

УДК 669.721-034.7: 57.089.6

В.О. Богуслаєв ⁽¹⁾, президент, генеральний конструктор, професор, д.т.н.

Б.М. Тодуров ⁽²⁾, генеральний директор, чл.-кор. НАМНУ, професор, д.мед.н.

В.М. Чорний ⁽³⁾, доцент, к.мед.н.

Е.І. Цивірко ⁽⁴⁾, професор, д.т.н.

В.А. Шаломєєв ⁽⁴⁾, професор, д.т.н.

Ю.О. Зеленюк ⁽⁴⁾, аспірант

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЛИВАРНИХ МАГНІЄВИХ СПЛАВІВ ДЛЯ ІМПЛАНТАТІВ У МЕДИЦИНІ

⁽¹⁾ АТ «Мотор Січ», м. Запоріжжя,

⁽²⁾ ДП «Інститут серця МОЗ України», м. Київ,

⁽³⁾ Запорізький державний медичний університет,

⁽⁴⁾ Запорізький національний технічний університет

Дан исторический обзор и анализ использования различных материалов для имплантатов в медицине. Показано положительное влияние и перспективность применения биорастворимых сплавов на основе магния для изготовления имплантатов.

Ключевые слова: имплантат, магниевый сплав, металлофиксаторы, биосовместимость, биорастворимость

Подано історичний огляд та аналіз використання різних матеріалів для імплантатів у медицині. Показано позитивний вплив і перспективність застосування біорозчинних сплавів на основі магнію для виготовлення імплантатів.

Ключові слова: імплантат, магнієвий сплав, металофіксатори, біосумісність, біорозчинність

There are considered a historical perspective and analysis of the use of different materials for implants in medicine. There are revealed positive influence and prospects of application biosoluble magnesium-based alloys for the manufacture of implants.

Keywords: implant, magnesium alloy, metalclamps, biocompatibility, biosolubility

Вступ. Щороку в нашій країні та за кордоном виконують мільйони хірургічних операцій, які пов'язано з використанням металевих імплантатів. Традиційно в медицині використовують імплантати, виготовлені з титану або сталі. Такі довговічні імплантати є чужорідними тілами, які несуть сильний ризик місцевого запалення. Окрім того, вони ускладнюють процеси регенерації організму та подальшого лікування. Для того, щоб уникнути таких негативних наслідків виконують операції з видалення імплантатів. Такі операції є дуже коштовними та не виключають ризик повторних хірургічних втручань, а також потребують додаткового часу для повторного лікування.

Постановка завдання. Метою роботи є історичний та аналітичний огляд використання різних матеріалів для імплантатів у медицині і вивчення можливості застосування біосумісних магнієвих імплантатів, здатних розчинятися в організмі людини.

Основна частина роботи. Застосування металевих імплантатів у медицині має більш сторічну історію з початком виготовлення сталевих конструкцій, покритих золотом. До початку 30-х років

XX століття вуглецева сталь, що має покриття з нікелю, срібла, золота, платини, вважалася найбільш придатним матеріалом для виготовлення металевих імплантатів, незважаючи на високу вартість, складність технології виробництва, а також недостатні механічні та антикорозійні властивості [1,2].

У 30-х роках було створено нові сплави, багато з яких до теперішнього часу використовують для виготовлення металевих імплантатів різного призначення, серед яких найбільш поширеною була нержавіюча сталь Х18Н9Т. Доступність технології виробництва та обробки сталі сприяли її широкому застосуванню в медицині [3]. Проте, використання такої сталі має суттєві недоліки, зокрема, металоз, який після установки металевих фіксаторів зі сталі Х18Н9Т сягає 25,0...52,2 %, а корозія фіксаторів (точкова та щільна) становить 18...21 % [4].

За корозії металевих фіксаторів в оточуючих тканинах зростає концентрація заліза, хрому, нікелю й титану. Тривала присутність в організмі людини імплантатів з такої сталі призводить до накопичення токсичних елементів, зокрема нікелю, алюмінію та хрому [5].

У 50-х роках минулого століття вперше було застосовано імплантати, виготовлені з титану [6,7], які мають низку позитивних якостей: високу біоло-

гічну інертність, корозійну стійкість і високі механічні властивості. Титан має значну корозійну стійкість, але руйнується в розчині перекису водню та у спирті, в тому числі спиртовому розчині йоду [8-10]. Для підвищення механічної міцності та збільшення корозійної стійкості титану використовують його легування різними металами (цирконієм, гафнієм, танталом, ванадієм і ніобієм). Проте, високолеговані титанові сплави за показниками біосумісності значно гірше технічно чистого титану.

Під час їх використання відзначалися прояви алергічних і місцево дратливих реакцій організму. Окрім того, легуючі елементи створювали несприятливі електрохімічні реакції в організмі та впливали на біосумісність з оточуючими тканинами [11]. При цьому біосумісність імплантатів з титанових сплавів сягають за рахунок застосування біосумісних покриттів. Таким чином, застосування коштовних титанових сплавів, а також нанесення на поверхню виробів покриттів, значно підвищують собівартість виготовлення імплантатів.

В останні роки все більше уваги приділяють проблемі алергічної реакції організму на металеві імплантати, яка проявляється у вигляді асептичного запалення. Встановлено, що найчастіше асептичне запалення виникає за наявності легуючих компонентів титану та нержавіючої сталі [12]. Більш вираженими є алергічні реакції за корозії металевих імплантатів, коли її продукти у формі йонів проходять у навколишні тканини, що призводить до екземи, нейродермітів, епідермісів та інше.

На сьогоднішній день нержавіюча сталь і титанові сплави є основними матеріалами для виготовлення імплантатів у хірургії [7], але в організмі людини зазначені матеріали є чужорідними тілами, які несуть ризик місцевого запалення та відторження. Для того, щоб уникнути таких негативних наслідків виконують повторні операції з видалення імплантатів. Такі операції є дуже коштовними та потребують додаткового часу для подальшого лікування. Вирішенням цієї проблеми є застосування біосумісних імплантатів, здатних розчинятися в організмі людини.

Першими біосумісними та біорозчинними матеріалами для імплантатів були полімери (полігліколева та полімолочна кислоти), але механічні властивості цих матеріалів обмежують їх використання. Полімери були першими біологічно руйнуючими матеріалами, які використовували для виготовлення імплантатів для ортопедії та травматології [13,14]. За походженням полімери поділяють на природні (білки, нуклеїнові кислоти, смоли) та синтетичні (поліетилен, поліпропілен, феноло-формальдегідні смоли). Під час виготовлення фіксаторів для травматології використовують полігліколеву та полімолочну кислоти. Проте такі матеріали є крихкими, слабкими на розривання та мають дуже

низький модуль пружності Юнга. У зв'язку з цим полімерні імплантати поки не отримали широкого застосування в медицині.

В кінці 20-го століття з'явилися публікації про застосування різних видів кераміки для заміщення кісткових дефектів [15,16]. Основою даного виду кераміки були гідроксіапатит і трикальційфосфат, які інтегруються з кістковою тканиною, створюючи складний мінерал-білок-клітинний комплекс. При цьому побудова нової тканини багато в чому нагадує механізм ремоделювання кістки. Проте головною перешкодою широкого застосування кальційфосфатної кераміки для виготовлення різних фіксаторів є незначна механічна міцність такого виду імплантатів.

Перспективним біосумісним матеріалом для виробництва біорозчинних імплантатів можуть бути сплави на основі магнію [17]. Магній є характерним елементом мантиї Землі. Природний магній складається з трьох стабільних ізотопів та являє собою легкий лужноземельний метал білого кольору [9]. В організмі магній міститься в основному у вигляді солей (у сироватці крові, еритроцитах, скелеті). Органом-депо магнію є кістки [18]. Магній є найважливішим внутрішньоклітинним елементом, його вміст у клітинах на багато разів перевищує вміст у позаклітинній рідині. Магній бере участь в обмінних процесах, тісно взаємодіючи з калієм, натрієм, кальцієм, є активатором для безлічі ферментативних реакцій [19,20], а також входить до складу багатьох ферментативних систем, які беруть участь в обмінних процесах, що пояснює його велику значущість для організму.

Нормальний рівень магнію в організмі є необхідним для забезпечення «енергетики» життєво важливих процесів, регуляції нервово-м'язової провідності, тону м'язової мускулатури (судин, кишечника, жовчного та сечового міхура) [19,20]. Магній відіграє важливу роль у багатьох фундаментальних клітинних реакціях, тому дефіцит його може призводити до серйозних біохімічних і клінічних змінювань. Магній є відомим як антистресовий біоелемент, здатний створювати позитивний психологічний настрій і зміцнювати імунну систему, має антиаритмічну дію, сприяє відновленню сил після фізичних навантажень. За нестачі магнію розвивається депресивний стан, з'являється м'язова слабкість, спостерігається схильність до судомних станів [17].

В організмі дорослої людини міститься близько 140 г магнію (0,2 % від маси тіла). Добова потреба зазначеного елемента для дорослої людини оцінюється різними авторами від 400 до 500 мг. Магній для людини є нетоксичним, його летальна доза не визначена [20].

Магній і продукти його корозії мають відмінну біологічну сумісність [18]. Проблемою залишають-

ся недостатні механічні властивості магнію, а також дуже швидка біологічна корозія після імплантації в живий організм.

Властивість металевого магнію розчинятися в тканинах живого організму була відомою ще на початку ХХ століття. Починаючи з цього періоду, виконують клінічні випробування на тваринах за різноманітних хірургічних операцій [21], встановлено, що металевий магній повністю розчиняється в м'яких тканинах тварин без видимого патологічного впливу на організм [22]. Після цього починається випробування різноманітних конструкцій (шпильки, пластини, дроти) з магнію для хірургії на людині й встановлено можливість повного розчинення магнієвого імплантату без ушкоджень для організму. Але використання імплантатів з чистого магнію має суттєвий недолік – швидку розчинність та низькі механічні властивості матеріалу. Враховуючи цю проблему, зусилля дослідників було спрямовано на розробку легованих та модифікованих сплавів на основі металевого магнію з підвищеною корозійною стійкістю фізико-механічними властивостями. У 1937 р. з'являється перша інформація про застосування при переломах кісток фіксаторів з магнієвого сплаву (92 % Mg, 8 % Al), виконаних у вигляді петель і гвинтів [18]. У 1940 р. виконано випробування сплаву на основі магнію «електрон» для остеосинтезу кісток [23], а вже у 1956 р. здійснено цілу серію операцій на тваринах із застосуванням різних магнієвих сплавів [22]. В ХХІ столітті магній знову в центрі підвищеної уваги через його унікальне поєднання механічних, фізичних та біологічних властивостей. Магнієві сплави було запропоновано як матеріал для виготовлення біодеградуючих імплантатів через їх добру біосумісність і модуль пружності, який є близьким до кісткової тканини [7]. А їх здатність до біодеградації дозволяє уникнути повторної операції з видалення імплантатів.

Магній і продукти його корозії мають відмінну біосумісність. Багато досліджень свідчать про позитивний вплив продуктів біодеградації магнію на організм людини, але механізм їх дії поки неясний [22]. Згідно з однією теорією на поверхню такого матеріалу з біологічного оточення адсорбують певні білки, які стимулюють зростання кісткових клітин і процес загоєння. Вважають, що така взаємодія сприяє формуванню прямих хімічних зв'язків між магнієвим імплантатом і мінеральною фазою новоствореної кісткової тканини [23].

Магнієві сплави є легкими за вагою і, завдяки своїм характеристикам міцності, є придатними для виготовлення різних типів імплантатів. Значний інтерес спричинює еластичність магнієвих сплавів, адже кістка, як жива тканина, постійно ремодулюється під напругою та цей процес може призвести до перелому імплантату. Вихідна жорсткість кор-

тикального шару кістки становить 20...40 ГПа. Для прикладу, модуль жорсткості для нержавіючих сталей близько 200 ГПа, для титанових сплавів – майже 115 ГПа. Магнієві сплави, мають модуль еластичності близько 45 ГПа [24]. На сьогоднішній день на ринку представлено кілька видів комерційних сплавів на основі магнію, що мають схожі біокорозійні та механічні властивості: МЛ5 і МЛ10 у вітчизняній промисловості та AZ91A, AZ91B, AZ91C, AZ91D, AZ91E, LAE442, WE43 на світовому ринку. В експериментах найбільш часто використовують сплав цирконію та магнію (AZ91), сплав магнію і кальцію (LAE442) [24].

Основний напрямок сучасних досліджень – контролювання швидкості біодеградації магнієвих сплавів [25,26], визначення впливу продуктів біодеградації магнієвих сплавів на організм людини [27], а також взаємодія поверхні магнієвого імплантату з кістковою тканиною [28]. Здійснюється вивчення можливості токсичної, мутагенної й алергічної дії продуктів біодеградації магнієвих сплавів [29,30].

Дослідження показали, що для магнієвого сплаву більш стабільним є контакт поверхні імплантату з кістковою тканиною, ніж для біоінертних імплантатів. Наукові дослідження показали відсутність негативного впливу йонів магнію на організм людини [30], а деякі дослідники вказують навіть на їх позитивний вплив на формування кісткової тканини. У процесі дослідження токсичного впливу продуктів біодеградації сплаву магнію з цинком, марганцем і ніобієм не було виявлено суттєвих відмінностей з контрольними групами тварин у біохімічних показниках крові та сечі [28,31].

Незважаючи на те, що дослідники приділяють все більше уваги магнієвим сплавам у галузі біоматеріалів залишаються проблеми, які ускладнюють широке застосування металевого магнію та його сплавів у медицині. Це недостатні фізико-механічні властивості магнієвих сплавів, відсутність можливості керування швидкістю біокорозії магнієвих імплантатів. Адже імплантат повинен мати достатню міцність і корозійну стійкість на необхідний період часу, щоб відбулося зрощування кісток при переломах.

Висновки. Магнієві сплави є перспективним матеріалом для виготовлення різних типів імплантатів для медицини. Як показує аналіз наукових робіт за останні десятиліття, кількість статей, присвячених вивченню властивостей сплавів на основі магнію та їх біорозчинності, значно зросла. Численні експерименти на тваринах показали, що такі сплави мають гарну біосумісність і достатню корозійну стійкість, а також модуль пружності Юнга, який є максимально наближеним до модуля пружності кортикального шару кістки. Механічні властивості магнієвих сплавів дають можливість виготовлення

різних металофіксаторів (гвинти, пластини, стрижні, пористі металеві основи). Імпланти, основою яких є магній, мають низку переваг над біоінертними сплавами металів, полімерами та біокерамікою. Вони не токсичні, не канцерогенні, за механі-

чними властивостями є більш наближеними до структури кортикального шару кістки та характеризуються антибактеріальною дією. Також відпадає необхідність у повторному хірургічному втручанні, що має велике соціальне значення.

Бібліографічний список

1. **Дубров, Я. Г.** Внутрикостная фиксация металлическими стержнями при переломах длинных трубчатых костей [Текст] / Я. Г. Дубров. – М. : Медицина, 1972. – 254 с. – Библиогр.: с. 248-251. – 1200 экз. – ISBN 0030-5987-3.
2. **Дзерве, Я. А.** Специальная сталь для изготовления фиксаторов кости [Текст] / Я. А. Дзерве, И. С. Вессерштейн, В. Г. Глибовский, В. Н. Иванова-Якушко // Тез. докл. 2-й Всесоюзной конф. по проблемам биомеханики. – Рига, 1979. – Т. 4. – С. 250-252. – Библиогр.: с. 252.
3. **Грицанов, А. И.** Про коррозию металлических конструкций и металлоз тканей при лечении переломов костей [Текст] / А. И. Грицанов, Ю. Ф. Станциц // Вестник хирургии. – 1977. – № 2. – С. 105-109. – Библиогр.: с. 109.
4. **Rae, T.** The toxicity of metals used in orthopaedic prostheses. An experimental study using cultured human synovial fibro-blasts [Текст] / T. Rae // J. Bone Jt. Surg. – 1981. – Vol. 63, No 3. – P. 435-440. – Bibliog.: p. 440.
5. **Brunette, D. M.** Titanium in medicine [Текст] / D. M. Brunette, P. Tengvall, M. Textor // Springer, 2001. – 1019 p. – 16000 issue.
6. **Митюнин, Н. К.** Организационные вопросы и оперативная техника лечения переломов методом остеосинтеза стержнями [Текст] / Н. К. Митюнин. – Л. : Медицина, 1966. – 389 с. – Библиогр.: 380-386. – 250 экз. – ISBN 5-225-01324-5.
7. **Witte, F.** Biodegradable magnesiumscaffolds: Part II: Periimplant bone remodeling [Текст] / F. Witte, H. Ulrich, C. Palm, E. Willbold // Wiley Periodicals, Inc. J Biomed Mater Res. – 2007. – Vol. 81A. – P. 757-765. – Bibliog.: p. 764-765.
8. **Тихоновский, М. А.** Биоматериалы: анализ современных тенденций развития на основе данных об информационных потоках [Текст] / М. А. Тихоновский, А. Г. Шепелев, К. В. Кутний, О. В. Немашкало // Вопросы атомной науки и техники. – 2008. – № 1. – С. 166-172. – Библиогр.: с. 172.
9. **Дроздов, А. А.** Неорганическая химия [Текст] / А. А. Дроздов, М. В. Дроздова. – М. : ЭКСМО, 2008. – 23 с. – Библиогр.: 22-23. – 1200 экз. – ISBN 978-5-699-26628-9.
10. **Музыченко, П. Ф.** Проблемы биоматериаловедения в травматологии и ортопедии [Текст] / П. Ф. Музыченко // Травма. – 2012. – № 1. – С. 94-98. – Библиогр.: с. 98.
11. **Левина, Е. Н.** Общая токсичность металлов [Текст] / Е. Н. Левина. – М. : Медицина, 1972. – 184 с. – Библиогр.: с. 180-182. – 3000 экз.
12. **Ikarashi, Y.** Evaluation of skin sensitization potential of nickel, chromium, titanium and zirconium salts using guinea pigs and mice [Текст] / Y. Ikarashi, J. Momma, T. Tsuchiya, A. Nakamura // Biomaterials. – 1996. – Vol. 17. – P. 2103-2108. – Bibliog.: p. 2108.
13. **Ткаченко, С. С.** Остеосинтез полимерами [Электрон. ресурс] : Режим доступа : \www/ URL: http://bonesurgery.ru/view/osteosintez_polimerami/. – 1993. – (дата обращения 20.11.2014).
14. **Bohner, M.** Calcium or phosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements [Текст] / M. Bohner // Injury. – 2000. – Vol. 31, Suppl. 4. – P. 37-40. – Bibliog.: p. 40.
15. **Комлев, С. М.** Биокерамика на основе фосфатов кальция [Текст] // С. М. Комлев, В. С. Баринов // М. : Наука, 2005. – 204 с. – Библиогр.: с. 181-203. – 360 экз. – ISBN 5-02-033724-2.
16. **Suchanek, W.** Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants [Текст] / W. Suchanek, M. Yashimura // J. Mater. Res. – 1998. – Vol. 13, No 1. – P. 94-117. – Bibliog.: p. 116-117.
17. **Городецкий, В. В.** Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния [Текст] / В. В. Городецкий, О. Б. Талибов. – М. : Медпрактика. – 2003. – 44 с. – Библиогр.: с. 42-43. – 580 экз. – ISBN 5-901654-44-7.
18. **Witte, F.** The history of biodegradable magnesium implants [Текст] / F. Witte // A review Acta Biomaterialia. – 2010. – Vol. 6. – P. 1680-1692. – Bibliog.: p. 1691-1692.
19. **Sumner, D. R.** Determinants of stress shielding: Design versus material [Текст] / D. R. Sumner, J. O. Galante // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1992. – Vol. 274. – P. 202-212. – Bibliog.: p. 212.
20. **Школьников, М. А.** Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов [Текст] / М. А. Школьников // М. : Медпрактика. – 2002. – 28 с. – Библиогр.: с. 25-26. – 7500 экз. – ISBN 0-815340-72-9.
21. **Payr, E.** Beitrge zur Technik der Blutgefass-und Nerven-naht nebst Mittheilungen ber die Verwendung eines resorbierbaren Metalles in der Chirurgie [Текст] / E. Payr // Arch Klin Chir. – 1900. – Vol. 62. – P. 67-93. – Bibliog.: p. 92-93.
22. **Сомов, А. А.** Остеосинтез рассасывающимся металлом [Текст] / А. А. Сомов // Хирургия. – 1956. – № 1. – С. 36-42. – Библиогр.: с. 41-42.
23. **Троицкий, В. В.** Рассасывающийся металлический сплав «Остеосинтезит» как материал для скрепления кости при переломах [Текст] / В. В. Троицкий, Д. Н. Цитрин // Хирургия. – 1944. – № 4. – С. 41-44. – Библиогр.: с. 44.
24. **Shaw, B. A.** Corrosion resistance of magnesium alloys, in Corrosion: Fundamentals, Testing and Protection [Текст] / B. A. Shaw // ASM Handbook. – 2003. – Vol. 13a. – P. 292-301. – Bibliog.: p. 301.

-
25. **Keim, S.** Control of magnesium corrosion and biocompatibility with biomimetic coatings [Текст] / S. Keim, J.G. Brunner, B. Fabry, S. Virtanen // *Appl Biomater.* – 2011. – Vol. 96B. – P. 84-90. – Bibliog.: p. 90.
 26. **Henzia, A. C.** On the in vitro and in vivo degradation performance and biological response of new biodegradable Mg-Y-Zn alloys [Текст] / A. C. Henzia, I. Gerberb, M. Schinhammera etc. // *Acta Materialia.* – 2009. – P. 1742-1748. – Bibliog.: p. 1748.
 27. **Знаменский, М. С.** Металлический остеосинтез посредством аппаратуры из рассасывающегося металла [Текст] / М. С. Знаменский // *Хирургия.* – 1945. – № 12. – С. 60-63. – Библиогр.: с. 63.
 28. **Castellania'1, C.** Bone-implant interface strength and osteointegration: Biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control [Текст] / C. Castellania'1, R. A. Lindtnera, P. Hausbrandta etc. // *Acta Biomaterialia.* – 2011. – Vol. 7. – P. 432-440. – Bibliog.: p. 440.
 29. **Yua, Y.** Evaluation of inherent toxicology and biocompatibility of magnesium phosphate bone cement [Текст] / Y. Yua, J. Wangb, C. Liub etc. // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2010. – Vol. 76. – P. 496-504. – Bibliog.: p. 504.
 30. **Zhang, E.** In vivo evaluation of biodegradable magnesium alloy bone implant in the first 6 months implantation [Текст] / E. Zhang // Wiley Periodicals, Inc. *J Biomed Mater Res.* – 2009. – Vol. 90A. – P. 882-893. – Bibliog.: p. 892-893.
 31. **Witte, F.** The history of biodegradable magnesium implants [Текст] / F. Witte // *A review Acta Biomaterialia.* – 2010. – Vol. 6. – P. 1680-1692. – Bibliog.: p. 1691-1692.

Стаття надійшла до редакції 26.11.2014 р.
Рецензент, проф. В.І. Гонтаренко

Текст даної статті знаходиться на сайті ЗДІА в розділі Наука
<http://www.zgia.zp.ua>