-й нед эксперимента) остеоинтеграция Mg сплава снижалась вследствие постепенной биодеградации винтов, сопровождавшейся потерей их массы и объема [48].

Стабильная межфазная граница «кость – имплантат» является необходимым условием успешного клинического использования изделий для биоинженерии кости. С биомеханических

позиций Mg–Y–Nd–HfE сплав на основе WE43, например, имеет сравнимую силу сцепления с Ti–6Al–7Nb [49]. Однако влияние кальция на механические свойства магниевых сплавов неоднозначно. Условный предел текучести у сплава Mg–0,9%Ca, в сравнении с чистым Mg, повышается с 30÷35 до 95 МПа, в то же время относительное удлинение сплава уменьшается с 10÷12 до 2÷3%. [50]. С увеличением в сплаве концентрации кальция до 3 мас. % снижается предел прочности на разрыв и относительное удлинение [24].

МЕСТНАЯ И СИСТЕМНАЯ БИОСОВМЕСТИМОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАГНИЕВЫХ СПЛАВОВ ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗА

Согласно одной из классификаций [6], выделяют два класса современных биоматериалов: резорбируемые и биоактивные. Имплантаты на основе магния и его сплавов являются резорбируемыми и, по-видимому, биоактивными биоматериалами [6] вследствие их способности индуцировать рост костной ткани [8].

Сплав Mg–1%Ca не проявляет *in vitro* цитотоксичности в отношении L-929 клеток фибросаркомы мыши. Стержни Mg–1%Ca постепенно деградируют в бедренной кости кроликов в течение 90 сут с замещением на вновь образуемую кость без увеличения концентрации магния в сыворотке крови [24]. При этом электрохимическое КФ покрытие толщиной 5 мкм на Mg–Ca сплаве улучшает выживаемость L-929 клеток в культуральной среде Игла с 10%-й фетальной бычьей сыворотки [37]. Далее Mg–0,6–1,2Ca сплавы не влияли *in vitro* на жизнеспособность и функциональную активность дендритных клеток (ДК) и пролиферацию Т-лимфоцитов, что исключает иммуногенность материала при невысоких скоростях коррозии. В случае значительной концентрации магния порядка 10 мМ имели место усиленная экспансия и миграционная активность ДК [51].

Бинарный сплав Mg–6Zn не вызывал *in vitro* значительного гемолиза (3,4% при пределе 5% согласно стандарту ISO 10993-4), не тормозил адгезию бессмертной мышшиной линии MC3T3-E1 преостеобластов при 2-часовой инкубации в DMEM питательной среде, несмотря на колебания pH [25]. Аналогичные результаты получены для экстрактов бинарных Mg–1X (мас. %) сплавов, Al, Ag, In, Mn, Si, Sn, Y, Zn или Zr. Из девяти видов образцов удалось установить, что Mg–1Al, Mg–1Sn, Mg–1Zn, Mg–1Si, Mg–1Y, Mg–1Zr не

показали *in vitro* цитотоксичность в отношении MC3T3-E1 клеток. Для экстрактов Mg–1In, Mg–1Mn, Mg–1Si и Mg–1Y степень гемолиза составила менее 5%. Тем не менее в разные сроки (2-, 4- или 7-е сут) сокультивирования с разными клетками (MC3T3-E1 клетки; L-929 и NIH3T3 фибробласты мыши; VSMC линия гладкомышечных клеток грызунов; ECV304 линия эндотелиоцитов пуповины человека) многие экстракты чистого и легированного магния, прежде всего Mg–1Ag композита, проявляли статистически значимую цитотоксичность [21], которую авторы связали с массивным выходом легирующих элементов (см. «Биодеградация магниевых сплавов *in vitro*»), но не магния или защелачиванием культуральной среды, отмеченными при биодеградации в растворе Хэнкса или СТЖ.

Новая костная ткань толщиной 10–30 мкм вокруг Mg–Zn–Mn имплантатов в кости крыс начинает формироваться после 6 нед имплантации, достигает максимума в период 10–26 нед. Дегградация имплантатов сопровождалась незначительным, по мнению [52], изменением состава крови, но не печени и почек. Напротив, ZEK100 (Mg–1,3Zn–0,2Nd–0,25Zr, примесь Mn 0,01 мас. %) сплав вызывает локальные патологические изменения костей при медленной коррозии и удовлетворительной биосовместимости в организме белых кроликов [40]. Авторы заключили, что контролируемая длительная биодеградация является желательным, но не достаточным условием успешной остеоинтеграции Mg сплавов.

Т. Kraus и соавт. (2012) изучали гистологию бедренной кости лабораторных крыс через 4, 12, 24 и 36 нед после введения цилиндрических штифтов (стержней) сплавов ZX50 (Mg–Zn–Ca) и WZ21 (Mg–Y–Zn–Ca) для биомедицинских приложений. Авторы не обнаружили значительной потери массы животных, вокруг быстро деградирующих ZX50 имплантатов отмечено образование новой костной ткани. До 12-й нед выделение водорода приводило к нарушению формирования костной мозоли вокруг стержней ZX50, к 16-й нед кортикальный дефект заживал, костномозговая полость восстанавливалась через 24 нед эксперимента. Усиленный остеогенез вокруг WZ21 стержней наблюдался на 4–8-й нед без нежелательных эффектов газов водорода, фазы ремоделирования костной ткани (остеолиз / регенерация) протекали сбалансированно. В пределах 36 нед исследования не было значительных признаков коррозии поверхности WZ21 сплава с сохранением плотного контакта с окружающей костной тканью [43]. Согласно результатам

Г. Witte и соавт. (2005), в костной ткани щелочной коррозионный слой на магниевых сплавах аккумулирует биологические фосфаты кальция, что обуславливает прямой контакт имплантатов с окружающей костной тканью, а ионы магния активируют остеобласты [8].

В таком случае КФ покрытия должны усиливать остеоинтеграцию Mg сплавов. Действительно, слой бета-трикальцийфосфата на AZ31 (Mg–3Al–1Zn) сплаве способствует *in vitro* пролиферации, адгезии и экспрессии морфогенетического белка кости (BMP-2) в культуре клеток остеосаркомы человека (SaOS-2), снижает коррозию имплантата *in vivo* (на 16%) и улучшает остеокондуктивные свойства в первые 12 нед после операции за счет абсорбции [53].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАГНИЕВЫХ СПЛАВОВ

Современных клинических исследований Mg сплавов для биоинженерии костной ткани в литературе представлено немного. В основном в клинических приложениях применяются винты на основе Mg сплавов в местах, не требующих значительной опорной нагрузки вследствие недостаточной механической прочности материала.

В первую очередь, следует выделить работу Н. Windhagen и соавт. (2013), которые провели пилотное исследование клинической эффективности компрессионных винтов MAGNEZIX (Syn-tellix AG, Hannover, Германия) на основе сплава Mg–Y–RE–Zr согласно стандарту DIN EN 1753:1997-08 (состав сходен со сплавом WE43 (мас. %): Mg_{3,7}–4,3Y_{2,4}–4,4Re_{0,4}Zr; удельная плотность 1,8 г/см³) на 26 пациентах с вальгусной деформацией первого пальца стопы. Клинические испытания были признаны успешными, поскольку не было различий субъективных и болевых ощущений, радиографических и лабораторных тестов в сравнении с традиционными титановыми винтами. Через 1–2 года имплантаты полностью рассасывались [54, 55]. В 2017 г. данные винты получили сертификационный знак CE на соответствие стандартам безопасности для здоровья и окружающей среды в Европейском экономическом пространстве [56].

В Южной Корее проведено длительное клиническое исследование винтов из Mg–5Ca–1Zn сплава при несрастающемся дистальном радиальном переломе ладьевидной кости запястья у 53 добровольцев. Через 1 год отмечено полное срастание места перелома с формированием новой кости взамен практически полностью растворившихся винтов с отсутствием болевых ощущение-

ний и ограничений подвижности сустава [57]. В 2015 г. данные винты получили одобрение FDA (Food and Drug Administration) Южной Кореи и коммерциализуются как K-MET биорезорбируемые костные винты фирмой U&i Corp. (Gyeonggi-do, Республика Корея) [14].

В Китайской Народной Республике, согласно обзорам [14, 58], проведены клинические испытания Mg сплавов для остеосинтеза. Среди опубликованных данных следует выделить работу D. Zhao и соавт., которые с 2013 г. в течение года наблюдали за состоянием 25 пациентов после фиксации винтами из чистого Mg головки бедренной кости при остеонекрозе с удовлетворительными результатами высокой степени согласно шкале Харриса. Многообещающие результаты клинического изучения пластин, спиц и скафолдов на основе Mg сплавов далеки до завершения и коммерциализации [34].

Выраженные газообразование, отек и болевые ощущения в первую неделю после имплантации, согласно [10, 59], остаются, в большинстве случаев, нерешенными клиническими проблемами Mg сплавов.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Перипротезные инфекции являются серьезной угрозой в ортопедии и травматологии. В системе *in vitro* магниевые сплавы проявляют антимикробный эффект (например, [60]) вследствие увеличения значений pH и накопления гидроокисей. Напротив, у животных описана (в частности, [61]) необъяснимая повышенная восприимчивость имплантатов на основе магниевых сплавов к бактериальному воспалению с образованием бактериальной биопленки, несмотря на сопровождающую терапию антибиотиками. Одной из наиболее вероятных причин может быть преобладание скорости коррозии Mg сплава над тканевой регенерацией, приводящее к снижению прочности фиксации имплантата в кости и его расшатыванию. В свою очередь, известно, что механическая нестабильность имплантата способствует развитию инфекционных осложнений остеосинтеза [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении 20 последних лет ожидается, что биосовместимые, биодеградируемые, легкие и механически прочные магниевые сплавы найдут широкое применение в качестве имплантатов для ортопедии и травматологии [29]. Тем не менее быстрая неконтролируемая деградация и угроза перипротезной инфекции резко ограничивают их

клиническое внедрение. Разработка новых вариантов Mg сплавов посредством введения в состав или в покрытие жизненно важных элементов признается перспективным направлением контроля их деградации [10].

В связи с этим использование стратегии с добавлением антимикробных металлов (серебро, эссенциальные медь или цинк) в магниевый сплав или в состав покрытия рассматривается как современный подход к предупреждению инфекционных осложнений при соблюдении равновесия местной бактерицидности и нетоксичности для организма хозяина [41]. Серебро проявляет выраженную токсичность даже в низких концентрациях (мкМ) в отношении фибробластов и остеобластов [21, 63]. Однако введение меди в состав Mg сплава ограничено 100–300 ppm (частей на миллион; мг/кг), превышение предела сопровождается усилением скорости коррозии [64]. Возможно, в связи с этим новейшей тенденцией медицинского материаловедения является развитие сплавов на основе цинка, например, Zn–1 мас. % Mg или Zn–3Cu–1Fe со скоростью коррозии (0,12–0,13 мм/год) на 1–2 порядка ниже таковой для Mg сплавов [14]. В то же время ПДК в водных растворах для Zn на 1–2 порядка ниже по сравнению с Mg [4].

В этом плане цинк- или медьсодержащие покрытия находятся в тренде современных ортопедических решений в области модифицированных покрытий, отмеченном [65]. Такие покрытия технологически вариabельны и позволяют использовать различные подложки Mg сплавов для индивидуального подхода к решению механических, биомедицинских и инфекционных проблем биоинженерии костной ткани.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Черный В.Н. Перспективы применения биодеградирующих сплавов на основе магния в остеосинтезе. *Запорожский медицинский журнал*. 2013; 6 (81): 76–79. [Chornyi V.M. The prospects of using biodegradable magnesium-based alloys in osteosynthesis. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*. 2013; 6 (81): 76–79 (in Russ.)].
- Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. *Малая энциклопедия магния*. М.: Медпрактика, 2003: 44. [Gorodetskii V.V., Talibov O.B. Magnesium drugs in medical practice. Small encyclopedia of magnesium. Moscow: Medpraktika Publ., 2003: 44 (in Russ.)].
- Borcă A.C., Neacșu I.A., Vasile O.R., Ciucă I., Vasile I.M., Fayeş M.A., Vasile B.Ş. Mg–Zn alloys, most suitable for biomedical applications. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2018; 59 (1): 49–54.
- СанПиН 2.1.4.1074-01 Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения (с изменениями на 2 апреля 2018 года). М.: Минздрав России, 2002. [SanPiN 2.1.4.1074-01 Drinking water. Hygienic requirements to the quality of water from the centralized system of drinking water supply. Quality control. Hygienic requirements to safety of hot water supply system (with adjustments as of April 2, 2018). Moscow: Minzdrav Rossii, 2002 (in Russ.)].
- Witte F. The history of biodegradable magnesium implants: A review. *Acta Biomater*. 2010; 6 (5): 1680–1692. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.02.028.
- Luthringer B.J.C., Feyerabend F., Willumeit-Römer R. Magnesium-based implants: a mini-review. *Magn Res*. 2014; 27 (4): 142–154. DOI: 10.1684/mrh.2015.0375.
- Saris N.E.L., Mervaala E., Karppanen H., Khawaja J.A., Lewenstam A. Magnesium – an update on physiologic, clinical and analytical aspects. *Clinics Chimica Acta*. 2000; 294 (1–2): 1–26.
- Witte F., Kaese V., Haferkamp H., Switzer E., Meyer-Lindenberg A., Wirth C.J., Windhagen H. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials*. 2005; 26 (17): 3557–3563. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.049.
- Xu D.K., Han E.H. Relationship between fatigue crack initiation and activated twins in as-extruded pure magnesium. *Scr. Mater*. 2013; 69 (9): 702–705. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2013.08.006.
- Liu C., Ren Z., Xu Y., Pang S., Zhao X., Zhao Y. Biodegradable magnesium alloys developed as bone repair materials: a review. *Scanning*. 2018; 2018 (Article ID 9216314): 15. DOI: 10.1155/2018/9216314.
- Чемерис А.И., Цивирко Э.И., Черный В.Н., Шаломеев В.А., Яцун Е.В. Биорезорбтивные свойства сплавов магния. *Травма*. 2011; 12 (3): 144–146. [Chemeris A.I., Tsvirko E.I., Chornyi V.M., Shalomeev V.A., Yatsun E.V. Bioresorptive properties of magnesium alloys. *Травма*. 2011; 12 (3): 144–146 (in Russ.)].
- Zheng Y.F., Gu X.N., Witte F. Biodegradable metals. *Mater. Sci. Eng. R Rep*. 2014; 77: 1–34. DOI: 10.1016/j.mser.2014.01.001.
- ASTM F3160-16: standard guide for metallurgical characterization of absorbable metallic materials for medical implants. ASTM International, West Conshohocken, 2016.
- Hermavan H. Updates on the research and development of absorbable metals for biomedical applications. *Prog. Biomater*. 2018; 7 (2): 93–110. DOI: 10.1007/s40204-018-0091-4.
- Пироженко Л.А., Сивцов С.В. Разработка метода аналитического контроля коррозионной стойкости магниевых сплавов. *Вопросы атомной науки и техники. Серия: Вакуум, чистые материалы, сверхпроводники*.

- ку (17). 2008; 1: 31–34. [Pirozhenko L.A., Sivtsov S.V. Developing a method of analytical control of corrosive resistance in magnesium alloys. *Voprosy atomnoi nauki i tekhniki. Seriya: Vakuum, chistye materialy, sverbprovodniki* (17). 2008; 1: 31–34 (in Russ.)].
16. Song G. Recent progress in corrosion and protection of magnesium alloys. *Adv. Eng. Mater.* 2005; 7 (7): 563–586. DOI: 10.1002/adem.200500013.
 17. Gray-Munro J.E., Seguin C., Strong M. Influence of surface modification on the in vitro corrosion rate of magnesium alloy AZ31. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2009; 91 (1): 221–230. DOI: 10.1002/jbm.a.32205.
 18. Witte F., Fischer J., Nellesen J., Crostack H., Kaese V., Pisch A., Beckmann F., Windhagen H. *In vitro* and *in vivo* corrosion measurements of magnesium alloys. *Biomaterials.* 2006; 27 (7): 1013–1018. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.07.037.
 19. Ghoneim A.A., Fekry A.M., Ameer M.A. Electrochemical behavior of magnesium alloys as biodegradable materials in Hank's solution. *Electrochim. Acta.* 2010; 55 (20): 6028–6035. DOI: 10.1016/j.electacta.2010.05.062.
 20. Tan L., Yu X., Wan P., Yang K. Biodegradable Materials for Bone Repairs: A Review. *J. Mater. Sci. Technol.* 2013; 29 (6): 503–513. DOI: 10.1016/j.jmst.2013.03.002.
 21. Gu X., Zheng Y., Cheng Y., Zhong S., Xi T. *In vitro* corrosion and biocompatibility of binary magnesium alloys. *Biomaterials.* 2009; 30 (4): 484–498. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.10.021.
 22. Hong D., Saha P., Chou D.-T., Lee B., Collins B.E., Tan Z., Dong Z., Kumta P.N. *In vitro* degradation and cytotoxicity response of Mg–4% Zn–0.5% Zr (ZK40) alloy as a potential biodegradable material. *Acta Biomater.* 2013; 9 (10): 8534–8547. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.07.001.
 23. Walter R., Kannan M.B. *In vitro* degradation behaviour of WE54 magnesium alloy in simulated body fluid. *Mater. Lett.* 2011; 65 (4): 748–750. DOI: 10.1016/j.matlet.2010.11.051.
 24. Li Z.J., Gu X.N., Lou S.Q., Zheng Y.F. The development of binary Mg–Ca alloys for use as biodegradable materials within bone. *Biomaterials.* 2008; 29 (10): 1329–1344. DOI: 10.1016/j.biomaterials.
 25. Zhang S., Li J., Song Y., Zhao C., Zhang X., Xie C., Zhang Y., Tao H., He Y., Jiang Y., Bian Y. *In vitro* degradation, hemolysis and MC3T3-E1 cell adhesion of biodegradable Mg–Zn alloy. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2009; 29 (6): 1907–1912. DOI: 10.1016/j.msec.2009.03.001.
 26. Cai S., Lei T., Li N., Feng F. Effects of Zn on microstructure, mechanical properties and corrosion behavior of Mg–Zn alloys. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2012; 32 (8): 2570–2577. DOI: 10.1016/j.msec.2012.07.042.
 27. Zheng Y., Gu X. Research activities of biomedical magnesium alloys in China. *JOM.* 2011; 3 (4): 105–108. DOI: 10.1007/s11837-011-0049-7.
 28. Xu L., Zhang E., Yin D., Zeng S., Yang K. *In vitro* corrosion behaviour of Mg alloys in a phosphate buffered solution for bone implant application. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2008; 19 (3): 1017–1025. DOI: 10.1007/s10856-007-3219-y.
 29. Agarwal S., Curtin J., Duffy B., Jaiswal S. Biodegradable magnesium alloys for orthopaedic applications: A review on corrosion, biocompatibility and surface modifications. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2016; 68: 948–963. DOI: 10.1016/j.msec.2016.06.020.
 30. ASTM-B275. Standard practice for codification of certain nonferrous metals and alloys, cast and wrought. Annual book of ASTM standards. Philadelphia, Pennsylvania, USA: American Society for Testing and Materials, 2005: 7.
 31. Wang J., Tang J., Zhang P., Li Y., Wang J., Lai Y., Qin L. Surface modification of magnesium alloys developed for bioabsorbable orthopedic implants: a general review. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2012; 100 (6): 1691–1701. DOI: 10.1002/jbm.b.32707.
 32. Kirkland N.T. Magnesium biomaterials: past, present and future. *Corros. Eng. Sci. Technol.* 2012; 47 (5): 322–328. DOI: 10.1179/1743278212Y.0000000034.
 33. Гнеденков С.В., Синебрюхов С.Л., Пузь А.В., Машталяр Д.В., Опра Д.П. Антикоррозионные композиционные покрытия на биодеградируемых Mg-сплавах. *In vitro* исследования. *Журнал неорганической химии.* 2016; 61 (4): 445–449. DOI: 10.7868/S0044457X16040097. [Gnedenkov S.V., Sinebryukhov S.L., Puz A.V., Mashtal'yar D.V., Opra D.P. Anticorrosive composite coatings on biodegradable Mg-alloys. *Zhurnal neorganicheskoi khimii.* 2016; 61 (4): 445–449 (in Russ.)].
 34. Zhao D., Huang S., Lu F., Wang B., Yang L., Qin L., Yang K., Li Y., Li W., Wang W., Tian S., Zhang X., Gao W., Wang Z., Zhang Y., Xie X., Wang J., Li J. Vascularized bone grafting fixed by biodegradable magnesium screw for treating osteonecrosis of the femoral head. *Biomaterials.* 2016; 81: 84–92. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.038.
 35. Rau J.V., Antoniac I., Filipescu M., Cotrut C., Fosca M., Nistor L.C., Birjega R., Dinescu M. Hydroxyapatite coatings on Mg–Ca alloy prepared by pulsed laser deposition: properties and corrosion resistance in simulated body fluid. *Ceram. Int.* 2018; 44 (14): 16678–16687. DOI: 10.1016/j.ceramint.2018.06.095.
 36. Rau J.V., Antoniac I., Fosca M., De Bonis A., Blajan A.I., Cotrut C., Graziani V., Curcio M., Cricenti A., Niculescu M., Ortenzi M., Teghil R. Glass-ceramic coated Mg–Ca alloys for biomedical implant applications. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2016; 64: 362–369. DOI: 10.1016/j.msec.2016.03.100.
 37. Kannan M.B., Walter R., Yamamoto A. Biocompatibility and *in vitro* degradation behavior of magnesium–calcium alloy coated with calcium phosphate using an unconventional electrolyte. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2016; 2 (1): 56–64. DOI: 10.1021/acsbomaterials.5b00343.
 38. Hiromoto S., Inoue M., Taguchi T., Yamane M., Ohtsu N. *In vitro* and *in vivo* biocompatibility and corrosion behaviour of a bioabsorbable magnesium alloy coated with

- octacalcium phosphate and hydroxyapatite. *Acta Biomater.* 2015; 11: 520–530. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.09.026.
39. Martinez Sanchez A.H., Luthringer B.J.C., Feyerabend F., Willumeit R. Mg and Mg alloys: How comparable are *in vitro* and *in vivo* corrosion rates? A review. *Acta Biomater.* 2015; 13: 16–31. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.11.048.
 40. Dziuba D., Meyer-Lindenberg A., Seitz J.M., Waizy H., Angrisani N., Reifenrath J. Long-term *in vivo* degradation behaviour and biocompatibility of the magnesium alloy ZEK100 for use as a biodegradable bone implant. *Acta Biomater.* 2013; 9 (10): 8548–8560. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.08.028.
 41. Rahim M.I., Ullah S., Mueller P.P. Advances and challenges of biodegradable implant materials with a focus on magnesium-alloys and bacterial infections. *Metals.* 2018; 8 (7): 532. DOI: 10.3390/met8070532.
 42. Fontenier G., Freschard R., Mourot M. Study of the corrosion *in vitro* and *in vivo* of magnesium amodes involved in an implantable bioelectric battery. *Med. Biol. Eng.* 1975; 13 (5): 683–689.
 43. Kraus T., Fischerauer S.F., Hänzli A.C., Uggowitz P.J., Löffler J.F., Weinberg A.M. Magnesium alloys for temporary implants in osteosynthesis: *in vivo* studies of their degradation and interaction with bone. *Acta Biomater.* 2012; 8 (3): 1230–1238. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.11.008.
 44. Salahshoor M., Guo Y. Biodegradable Orthopedic Magnesium-Calcium (MgCa) Alloys, Processing, and Corrosion Performance. *Materials.* 2012; 5 (1): 135–155. DOI: 10.3390/ma5010135.
 45. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate coatings on magnesium and its biodegradable alloys. *Acta Biomater.* 2014; 10 (7): 2919–2934. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.02.026.
 46. Kuśnierczyk K., Basista M. Recent advances in research on magnesium alloys and magnesium–calcium phosphate composites as biodegradable implant materials. *J. Biomater. Appl.* 2017; 31 (6): 878–900. DOI: 10.1177/0885328216657271.
 47. Staiger M.P., Pietak A.M., Huadmai J., Dias G. Magnesium and Its Alloys as Orthopedic Biomaterials: A Review. *Biomaterials.* 2006; 27 (9): 1728–1734. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.10.003.
 48. Erdmann N., Angrisani N., Reifenrath J., Lucas A., Thorey F., Bormann D., Meyer-Lindenberg A. Biomechanical testing and degradation analysis of MgCa_{0.8} alloy screws: a comparative *in vivo* study in rabbits. *Acta Biomater.* 2011; 7 (3): 1421–1428. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.10.031.
 49. Castellani C., Lindtner R.A., Hausbrandt P., Tschegg E., Stanzl-Tschegg S.E., Zanoni G., Beck S., Weinberg A.M. Bone-implant interface strength and osseointegration: biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control. *Acta Biomater.* 2011; 7 (1): 432–440. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.08.020.
 50. Zhang B., Hou Y., Wang X., Wang Y., Gend L. Mechanical properties, degradation performance and cytotoxicity of Mg–Zn–Ca biomedical alloys with different compositions. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2011; 31 (8): 1667–1673. DOI: 10.1016/j.msec.2011.07.015.
 51. Feser K., Kietzmann M., Baumer W., Krause C., Bach F.W. Effects of degradable Mg–Ca alloys on dendritic cell function. *J. Biomater. Appl.* 2011; 25 (7): 685–697. DOI: 10.1177/0885328209360424.
 52. Zhang E.L., Xu L.P., Yu G.N., Pan F., Yang K. *In vivo* evaluation of biodegradable magnesium alloy bone implant in the first 6 months implantation. *J. Biomed. Mater. Res. A* 2009; 90 (3): 882–893. DOI: 10.1002/jbm.a.32132.
 53. Chai H., Guo L., Wang X., Gao X., Liu K., Fu Y., Guan J., Tan L., Yang K. *In vitro* and *in vivo* evaluations on osteogenesis and biodegradability of a β -tricalcium phosphate coated magnesium alloy. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2012; 100 (2): 293–304. DOI: 10.1002/jbm.a.33267.
 54. Windhagen H., Radtke K., Weizbauer A., Diekmann J., Noll Y., Kreimeyer U., Schavan R., Stukenborg-Colsman C., Waizy H. Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study. *Biomed. Eng. Online.* 2013; 12: 62. DOI: 10.1186/1475-925X-12-62.
 55. Plaass C., Von Falck C., Ettinger S., Sonnow L., Calderone F., Weizbauer A., Reifenrath J., Claassen L., Waizy H., Daniilidis K., Stukenborg-Colsman C., Windhagen H. Bioabsorbable magnesium versus standard titanium compression screws for fixation of distal metatarsal osteotomies—3 year results of a randomized clinical trial. *J. Ortho. Sci.* 2018; 23 (2): 321–327. DOI: 10.1016/j.jos.2017.11.005.
 56. Biber R., Pauser J., Brem M., Bail H.J. Bioabsorbable metal screws in traumatology: a promising innovation. *Trauma Case Rep.* 2017; 8: 11–15. DOI : 10.1016/j.tcr.2017.01.012.
 57. Lee J.W., Han H.S., Han K.J., Park J., Jeon H., Ok M.R., Seok H.K., Ahn J.P., Lee K.E., Lee D.H., Yang S.J., Cho S.Y., Cha P.R., Kwon H., Nam T.H., Han J.H., Rho H.J., Lee K.S., Kim Y.C., Mantovani D. Long-term clinical study and multiscale analysis of *in vivo* biodegradation mechanism of Mg alloy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016; 113 (3): 716–721. DOI: 10.1073/pnas.1518238113.
 58. Zhao D., Witte F., Lu F., Wang J., Li J., Qin L. Current status on clinical applications of magnesium-based orthopaedic implants: a review from clinical translational perspective. *Biomaterials.* 2017; 112: 287–302. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.017.
 59. Kuhlmann J., Bartsch I., Willbold E., Schuchardt S., Holz O., Hort N., Höche D., Heineman W.R., Witte F. Fast escape of hydrogen from gas cavities around corroding magnesium implants. *Acta Biomater.* 2013; 9 (10): 8714–8721. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.10.008.
 60. Robinson D.A., Griffith R.W., Shechtman D., Evans R.B., Conzemius M.G. *In vitro* antibacterial properties of magnesium metal against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Acta*

- Biomater.* 2010; 6 (5): 1869–1877. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.10.007.
61. Rahim M.I., Rohde M., Rais B., Seitz J.-M., Mueller P.P. Susceptibility of metallic magnesium implants to bacterial biofilm infections. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2016; 104 (6): 1489–1499. DOI: 10.1002/jbm.a.35680.
62. Nepola J.V. External fixation. Rockwood and Green's fractures in Adults. Four Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; 1: 229–304.
63. Yamamoto A., Honma R., Sumita M. Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells. *Mater. Res.* 1998; 39 (2): 331–340. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4636(199802)39:2<331::AID-JBM22>3.0.CO;2-E.
64. Südhof A.D., Kirkland N.T., Buchheit R.G., Birbilis N. Electrochemical properties of intermetallic phases and common impurity elements in magnesium alloys. *Electrochem. Solid St.* 2011; 14 (2): C5–C7. DOI: 10.1149/1.3523229.
65. Hansen E.N., Zmistowski B., Parvizi J. Periprosthetic joint infection: what is on the horizon?. *Int. J. Artif. Organs.* 2012; 35 (10): 935–950. DOI: 10.5301/ijao.5000145.

Сведения об авторах

Хлусов Игорь Альбертович, д-р мед. наук, профессор, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ; профессор, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ; науч. сотрудник, ООО «НПК «СИНТЕЛ», г. Томск. ORCID iD 0000-0003-3465-8452.

Митриченко Дмитрий Владимирович, директор ООО «НПК «СИНТЕЛ», г. Томск.

Просолов Александр Борисович, зам. директора по научной работе, ООО «НПК «СИНТЕЛ», г. Томск.

Николаева Ольга Олеговна, начальник производственного участка, ООО «НПК «СИНТЕЛ», г. Томск.

Слепченко Галина Борисовна, д-р хим. наук, профессор, отделение химической инженерии, Инженерная школа природных ресурсов, вед. науч. сотрудник, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-0296-604X.

Шаркеев Юрий Петрович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физики наноструктурных биоконструктивов, ИФПМ СО РАН; профессор, Исследовательская школа физики высокоэнергетических процессов, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5037-245X.

(✉) **Хлусов Игорь Альбертович**, e-mail: khlusov63@mail.ru.

Authors information

Khlusov Igor A., DM, Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, Tomsk; Research School of Chemistry & Applied Biomedical Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation.

Mitrichenko Dmitrii V., Director, SINTEL LLC, Tomsk, Russian Federation.

Prosolov Akexandr B., Vice-Director on Scientific Work, SINTEL LLC, Tomsk, Russian Federation.

Nikolaeva Olga O., Head of Production Department, SINTEL LLC, Tomsk, Russian Federation.

Slepchenko Galina B., DrScCh, Professor, Department of Chemical Engineering, Engineering School of Natural Resources; Leading Researcher, Research School of Chemistry & Applied Biomedical Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation.

Sharkeev Yurii P., DrScPM, Professor, Head of Laboratory of Nanostructured Biocomposites, Institute of Strength Physics and Materials Science; Research School of High-Energy Physics, National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Хлусов Игорь Альбертович**, e-mail: khlusov63@mail.ru.

Received 30.01.2019

Accepted 10.06.2019

Поступила в редакцию 30.01.2019

Подписана в печать 10.06.2019