

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ ХРЕБТА  
ТА СУГЛОБІВ ІМЕНІ ПРОФЕСОРА М.І. СИТЕНКА  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»  
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ЧОРНИЙ ВАДИМ МИКОЛАЙОВИЧ**

УДК: 616.71-001.5-089.2-089.843-74:546.46

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОСТЕОСИНТЕЗ ІМПЛАНТАТАМИ ЗІ СПЛАВУ**  
**НА ОСНОВІ МАГНІЮ**

14.01.21 – травматологія та ортопедія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів  
мають посилання на відповідне джерело



В.М. Чорний

Науковий консультант:

Головаха Максим Леонідович

доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Чорний В. М.* Osteосинтез імплантатами зі сплаву на основі магнію. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» (222 – медицина). – Запорізький державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України; Державна Установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України», Харків, 2020.

Від початку ХХ сторіччя металеві біоматеріали знайшли застосування в ортопедії і травматології для проведення остеосинтезу сегментів скелета, які несуть підвищене навантаження. Металеві імплантати, які використовують сьогодні, виготовляють з іржостійкої сталі, кобальт-хромових і титанових сплавів.

Поширення обсягу хірургічних технологій у травматології та ортопедії останніми десятиріччями ставить багато питань до матеріалів, з яких виготовляють фіксатори для остеосинтезу відламків кісток. У зв'язку з цим увагу дослідників і клініцистів привернуло вивчення можливостей створення імплантатів, які здатні розсмоктуватися та заміщатися кістковою тканиною в організмі людини. Використання біорезорбційних імплантатів виключає необхідність проведення додаткових операцій з їхнього видалення. Це також усуває ускладнення, які пов'язані з тривалою наявністю імплантата в кістці. Під час вибору матеріалу важливо, щоб продукти його корозії метаболізувались в організмі, біоабсорбувались і не були токсичними.

Об'єктом наукового дослідження обрано: вивчення хімічних і біомеханічних властивостей сплавів магнію в зв'язку зі строками їхньої резорбції у фізіологічних розчинах; вплив сплавів магнію та продуктів їхньої корозії на організм; регенерація кістки в умовах використання імплантатів на основі сплавів магнію; можливості клінічного застосування для остеосинтезу.

На першому етапі на підставі аналізу наукової літератури обрано магнієві сплави з можливостями біорезорбції, які входять до Державного стандарту України та виробляються на вітчизняних підприємствах. Для досліджень взяті базові промислові сплави МЛ5 і МЛ10 (ГОСТ 2856-79) виробництва АТ «МОТОР СІЧ», які виплавляли в тигельній індукційній печі ППМ-500 номінальною місткістю 0,5 т, потужністю 140 кВт і продуктивністю 230 кг/год, а також у газовій роздавальній печі номінальною місткістю 150 кг.

Магнієві сплави леговано елементами Ag, Nd, Zr і Zn у кількості 0,05...0,1 % кожного, що підвищило їхню міцність в 1,8–2 рази після 3 міс. витримки в гелофузині. Найкращі показники забезпечило легування сплаву МЛ10 сріблом 0,05...0,1 %, що дозволило підвищити модуль пружності від 110 до 180 МПа (39 %) та уповільнити його резорбцію на 16 %.

Отриманий новий біорезорбційний сплав під назвою МС-10 сертифіковано, перевірено Мінекономрозвитку України та внесено до бази даних «Технічні умови України» для використання в медичній практиці.

Із метою вивчення токсикологічного впливу продуктів резорбції магнієвого сплаву на організм проведено експериментальне дослідження на білих безпородних самцях щурів масою 220–270 г ( $n = 20$ ). Тваринам дослідної групи ( $n = 14$ ) у м'язовий масив стегна імпантували фіксатор із модифікованого магнієвого сплаву. Для контролю використали білих безпородних щурів-самців масою 230–250 г ( $n = 6$ ), яким хірургічне втручання не виконували (інтактна група). Щурів обох груп утримували у стандартних умовах віварію.

Вивчали зміни поведінки тварин після імпантації сплавів магнію для оцінювання загальної токсичної дії імпантатів. Також проведено біохімічне дослідження метаболічних показників дослідних тварин, токсичної дії продуктів біодеградації сплаву.

Поступова (протягом 7 міс.) метаболізація металевих фіксаторів із біорезорбційного магнієвого сплаву МС-10 організмом білих безпородних щурів-самців показала відсутність розбіжностей рівня стабільних метаболітів

оксиду азоту між тваринами обох груп з 1-ї доби протягом 6 міс. після імплантації сплаву. Найбільш значуще зростання показника виявлено на 2-гу і 14-ту добу, через місяць після операції, відповідно на 63; 52; 61 %, що свідчить про відсутність оксидативного стресу.

Дослідження токсичного впливу продуктів біорезорбції сплаву МС-10 в експерименті на лабораторних щурах довело відсутність змін поведінки та несприятливого впливу на загальний стан (не було патологічних змін очей, вовни, слизових оболонок, змін ваги тіла), зберігалась висока рухова і дослідницька активність, не було неврологічного дефіциту і відхилень в емоційному стані.

Експериментальне біохімічне дослідження показало достовірне підвищення вмісту всіх фракцій середньо-молекулярних пептидів у плазмі білих щурів після імплантації в стегову кістку фіксатора із нового магнієвого сплаву МС-10. Фракція пептидів з максимумом поглинання при 254 нм у дослідній групі збільшилася в 1,19 разу; 272 нм — у 1,3 разу, 280 нм — у 1,27 разу. Це свідчить про реактивний стан імунної системи тварин із незначним викидом біологічно активних субстанцій у кровоток та відсутність ендогенної інтоксикації, за якої цей показник збільшується в десятки разів. Таким чином, продукти біорезорбції модифікованого магнієвого сплаву МС-10 не спричиняють токсичної дії на тканини організму і не посилюють клітинну деструкцію.

З метою з'ясування питання впливу біорезорбції сплаву магнію на процес регенеративного остеогенезу в разі перелому в експерименті використано 12 статевозрілих кролів.

Хірургічні втручання здійснювали в умовах операційної районної ветеринарної лікарні. Моделювали переломи верхньої третини обох стегових кісток. В основній групі проводили інтрамедулярний остеосинтез фіксаторами зі сплаву МС-10, легованого сріблом, у контрольній — стрижнями з іржостійкої сталі 12Х18М10Т. Контроль здійснювали, проводячи рентгенографічне дослідження.

У результаті експериментального морфологічного дослідження доведено, що імплантати зі сплаву МС-10 не порушували процеси репаративної регенерації кісткової тканини, не пригнічували процеси васкуляризації й ангиогенезу, не впливали на проліферативну активність клітин, що беруть участь у формуванні кісткової тканини, на відміну від фіксаторів з іржостійкої сталі.

Бактерицидну активність магнієвого сплаву вивчено на базі мікробіологічної лабораторії Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. У роботі використано еталонні тест-штами *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (*American Type Culture Collection*), отримані в бактеріологічній лабораторії відділу дослідження біологічних факторів ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України». Клінічні штами мікроорганізмів, використані в дослідженнях, отримані під час бактеріологічного дослідження біоматеріалу хворих, які перебували на лікуванні у відділеннях хірургічного профілю або інтенсивної терапії КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня». Для досліджень обрано 68 клінічних штамів, які належали до різних груп мікроорганізмів.

Магнієвий сплав МС-10 у рідкому середовищі має високу бактерицидну активність завдяки утворенню продуктів біодеградації металу в результаті електрохімічної реакції та зрушенню рН середовища в лужну сторону — з 7,4 до 9,6. Експериментальні дослідження показали, що грамнегативні мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* високочутливі до екстракту магнієвого сплаву МС-10, що підтверджено припиненням зростання тест-штаму *E.coli* ATCC 25922 протягом 3 діб. Встановлено пригнічення зростання штаму *P.aeruginosa* ATCC 27853 впродовж 72 год. Відомі збудники внутрішньолікарняних хірургічних інфекцій (*K.pneumoniae*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *E.agglomerans*, *E.sakazakii*, *A.baumannii* та *P.aeruginosa*) з полірезистентністю до антибіотиків виявились не стійкими до дії продуктів

біодеградації магнієвого сплаву — час їхнього виживання в присутності продуктів деградації сплаву МС-10 не перевищував 72 год і не залежав від чутливості до антибіотиків.

Для проведення клінічних випробувань як імплантат обрано малеоларний гвинт діаметром 3,5 мм із коротким різьбленням, виготовлений із модифікованого промислового магнієвого сплаву МС-10 на виробничій базі АТ «Мотор Січ». Гвинт має різьблення на дві третини дистальної частини, головка конічної форми з різницею в діаметрі з опорою не більш ніж 1 мм. Різьблення на двох третинах дистальної частини дозволяє здійснити компресію фрагментів. Запропоновані розміри головки гвинта і його конічна форма дозволяє імпресуватися в кісткову тканину майже повністю, що зменшує контакт гвинта з м'якими тканинами та уповільнює період резорбції голівки гвинта (Пат. 83676 Україна).

Проаналізовано результати лікування 15 пацієнтів (12 чоловіків та 3 жінки) із переломами внутрішньої кісточки. Середній вік хворих складав 50,7 року. У 3 пацієнтів був ізольований перелом внутрішньої кісточки, у 12 була зламана також і внутрішня кісточка, у 8 було ще ушкодження міжгомількового синдесмозу. Цім хворим проведено остеосинтез екстрamedулярною пластиною зовнішньої кісточки з фіксацією міжгомількового синдесмозу блокованим гвинтом за загально відомою методикою.

Результати клінічної апробації малеоларного гвинта зі сплаву МС-10 при остеосинтезі перелому внутрішньої кісточки показали, що біорезорбція імплантата не супроводжується клінічними проявами й ускладненнями, а також не впливає на терміни загоєння м'яких тканин і формування кісткового регенерату в зоні перелому.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше отримані експериментальні показники динаміки резорбції сплавів на основі магнію МЛ-5, МЛ-10 у фізіологічних розчинах і встановлено, що в строки 3 міс. зразки МЛ-5 втрачають 43,5 % своєї міцності, а МЛ-10 – 46,8 %.

За результатами дослідження виконано технологічну розробку нового, модифікованого сріблом сплаву магнію МС-10 (ТУ У 24.4-14307794-270:2018), який має триваліший період резорбції (на 18,3 %) від МЛ-10.

Уперше за результатами морфологічного дослідження встановлено, що продукти біодеградації імплантатів із модифікованого сплаву на основі магнію МС-10 не впливають на регенерацію кісткової тканини лабораторних кролів.

На підставі біохімічних досліджень визначено, що продукти біорезорбції розробленого сплаву МС-10 не впливають на організм лабораторних щурів (не встановлено ознак інтоксикації), та не призводять до зміни поведінки, тобто не мають нейротоксичного ефекту.

Уперше вивчено бактерицидний вплив продуктів біорезорбції розробленого сплаву МС-10 на культури еталонних тест-штамів *S.aureus*, *E.coli* та *P.aeruginosa*, клінічних штамів родини Enterobacteriaceae, неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *A.baumannii* і *P.aeruginosa*, стафілококів та ентерококів.

У результаті клінічної апробації доведено, що використання малеолярного гвинта з розробленого сплаву на основі магнію МС-10 не впливає на термін зрощення переломів медіальної кісточки та не викликає ускладнень ранового процесу.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі результатів експериментів розроблено пристрої для остеосинтезу: малеолярні, інтерферентні й анкерні гвинти. Усі пристрої отримали сертифікат на виробництво. Розроблено інструментарій для виконання остеосинтезу імплантатами зі сплаву МС-10. Уточнені показання до використання конструкцій у клініках. Клінічна апробація конструкцій, виготовлених із розробленого сплаву на основі магнію (МС-10) виявила високу ефективність в разі переломів кістки за рахунок позитивного впливу на остеорепарацію, відсутності токсикологічних реакцій, високої біосумісності. Перевагою розроблених конструкцій є їхня біорезорбція з синхронним заміщенням

кістковою тканиною. Підготовлено пакет документів для отримання рішення про можливість клінічно використання металевих конструкції для остеосинтезу.

**Ключові слова:** біорезорбційні сплави магнію, остеосинтез, токсична дія продуктів біодеградації сплаву, бактеріологічні властивості магнієвого сплаву.

### Список публікацій здобувача

1. Чемирис, А. И., Цивирко, Э. И., **Черный, В. Н.**, Шаломеев, В. А., & Яцун, Е. В. (2011). Биорезорбтивные свойства сплавов магния. *Травма*, 12(3), 144–146. <http://www.mif-ua.com/archive/article/23312>
2. Тертишний, С. І., Дикий, К. Л., Головаха, М. Л., **Чорний, В. Н.**, & Яцун, Є. В. (2012). Морфогенез репаративної регенерації кісткової тканини в умовах застосування магній-резорбуючих імплантів. *Патологія*, 1, 85–88. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2012.1.15861>
3. **Чорний, В. М.**, Яцун, Є. В., & Головаха, М. Л. (2012). Особливості регенерації кісткової тканини при остеосинтезі імплантатами зі сплавів на основі магнію у експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2, 333–336.
4. Головаха, М. Л., Беленичев, І. Ф., **Чорний, В. М.**, & Яцун, С. В. (2013). Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації оригінального магнієвого сплаву в експерименті на щурах. *Проблеми військової охорони здоров'я*, (3), 152–158.
5. Головаха, М. Л., Яцун, Є. В., & **Чорний, В. М.** (2013). Історичні аспекти застосування біодеградуєчих сплавів на основі магнію в остеосинтезі (огляд літератури). *Військова медицина України*, 13(1), 28–33.
6. Головаха, М. Л., **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Тертышний, С. И., & Дикий, К. Л. (2013). Регенерация костной ткани при остеосинтезе имплантатами из сплавов на основе магния в эксперименте. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 45–50. <https://doi.org/10.15674/0030-59872013245-50>



7. Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., **Черный, В. Н.**, & Яцун, Е. В. (2013). Особенности метаболизма лабораторных крыс при биодеградации имплантата из сплава на основе магния. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 43–46. <https://doi.org/10.15674/0030-59872013343-46>
8. Головаха, М. Л., Беленічев, І. Ф., Жернова, Г. А., **Чорний, В. М.**, & Яцун, Є. В. (2013). Вплив продуктів біодеградації імплантів зі сплаву на основі магнію на організм лабораторних щурів. *Запорожский медицинский журнал*, (5), 15–18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.5.18769>
9. **Черный, В. Н.** (2013). Перспективы применения биодеградирующих сплавов на основе магния в остеосинтезе. *Запорожский медицинский журнал*, (6), 76–79. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.6.20835>
10. Нерянов, Ю. М., Головаха, М. Л., Беленічев, І. Ф., **Чорний, В. М.**, & Яцун, Є. В. (2013). Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву в експерименті. *Патологія*, (2), 68–71. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2013.2.17795>
11. **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., & Головаха, М. Л. (2014). Исторические аспекты применения биодеградирующих сплавов на основе магния для остеосинтеза (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 105–109. <https://doi.org/10.15674/0030-598720141105-109>
12. Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., Жерновая, Г. А., **Черный, В. Н.**, & Яцун, Е. В. (2014). Экспериментальная оценка общетоксического действия имплантатов из сплава на основе магния. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 10–15. <https://doi.org/10.15674/0030-59872014310-15>
13. **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Головаха, М. Л., & Шаломеев, В. А. (2016). Новый растворимый сплав на основе магния для применения в травматологии. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (4), 26–33. <https://doi.org/10.15674/0030-59872016426-33>
14. **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Полищук, Н. Н., Камышний, А. М., &

Головаха, М. Л. (2018). Антибактериальные свойства модифицированного магниевого сплава *in vitro*. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 47–52. <https://doi.org/10.15674/0030-59872018147-52>

15. **Chorny, V. M.**, Polishchuck, N. M., Kamyshnyi, O. M., & Holovakha, M. L. (2018). Результати вивчення *in vitro* антибактеріальної активності модифікованого магнієвого сплаву щодо тест-штамів *E. coli* та *P. aeruginosa*. *Патологія*, (3), 337–340. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151854>

16. **Чорний, В. М.** (2019). Антибактеріальні властивості модифікованого магнієвого сплаву по відношенню до клінічних штамів неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *in vitro*. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 60–63. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019360-63>

17. Шаломеев, В., Айкин, М., **Черный, В.**, & Наумик, В. (2019). Разработка и исследование нового биорастворимого литейного сплава системы Mg–Zr–Nd для остеосинтеза. *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*, 1 (12), 40–48. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2019.157495>

18. **Chorny, V. M.** (2020). Antibacterial properties of a modified magnesium alloy *in vitro* with clinical strains of non-fermentative gram-negative microorganisms. *Запорожский медицинский журнал*, 1, 103–106. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194637>

19. **Чорний, В. М.**, Поліщук, Н. М., & Кирик, Д. Л. (2020). Чутливість резистентних до антибіотиків клінічних штамів стафілококів і ентерококів до продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 68–74. <https://doi.org/10.15674/0030-59872020268-74>

20. **Чорний, В. М.**, Головаха, М. Л., Яцун, Є. В. (2020). Клінічний приклад використання біорезорбційного малеолярного гвинта для остеосинтезу внутрішньої кісточки. *Запорожский медицинский журнал*,

22(5), 727–731. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5xxxxx>

21. Богуслаєв, В. О., Беліков, С. Б., Колесник, Ю. М., Великий, В. І., **Чорний, В. М.**, Внуков, Ю. М., Цивірко, Е. І., & Шаломєєв, В. А. (2012). Україна. *Біодеградуєчий ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу*. Патент України на корисну модель № 66702.

22. Головаха, М. Л., Яцун, Є. В., **Чорний, В. М.**, & Шишка, І. В., (2013). *Малеолярний гвинт*. Патент на корисну модель № 83676.

23. Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Лукінов, В. В., Ключихін, В. В., & Зеленюк, О. М. (2019). *Ливарний сплав на основі магнію з підвищеними властивостями*. Патент України на корисну модель № 133878.

24. Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Ключихін В. В., Силенко, С. А., Зеленюк, О. М., & Лук'яненко, О. С. (2020). *Ливарний сплав на основі магнію з покращеною пластичністю*. Патент України на корисну модель № 141769.

25. Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Табунщик, Г. В., Ключихін, В. В., & Зеленюк, О. М. (2020). *Ливарний магнієвий сплав підвищеної міцності*. Патент України на корисну модель № 142203.

26. Богуслаєв, В. О., Беліков, С. Б., Колесник, Ю. М., Цивірко, Е. І., **Чорний, В. М.**, Головаха, М. Л., Яцун, Є. В. (2020). *Сплави на основі магнію для імплантів при остеосинтезі*. Запоріжжя: АТ «МоторСіч».

27. Golovakha, M., **Chorniy, V.**, & Yatsun, E. (2012). Experimental research of magnesium alloys resorption of in vitro. *Abstracts of the 15 th ESSKA Congress* (May 2-5, pp. 354). Geneva, Switzerland.

28. Тертышный, С. И., Дикий, К. Л., Головаха, М. Л., **Черный, В. Н.** & Яцун, Е. В. (2012). Морфогенез репаративной регенерации костной ткани в условиях применения магний-резорбируемых имплантов. *Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти травматології та ортопедії»* (24-25 травня, pp. 28–30). Донецьк.

29. **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., & Головаха, М. Л. (2013). Влияние

імплантатов из сплава на основе магния на костную ткань и организм лабораторных животных. *Збірник наукових праць XVI з'їзду ортопедів-травматологів України* (3-5 жовтня, pp. 552–554). Харків.

30. Богуслаєв, В. О., Цивірко, Е. І., Шаломєєв, В. А., & **Чорний, В. М.** (2016). Новий біодеградуєчий ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування»* (8-9 вересня, pp. 11–12). Запоріжжя.

31. **Чорний, В. М.,** & Яцун, Є. В. (2019). Механічні властивості імплантів на основі сплавів магнію для остеосинтеза. *Збірник матеріалів XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України* (9-11 жовтня, pp. 192). Івано-Франківськ.

32. Головаха, М. Л., **Чорний, В. М.,** & Яцун, Є. В. (2020). Ливарні біодеградуєчі сплави на основі магнію для імплантів при остеосинтезі. *Матеріали 3-го з'їзду ГО «Всеукраїнська асоціація травматології та остеосинтезу»* (12-13 березня, pp. 27–28). Київ.

## SUMMARY

*Chorny V.M.* Osteosynthesis with magnesium-based alloy implants. - Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences on a specialty 14.01.21 "Traumatology and orthopedics" (222 - medicine). – Zaporizhzhia State Medical University of the Healthcare Ministry of Ukraine; Zaporizhzhia; SI «Sytenko Institute of Spine and Joints Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, 2020.

Since the beginning of the 20th century, metal biomaterials have been used in orthopedics and traumatology in the osteosynthesis of skeletal segments which carrying a high load. The metal implants used today are made of stainless steel, cobalt-chromium and titanium alloys.

The development of surgical technologies in traumatology and orthopedics over the past decades raises many questions about the materials from which fixators are made for osteosynthesis of bones. In this regard, the attention of researchers and clinicians has attracted to the investigation of the possibility of creating implants that can be resorbed and replaced with bone tissue in the human organism. The use of bioresorption implants eliminates the need of additional operation to remove them. It also eliminates complications that are associated with the long-term presence of the implant in the bone. When choosing a material, it is important that its corrosion products could be metabolized in the organism, bioabsorbed and be not toxic.

The object of scientific research was investigation of chemical and biomechanical properties of magnesium alloys due to the terms of their resorption in physiological solutions; the effect of magnesium alloys and their corrosion products to the organism; bone regeneration under the conditions of using implants based on magnesium alloys; possibilities of clinical application for osteosynthesis.

At the first stage, an analysis of the scientific literature was conducted. On this basis magnesium alloys with bioresorption capabilities were selected. These

alloys are included in the State Standard of Ukraine and are produced at the national factories.

Basic industrial alloys ML5 and ML10 (GOST 2856-79, table 2.4) produced by JSC "MOTOR SICH" were used for research. They were smelted in the IPM-500 crucible induction furnace with a nominal capacity of 0,5 t, capacity of 140 kW and productivity of 230 kg/h, and in a gas distribution furnace with a nominal capacity of 150 kg.

Magnesium alloys were ligated with elements of Ag, Nd, Zr and Zn in the amount of 0.05...0.1 % each, which increased their strength in 1.8–2 times after three months of exposure into the gelofusine. The best results were provided by alloying ML10 alloy with silver 0.05...0.1 %, which allowed to increase the modulus of elasticity from 110 MPa to 180 MPa (39 %) and slow down its resorption by 16 %.

The obtained new bioresorption alloy called MS-10 is certified, checked by the Ministry of Economic Development of Ukraine and entered into the database "Technical conditions of Ukraine" for use in medical practice.

The experimental study on animals was provided to determine the toxicological effects of magnesium alloy resorption products to the body. White male rats weighing 220–270 g ( $n = 20$ ) were used in the study. The animals of the experimental group ( $n = 14$ ) were implanted with a modified magnesium alloy fixator into the thigh muscles.

In control group were white male rats weighing 230–250 g ( $n = 6$ ), which were not operated (intact group). All manipulations were performed in accordance with the "Regulations on the use of animals in biomedical experiments". Subsequently, rats of both groups were kept in standard vivarium conditions.

Changes in animal behavior after implantation of magnesium alloys were studied to assess the overall the toxic effect of implants. Biochemical changes of metabolic parameters of experimental animals and the toxic effects of biodegradation products of the alloy were described during the study.

Gradual (during seven months) metabolism of metal fixators from the

bioresorptive magnesium alloy MS-10 by the body of white male rats showed no differences in stable metabolites of nitric oxide between the experimental animals and the comparison group from the 1-st within 6 months after implantation. The most significant increase was observed on the 2-nd, 14-th day and 1 month after surgery, by 63 %, 52 % and 61 %, respectively, indicating the absence of oxidative stress.

The study of toxic effects of the MS-10 alloy bioresorption products in an experiment on laboratory rats proved the absence of behavioral changes and adverse effects on the general condition of the animals (no pathological changes of eyes, fur, mucous membranes, changes in body mass), they had high motor activity, there were no neurological deficits and emotional abnormalities.

Experimental biochemical study showed a significant increase of all fractions of medium-molecular peptides in the plasma of the white rats after implantation with a fixator made of a new magnesium alloy MS-10 into the femur bone. The fraction of peptides with a maximum absorption at 254 nm in the experimental group increased in 1,19 times; at 272 nm – 1,3 times, and at 280 nm – 1,27 times. It showed a reactive state of the immune system of animals with a small release of biologically active substances into the blood and indicated the absence of endogenous intoxication, in which these indicators increase tenfold. It means that bioresorption products of the modified magnesium alloy MS-10 do not cause toxic effects on body tissues and do not enhance cell destruction.

In order to clarify the bioresorption effect of magnesium alloy on the process of osteoregeneration at fracture in the experiment used rabbits. The study was performed on 12 adult rabbits. Surgical interventions were performed in the operating room of the regional veterinary clinic. Fractures of the upper third of both femurs were simulated. Intramedullary osteosynthesis was performed with fixators made of MS-10 alloy in the study group. In the control group of animals, osteosynthesis was performed with stainless steel rods - 12X18M10T. The control was performed with the X-ray examination.

As a result of experimental morphological research it was proved that

implants made of MS-10 alloy did not disrupt the processes of bone regeneration, did not inhibit the processes of vascularization and angiogenesis, did not affect the proliferative activity of cells involved in the formation of the bone tissue of the laboratory rabbits, in contradistinction to fixators which are made of stainless steel.

The study of the bactericidal activity of the magnesium alloy was performed on the basis of the microbiological laboratory of the Training Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University.

Reference test strains of *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (*American Type Culture Collection*), obtained in the bacteriological laboratory of the Department of Biological Factors Research of the State Institution "Zaporizhzhia Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine". Clinical strains of microorganisms used in the studies were obtained during bacteriological examination of biomaterial from patients who were treated in the surgical departments or in the intensive care unit of "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital". 68 clinical strains belonging to different groups of microorganisms were selected for research.

Magnesium alloy MS-10 in a liquid medium has a high bactericidal activity due to the formation of the biodegradation products of the metal as a result of the electrochemical reaction and the changes of the pH to the alkaline side - from 7,4 to 9,6. Experimental studies have shown that a number of microorganisms: 1) gram-negative microorganisms of the family *Enterobacteriaceae* highly sensitive to the extract of magnesium alloy MS-10, which is confirmed by the cessation of growth of the test strain of *E. coli* ATCC 25922 during 3 days; 2) inhibiting the growth of the strain *P. aeruginosa* ATCC 27853 during 72 hours; 3) known pathogens of nosocomial surgical infections (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa*) with polyresistance to antibiotics, were not resistant to the biodegradation products of the magnesium alloy - their survival time in the presence of degradation products of the alloy MS-10 did not exceed 72 hours and did not depend on their sensitivity to antibiotics.



During clinical trials, a malleolar screw with a diameter of 3,5 mm with a short thread, which is made of a modified industrial magnesium alloy MS-10, was chosen as an implant. The magnesium alloy and screws were manufactured at the industrial base of JSC “Motor Sich”. The screw has a thread on two thirds of the distal part, the head has conical shape with a difference in diameter of base not more than 1 mm. The thread on two thirds of the distal part allows the compression of the fragments. The proposed size of the screw head and its conical shape allows it to be implanted into the bone tissue almost completely, which reduces the contact of the screw with soft tissues. It will decrease the resorption period of the screw head (Utility model patent № 83676 dated 25.09.2013, Bul.№ 18 Kyiv).

The analysis of the treatment results of 15 patients with fractures of the inner malleoli was included the study. There were 12 men and 3 women in the study group. The average age of patients was 50.7 years. 3 of them had an isolated fracture of the medial malleoli. In 12 patients the lateral malleoli was also broken, in 8 of them there was also damage of tibial syndesmosis. These patients underwent osteosynthesis with an extramedullary plate of the lateral malleoli with fixation of tibial syndesmosis with a locking screw according to a well-known technique.

The results of clinical research of malleolar screw made of MS-10 alloy in osteosynthesis of medial malleoli fracture showed that the bioresorption of the implant is not accompanied by clinical manifestations and complications, and does not affect the timing of soft tissue healing and callus formation in the fracture area.

**Scientific novelty of the obtained research results.** For the first time, experimental data on the dynamics of resorption of magnesium-based alloys ML-5, ML-10 in physiological solutions were obtained, and it was found that within 3 months ML-5 samples lose 43.5 % of their strength, and ML-10 - 46.8 %.

According to the results of the study, the technological development of a new, silver-modified magnesium alloy MS-10 (TY Y 24.4-14307794-270: 2018), which has a longer resorption period (18.3 %) than ML-10.

For the first time, according to the morphological study, it was found that the

biodegradation products of implants from a modified alloy based on magnesium MS-10 do not affect the regeneration of bone tissue of laboratory rabbits.

Biochemical studies have shown that the bioresorption products of the developed alloy MS-10 do not affect the organism of laboratory rats - no signs of intoxication, and do not lead to changes in behavior, do not have a neurotoxic effect.

It was first researched bactericidal effect of bioresorption products of the developed MS-10 alloy on cultures reference test strains of *S. aureus*, *E. coli* and *P. aeruginosa*, clinical strains of the family Enterobacteriaceae, non-fermenting gram-negative microorganisms *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, staphylococci and enterococci.

Experimental clinical trials have shown that the use of maleolar screw from the developed magnesium-based alloy MS-10 does not affect the time of regeneration of the medial bone fractures and does not cause complications of the wound process.

**The practical significance of the results.** Based on the data obtained in the experiment, devices for osteosynthesis were developed: maleolar screws, interference screws and anchor screws. All devices have received the production certificate. Tools for osteosynthesis with implants made of MS-10 alloy have been developed and put into the clinical practice. The indications for the use of structures in clinics have been clarified. Clinical testing of structures made from the developed magnesium-based alloy (MS-10) revealed high efficacy in bone fractures due to positive effects on osteorapartation, lack of toxicological reactions, high biocompatibility. The advantage of the designed structures is their bioresorption with synchronous replacement with bone tissue. A package of documents has been prepared to obtain a decision on the possibility of clinical use of metal structures for osteosynthesis.

**Keywords:** bioresorptive magnesium alloys, osteosynthesis, toxic effect of alloy biodegradation products, bacteriological properties of magnesium alloy.

## ЗМІСТ

<b>Перелік умовних позначень, символів, одиниць вимірювання, скорочень.....</b>	<b>22</b>
<b>Вступ.....</b>	<b>23</b>
<b>Розділ 1 Сплави магнію як імплантати для ортопедії і травматології. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження (огляд літератури).....</b>	<b>37</b>
1.1 Історичні аспекти застосування металів і біорезорбтивних біоматеріалів в ортопедії і травматології .....	37
1.2 Значення магнію для організму .....	50
1.3 Сплави на основі магнію як імплантаційний біорезорбційний матеріал.....	53
1.4 Дослідження сплавів магнію в культурі клітин.....	64
1.5 Дослідження сплавів магнію в експериментах на тваринах .....	68
1.6 Актуальні дискусійні питання .....	74
<b>Розділ 2 Матеріал і методи .....</b>	<b>78</b>
2.1 Дослідження хімічних і біомеханічних властивостей сплавів магнію для імплантатів в остеосинтезі.....	78
2.2 Експериментальне дослідження на тваринах.....	94
2.3 Дослідження бактеріологічних властивостей магнієвих сплавів легованих сріблом.....	104
2.4 Характеристика клінічного матеріалу .....	113
2.5 Статистична обробка цифрових показників .....	123
<b>Розділ 3 Вплив хімічного складу магнієвих сплавів на структуроутворення та механічні властивості імплантатів для остеосинтезу .....</b>	<b>124</b>
3.1 Аналіз механічних властивостей сплавів на основі магнію і вибір критеріїв при виробництві імплантатів для остеосинтезу.....	124
3.2 Обґрунтування вибору легувальних і модифікувальних елементів для магнієвих сплавів .....	126

	20
3.3 Вплив зміненого хімічного складу на структуру і властивості магнієвих сплавів .....	150
3.4 Резюме .....	159
<b>Розділ 4 Експериментальні дослідження метаболізму тварин і регенерації кістки в разі імплантації розробленого магнієвого сплаву МС-10 .....</b>	<b>161</b>
4.1 Особливості поведінки тварин після імплантації магнієвих сплавів .....	161
4.2 Показники метаболізму в дослідних тварин з імплантатами із сплавів магнію .....	171
4.3 Морфологічні особливості реакції кісткової тканини в зоні імплантації магнієвих сплавів .....	176
4.4 Резюме .....	199
<b>Розділ 5 Дослідження бактеріологічних властивостей легованих сріблом магнієвих сплавів .....</b>	<b>203</b>
5.1 Результати ідентифікації клінічних штамів мікроорганізмів, використаних у дослідженнях .....	203
5.1.1 Біохімічні властивості ентеробактерій .....	203
5.1.2 Біохімічні властивості неферментуючих грамнегативних бактерій .....	204
5.1.3 Біохімічні властивості стафілококів .....	205
5.1.4 Біохімічні властивості ентерококів .....	206
5.2 Чутливість до антибактеріальних препаратів клінічних штамів мікроорганізмів .....	207
5.2.1 Антибіотикочутливість клінічних штамів ентеробактерій .....	207
5.2.2 Антибіотикочутливість клінічних штамів <i>A. baumannii</i> та <i>P. aeruginosa</i> .....	208
5.2.3 Чутливість до антибіотиків клінічних штамів стафілококів .....	214
5.2.4 Антибіотикочутливість клінічних штамів ентерококів .....	215
5.3 Бактерицидна активність продуктів біодеградації магнієвого	

сплаву по відношенню до еталонних тест-штамів <i>S.aureus</i> , <i>E.coli</i> та <i>P.aeruginosa</i> .....	217
5.4 Бактерицидна активність продуктів біодеградації магнієвого сплаву по відношенню до клінічних штамів родини <i>Enterobacteriaceae</i> .....	222
5.5 Бактерицидна активність продуктів біодеградації магнієвого сплаву по відношенню до неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів <i>A. baumannii</i> та <i>P. aeruginosa</i> .....	230
5.6 Чутливість стафілококів та ентерококів до продуктів біодеградації магнієвого сплаву .....	240
5.7 Резюме .....	251
<b>Розділ 6 Клінічні дослідження</b> .....	254
6.1. Імпланти для остеосинтезу зі сплаву МС-10 на основі магнію .....	254
6.2 Результати клінічного випробування остеосинтезу внутрішньої кісточки біорезорбційними імплантатами з розробленого магнієвого сплаву .....	256
6.3 Резюме .....	271
<b>Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження</b> .....	272
<b>Висновки</b> .....	285
<b>Список використаних джерел</b> .....	288
<b>Додаток А</b> .....	320
<b>Додаток Б</b> .....	321
<b>Додаток В</b> .....	328

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ  
ВИМІРЮВАННЯ ТА СКОРОЧЕНЬ**

АЗФ – апарат зовнішньої фіксації

АФГ – альдегідфенілгідразон

ВП – тест відкрите поле

ВРА – вертикальна рухова активність тварин

ГРА – горизонтальна рухова активність тварин

КФГ – кетонфенілгідразон

МН/м<sup>2</sup> – міцність розтягування

МСМ – молекули середньої маси

НК – нуклеїнові кислоти

РЗМ – рідкоземельні метали

УТ – ультратермостат

НГС – надп'ятково гомілковий суглоб

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Лікування переломів кісток є актуальною медичною проблемою, яка має важливу соціальну значимість. Серед несприятливих наслідків травм скелета відзначають неврологічні розлади (1,7 %), незрощення фрагментів кісток (21,3 %), остеомієліт (10,8 %), ампутаційні кукси (10,5 %), несправжні суглоби (8,8 %) та інші (8,4 %) [32, 55]. Ускладнення запального характеру після лікування переломів становлять від 3,4 % до 53,1 % [48]. Це обумовлює високу вагу незадовільних результатів лікування і, як наслідок, значний відсоток виходу на інвалідність хворих із травмами скелета.

Якість і швидкість загоєння перелому кістки залежить від ділянки травматичного ушкодження, стабільності фіксації, розмірів міжвідламкової щілини, стану організму та інших факторів [57].

Стабільність фіксації перелому значною мірою обумовлює позитивний кінцевий результат – зрощення відламків. Остеосинтез – це метод хірургічного лікування переломів, який поєднує в собі різноманітні методики та концепції. Але протягом багатьох років іржостійка сталь, кобальт-хром і титанові сплави були основними матеріалами, які використовували для виготовлення імплантатів [23, 30]. Застосування металевих імплантатів для остеосинтезу зробило революцію в лікуванні переломів кісток.

Тим не менш, проблеми, пов'язані з металоконструкціями, залишаються, це: алергія на метал, асептичне запалення та металози. Обмеженням для застосування металевих біоматеріалів є виділення токсичних іонів або частинок металів внаслідок корозії або зношування, які призводять до запального каскаду, що спричинює зниження біосумісності та лізис кісткової тканини [119, 147, 158, 197, 214, 250, 251].

Крім того, модулі пружності цих сплавів не співпадають із показниками кісткової тканини. У результаті ефекту стрес-шилдіingu знижується формування новоутвореної кісткової тканини, підсилюється

негативне ремоделювання, що призводить до порушення стабільності імплантата [195, 209, 218]. Використання фіксаторів із біоінертних металів для остеосинтезу обумовлює виконання повторного хірургічного втручання, спрямованого на видалення імплантата і, найчастіше, є не менш травматичного, ніж сам остеосинтез. Це тягне за собою збільшення загальних термінів стаціонарного лікування і тимчасової непрацездатності хворих. У зв'язку з цим постійно продовжується пошук матеріалів, які могли б розсмоктуватися в ділянці імплантації з синхронним заміщенням кістковою тканиною, що не потребувало б видалення фіксувальних пристроїв.

Одним із таких матеріалів є сплави на основі магнію. Магній і продукти його біорезорбції характеризуються високою біосумісністю. Це привернуло увагу дослідників і клініцистів для застосування сплавів на основі магнію в ортопедії та травматології [22, 92, 163, 188, 196, 234, 249, 270].

Проте основним обмеженням використання магнію та його деяких сплавів є низька стійкість до корозії. Висока швидкість деградації у фізіологічних умовах може призвести до зниження механічної міцності імплантата в кістковій або інших тканинах, у зв'язку з цим, розроблення сплавів на їх основі з керованою біорезорбцією є перспективним напрямом біоматеріалознавства та медицини.

### **Мета дослідження**

Дати науково-теоретичне обґрунтування медичному використанню сплавів на основі магнію, розробити нові біорезорбційні імплантати для остеосинтезу та провести їхнє клінічне випробування.

### **Завдання дослідження:**

1. Провести інформаційно-аналітичне дослідження стану проблеми використання сплавів на основі магнію, які мають біорезорбційні властивості, для остеосинтезу в ортопедії і травматології.



2. Дослідити фізико-хімічні властивості сплавів магнію, легованих різними хімічними елементами, встановити динаміку їхньої біорезорбції в експерименті для обґрунтування розроблення імплантатів для остеосинтезу.

3. Визначити особливості метаболічних показників організму експериментальних тварин в умовах імплантації сплаву на основі магнію.

4. Оцінити токсичність продуктів біорезорбції сплаву на основі магнію для організму експериментальних тварин.

5. Дослідити зміни поведінки тварин після імплантації сплавів магнію.

6. Дослідити вплив сплавів магнію на регенерацію стегнової кістки кролів після остеосинтезу її діафізарного перелому.

7. Вивчити бактеріологічні властивості легованих сріблом магнієвих сплавів.

8. Провести клінічну апробацію фіксувальних пристроїв, виготовлених із використанням розробленого сплаву магнію, та підготувати рекомендації щодо можливості їхнього застосування для остеосинтезу.

*Об'єкт дослідження* – біорезорбційні сплави на основі магнію; вплив сплавів магнію на організм; регенерація кістки в умовах використання для остеосинтезу імплантатів на основі сплавів магнію.

*Предмет дослідження* – фізико-хімічні властивості імплантатів на основі сплавів магнію, біорезорбтивні властивості, особливості регенерації кістки, проліферація клітин регенерату, метаболічні показники організму.

*Методи дослідження:* клінічні – для оцінювання результатів хірургічного лікування пацієнтів із використанням фіксаторів, виготовлених із розробленого магнієвого сплаву; металографічний аналіз (світлова, електронна сканувальна мікроскопія, фрактографічний і фазовий аналіз) – для визначення макро- і мікроструктури досліджуваних сплавів, їхніх структурних складових; механічні – для вивчення міцності, відносного видовження та твердості розроблених сплавів магнію; токсикологічні – для визначення токсичності продуктів біорезорбції сплаву на основі магнію для організму експериментальних тварин; експериментальні дослідження

регенерації кістки у тварин – для обґрунтування можливості використання імплантатів зі сплаву на основі магнію для остеосинтезу переломів кісток; морфологічні – для оцінювання структури новоутвореної кісткової тканини за умов використання фіксувальних пристроїв, виготовлених із магнієвого сплаву, та його біодеградації; біохімічні – для вивчення маркерів інтоксикації в організмі щурів після іплантації зразків із розроблених сплавів магнію; бактеріологічні – для оцінювання впливу легованих сріблом магнієвих сплавів на культури еталонних тест-штамів *S.aureus*, *E.coli* та *P.aeruginosa*, клінічних штамів родини Enterobacteriaceae, неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *A.baumannii* і *P.aeruginosa*, стафілококів та ентерококів, статистичні – для визначення значущості відмінностей, встановлення взаємозв'язку між певними ознаками.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Уперше отримані експериментальні показники динаміки резорбції сплавів на основі магнію МЛ-5, МЛ-10 у фізіологічних розчинах і встановлено, що в строки 3 міс. зразки МЛ-5 втрачають 43,5 % своєї міцності, а МЛ-10 – 46,8 %.

За результатами дослідження виконано технологічну розробку нового, модифікованого сріблом сплаву магнію МС-10 (ТУ У 24.4-14307794-270:2018), який має триваліший період резорбції (на 18,3 %) від МЛ-10.

Уперше за результатами морфологічного дослідження встановлено, що продукти біодеградації імплантатів із модифікованого сплаву на основі магнію МС-10 не впливають на регенерацію кісткової тканини лабораторних кролів.

На підставі біохімічних досліджень визначено, що продукти біорезорбції розробленого сплаву МС-10 не впливають на організм лабораторних щурів (не встановлено ознак інтоксикації), та не призводять до зміни поведінки, тобто не мають нейротоксичного ефекту.

Уперше вивчено бактерицидний вплив продуктів біорезорбції розробленого сплаву МС-10 на культури еталонних тест-штамів *S.aureus*, *E.coli* та *P.aeruginosa*, клінічних штамів родини Enterobacteriaceae, неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *A.baumannii* і *P.aeruginosa*, стафілококів та ентерококів.

У результаті клінічної апробації доведено, що використання малеолярного гвинта з розробленого сплаву на основі магнію МС-10 не впливає на термін зрощення переломів медіальної кісточки та не викликає ускладнень ранового процесу.

### **Практичне значення отриманих результатів**

На підставі результатів експериментів розроблено пристрої для остеосинтезу: малеолярні, інтерферентні й анкерні гвинти. Усі пристрої отримали сертифікат на виробництво.

Розроблено інструментарій для виконання остеосинтезу імплантатами зі сплаву МС-10. Уточнені показання до використання конструкцій у клініках.

Клінічна апробація конструкцій, виготовлених із розробленого сплаву на основі магнію (МС-10) виявила високу ефективність в разі переломів кістки за рахунок позитивного впливу на остеорепарацію, відсутності токсикологічних реакцій, високої біосумісності. Перевагою розроблених конструкцій є їхня біорезорбція з синхронним заміщенням кістковою тканиною.

Підготовлено пакет документів для отримання рішення про можливість клінічно використання металевих конструкцій для остеосинтезу.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику у відділеннях травматології та ортопедії ТОВ «Клініка Мотор-Січ», КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету МОЗ України («Дослідження впливу сплавів магнію на регенерацію кісткової тканини та розробка пристроїв для остеосинтезу», шифр теми ІН 14.01.21.11, держреєстрація № 0111U0055856. Автор самостійно виконав інформаційно-патентний пошук, обґрунтував лігатурні модифікації магнієвого сплаву МЛ-10 з метою поліпшення його біорезорбційних властивостей, провів вивчення токсичної дії продуктів резорбції, проаналізував результати експериментальних досліджень на тваринах і запропонував імплантати для остеосинтезу переломів. «Розробка нових методів діагностики та лікування хворих з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату», шифр теми ІН 14.01.21/НДР, держреєстрація №0118U004258. Особистий внесок здобувача полягає в розробці методики остеосинтезу кісточок біорезорбційними імплантатами зі сплаву МЛ-10 та проведенні клінічної апробації).

### **Особистий внесок здобувача**

Наведені в роботі матеріали наукових досліджень є особистим внеском автора в проблему розроблення та використання магнієвих сплавів в ортопедії та травматології. Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук, розроблено дизайн, обґрунтовано мету та завдання дослідження. Йому належить ідея легування сплаву сріблом. Автор брав участь у вивченні бактеріологічних властивостей сплаву МС-10. Дисертант виконав експериментальні дослідження на кролях і взяв участь в аналізі результатів щодо регенерації кістки в умовах імплантації магнієвих сплавів. Ним відібрано пацієнтів і взято участь в їхньому хірургічному лікуванні. Інтерпретація й аналіз результатів експериментально-клінічних досліджень проведені автором.

Фізико-хімічні дослідження та вивчення строків резорбції магнієвих сплавів проведено на базі кафедри ливарного виробництва Запорізького національного технічного університету за консультативної допомоги професора кафедри д. т. н. Шаломєєва В.А.

Експериментальні дослідження виконані в Запорізькому державному медичному університеті: токсикологічні – на кафедрі патологічної фізіології за консультативної допомоги професора д. мед. н. Беленічіва І. Ф. та асистента кафедри к. мед. н. Жернова Г. О.; морфологічні щодо вивчення реакції стегнової кістки кролів на введення в інтрамедулярний канал фіксатора, виготовленого з розробленого сплаву магнію МС-10 – на кафедрі патологічної анатомії за консультативної допомоги д. мед. н. професора Тертишного С.І., бактеріологічні – на базі кафедри мікробіології за консультативної допомоги доцента кафедри к. мед. н. Поліщук Н. М. Клінічну апробацію імплантатів з біорезорбційного сплаву МС-10 дисертантом проведено на базі кафедри травматології та ортопедії Запорізького державного медичного університету в Міській лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги.

Участь співавторів відображено в спільних публікаціях:

– Чемирис, А. И., Цивирко, Э. И., **Черный, В. Н.**, Шаломеев, В. А., & Яцун, Е. В. (2011). Биорезорбтивные свойства сплавов магния. *Травма*, 12(3), 144–146. <http://www.mif-ua.com/archive/article/23312> (Автором особисто проведено частину досліджень, проаналізовано й узагальнено його результати, сформульовано висновки);

– Тертишний, С. І., Дикий, К. Л., Головаха, М. Л., **Чорний, В. Н.**, & Яцун, Є. В. (2012). Морфогенез репаративної регенерації кісткової тканини в умовах застосування магній-резорбуючих імплантів. *Патологія*, 1, 85–88. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2012.1.15861> (Особистий внесок автора полягає у проведенні частини досліджень, аналізі й узагальненні результатів, формулюванні висновків);

– **Чорний, В. М.**, Яцун, Є. В., & Головаха, М. Л. (2012). Особливості

регенерації кісткової тканини при остеосинтезі імплантатами зі сплавів на основі магнію у експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2, 333–336 (Особистий внесок автора полягає у виконанні досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів);

– Головаха, М. Л., Беленічев, І. Ф., **Чорний, В. М.**, & Яцун, С. В. (2013). Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації оригінального магнієвого сплаву в експерименті на щурах. *Проблеми військової охорони здоров'я*, (3), 152–158 (Автором взято участь у проведенні досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів, формулюванні висновків);

– Головаха, М. Л., Яцун, С. В., & **Чорний, В. М.** (2013). Історичні аспекти застосування біодеградуєчих сплавів на основі магнію в остеосинтезі (огляд літератури). *Військова медицина України*, 13(1), 28–33 (Автором проаналізовано наукову інформацію та запропоновано напрямок подальшого вивчення проблеми);

– Головаха, М. Л., **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Тертышный, С. И., & Дикий, К. Л. (2013). Регенерация костной ткани при остеосинтезе имплантатами из сплавов на основе магния в эксперименте. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 45–50. <https://doi.org/10.15674/0030-59872013245-50> (Автором проведені хірургічні втручання на тваринах, вилучено матеріал, підготовано, вивчено та проаналізовано гістологічні препарати);

– Головаха, М. Л., Беленічев, І. Ф., **Черный, В. Н.**, & Яцун, Е. В. (2013). Особенности метаболизма лабораторных крыс при биодеградации имплантата из сплава на основе магния. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 43–46. <https://doi.org/10.15674/0030-59872013343-46> (Автором особисто проведено частину досліджень, проаналізовано й узагальнено його результати, сформульовано висновки);

– Головаха, М. Л., Беленічев, І. Ф., Жернова, Г. А., **Чорний, В. М.**, & Яцун, С. В. (2013). Вплив продуктів біодеградації імплантів зі сплаву на основі магнію на організм лабораторних щурів. *Запорожский медицинский*

*журнал*, (5), 15–18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.5.18769> (Автором запропоновано концепцію дослідження, підготовано субстрати сплаву до посівів, проаналізовано результати);

– **Черный, В. Н.** (2013). Перспективы применения биodeградирующих сплавов на основе магния в остеосинтезе. *Запорожский медицинский журнал*, (6), 76–79. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.6.20835>;

– Нерянов, Ю. М., Головаха, М. Л., Беленічев, І. Ф., **Чорний, В. М.**, & Яцун, Є. В. (2013). Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву в експерименті. *Патологія*, (2), 68–71. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2013.2.17795> (Автором особисто проведено частину досліджень, проаналізовано й узагальнено результати, сформульовано висновки);

– **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., & Головаха, М. Л. (2014). Исторические аспекты применения биodeградирующих сплавов на основе магния для остеосинтеза (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 105–109. <https://doi.org/10.15674/0030-598720141105-109> (Автором проаналізовано наукову літературу та сплановано подальші дослідження);

– Головаха, М. Л., Беленічев, І. Ф., Жерновая, Г. А., **Черный, В. Н.**, & Яцун, Е. В. (2014). Экспериментальная оценка общетоксического действия имплантатов из сплава на основе магния. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 10–15. <https://doi.org/10.15674/0030-59872014310-15> (Автором взяв участь у проведенні досліджень, проаналізував й узагальнив його результати);

– **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Головаха, М. Л., & Шаломеев, В. А. (2016). Новый растворимый сплав на основе магния для применения в травматологии. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (4), 26–33. <https://doi.org/10.15674/0030-59872016426-33> (Автором на підставі експериментальних досліджень обґрунтовано та запропоновано хімічний склад сплаву МС-10);

– **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Полищук, Н. Н., Камышний, А. М., & Головаха, М. Л. (2018). Антибактериальные свойства модифицированного магниевого сплава *in vitro*. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 47–52. <https://doi.org/10.15674/0030-59872018147-52> (Особистий внесок автора полягає у проведенні частини досліджень, аналізі й узагальненні результатів, формулюванні висновків);

– **Chorny, V. M.**, Polishchuck, N. M., Kamyshnyi, O. M., & Holovakha, M. L. (2018). Результати вивчення *in vitro* антибактеріальної активності модифікованого магнієвого сплаву щодо тест-штамів *E. coli* та *P. aeruginosa*. *Патологія*, (3), 337–340. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151854> (Автором особисто підготовлено штами до експерименту, виконано статистичну обробку результатів, обґрунтовано висновки);

– **Чорний, В. М.** (2019). Антибактеріальні властивості модифікованого магнієвого сплаву по відношенню до кпінічних штамів неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *in vitro*. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 60–63. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019360-63>;

– Шаломеев, В., Айкин, М., **Черный, В.**, & Наумик, В. (2019). Разработка и исследование нового биорастворимого литейного сплава системы Mg–Zr–Nd для остеосинтеза. *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*, 1 (12), 40–48. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2019.157495> (Автором особисто запропоновано легування магнієвих сплавів сріблом і вивчено періоди резорбції в фізіологічних розчинах);

– **Chorny, V. M.** (2020). Antibacterial properties of a modified magnesium alloy *in vitro* with clinical strains of non-fermentative gram-negative microorganisms. *Запорожский медицинский журнал*, 1, 103–106. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194637>;

– **Чорний, В. М.**, Поліщук, Н. М., & Кирик, Д. Л. (2020). Чутливість резистентних до антибіотиків клінічних штамів стафілококів і ентерококів до продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 68–74. <https://doi.org/10.15674/0030->



59872020268-74 (Автором особисто підготовлено штами до експерименту, виконано статистичну обробку результатів, обґрунтовано висновки);

– **Чорний, В. М.**, Головаха, М. Л., Яцун, Є. В. (2020). Клінічний приклад використання біорезорбційного малеолярного гвинта для остеосинтезу внутрішньої кісточки. *Запорозький медичинський журнал*, 22(5), 727–731. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5xxxxx> (Особистий внесок автора полягає у виконанні хірургічних втручань, аналізі клінічного матеріалу та результатів лікування);

– Богуслаєв, В. О., Беліков, С. Б., Колесник, Ю. М., Великий, В. І., **Чорний, В. М.**, Внуков, Ю. М., Цивірко, Е. І., & Шаломєєв, В. А. (2012). Україна. *Біодеградуєчий ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу*. Патент України на корисну модель № 66702 (Особистий внесок полягає у проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів);

– Головаха, М. Л., Яцун, Є. В., **Чорний, В. М.**, & Шишка, І. В., (2013). *Малеолярний гвинт*. Патент на корисну модель № 83676 (Автором взято участь у розробленні та впровадженні запропонованого пристрою в клінічну практику, проаналізовано результати лікування пацієнтів);

– Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Лукінов, В. В., Клочихін, В. В., & Зеленюк, О. М. (2019). *Ливарний сплав на основі магнію з підвищеними властивостями*. Патент України на корисну модель № 133878 (Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів);

– Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Клочихін В. В., Силенко, С. А., Зеленюк, О. М., & Лук'яненко, О. С. (2020). *Ливарний сплав на основі магнію з покращеною пластичністю*. Патент України на корисну модель № 141769 (Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів);

– Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Табунщик, Г. В.,

Клочихін, В. В., & Зеленюк, О. М. (2020). *Ливарний магнієвий сплав підвищеної міцності*. Патент України на корисну модель № 142203 (Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів);

– Богуслаєв, В. О., Беліков, С. Б., Колесник, Ю. М., Цивірко, Е. І., **Чорний, В. М.**, Головаха, М. Л., Яцун, Є. В. (2020). *Сплави на основі магнію для імплантатів при остеосинтезі*. Запоріжжя: АТ «МоторСіч» (Автором запропоновано концепцію дослідження, взято участь у вивченні механічних властивостей сплаву, ним проведені хірургічні втручання на тваринах та проаналізовані отримані результати, виконані хірургічні втручання в пацієнтів);

– Golovakha, M., **Chorniy, V.**, & Yatsun, E. (2012). Experimental research of magnesium alloys resorption of in vitro. *Abstracts of the 15 th ESSKA Congress* (May 2-5, pp. 354). Geneva, Switzerland. (Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів);

– Тертышный, С. И., Дикий, К. Л., Головаха, М. Л., **Черный, В. Н.** & Яцун, Е. В. (2012). Морфогенез репаративной регенерации костной ткани в условиях применения магний-резорбируемых имплантов. *Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти травматології та ортопедії»* (24-25 травня, pp. 28–30). Донецьк. (Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів);

– **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., & Головаха, М. Л. (2013). Влияние имплантатов из сплава на основе магния на костную ткань и организм лабораторных животных. *Збірник наукових праць XVI з'їзду ортопедів-травматологів України* (3-5 жовтня, pp. 552–554). Харків. (Автором вивчені гістологічні препарати та оцінено вплив магнієвого сплаву на процес репарації кістки);

– Богуслаєв, В. О., Цивірко, Е. І., Шаломєєв, В. А., & **Чорний, В. М.** (2016). Новий біодеградуєчий ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування»* (8-9 вересня, рр. 11–12). Запоріжжя. (Особистий внесок автора полягає в обстеженні хворих, виконанні хірургічних втручань, наданні та аналізі клінічного матеріалу дослідження);

– **Чорний, В. М.,** & Яцун, Є. В. (2019). Механічні властивості імплантів на основі сплавів магнію для остеосинтеза. *Збірник матеріалів XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України* (9-11 жовтня, рр. 192). Івано-Франківськ. (Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів);

– Головаха, М. Л., **Чорний, В. М.,** & Яцун, Є. В. (2020). Ливарні біодеградуєчі сплави на основі магнію для імплантів при остеосинтезі. *Матеріали 3-го з'їзду ГО «Всеукраїнська асоціація травматології та остеосинтезу»* (12-13 березня, рр. 27–28). Київ. (Особистий внесок автора полягає в обстеженні хворих, виконанні хірургічних втручань, наданні та аналізі клінічного матеріалу дослідження).

### **Апробація матеріалів дисертації**

Результати досліджень оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти травматології та ортопедії» (Донецьк, 2012); ESSKA Congress (Женева, Швейцарія, 2012); XVI (Харків, 2013) та XVIII (Івано-Франківськ, 2019) з'їздах ортопедів-травматологів України; II Українському науковому симпозиумі біомеханіки опорно-рухової системи «Актуальні питання сучасної ортопедії та травматології» (Дніпропетровськ, 2015), науково-практичній конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та

ендопротезування» (Запоріжжя, 2016), третьому з'їзді ГО «Всеукраїнська асоціація травматології та остеосинтезу» (Київ, 2020).

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертація викладена українською мовою на 331 сторінці друкованого тексту. Робота складається з анотації, вступу, аналізу стану проблеми за даними літератури, розділу «Матеріал і методи», результатів експериментальних та клінічних досліджень, висновків, списку використаної літератури та додатків. Робота ілюстрована 52 таблицями та 78 рисунками. Список літератури складається зі 275 джерел, із них 109 – кирилицею.

# РОЗДІЛ 1

## СПЛАВИ МАГНІЮ ЯК ІМПЛАНТАТИ ДЛЯ ОРТОПЕДІЇ І ТРАВМАТОЛОГІЇ. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ (огляд літератури)

### 1.1 Історичні аспекти застосування металів і біорезорбтивних біоматеріалів в ортопедії і травматології

В травматології та ортопедії розуміння остеосинтезу об'єднує в собі вивчення фізичних та фізіологічних властивостей апарату опори людини та конфігурацію і матеріалознавство імплантатів. Головними напрямками розвитку остеосинтезу є мінімізація оперативних втручань, малоінвазивність, зменшення крововтрати та тривалості операцій.

Металеві біоматеріали знайшли застосування в ортопедії і травматології з початку ХХ сторіччя в сегментах скелета, що несуть підвищене навантаження. Серед матеріалів, які використовують сьогодні, іржостійка сталь, кобальт-хромові сплави, титан і його сплави. Застосування металевих імплантатів в медицині почалось з виготовлення сталевих конструкцій, покритих золотом. До початку 30-х років ХХ століття вуглецева сталь, покрита нікелем, сріблом, золотом, платиною, вважалася найбільш придатним матеріалом для виготовлення металевих імплантатів, незважаючи на високу вартість, складність технології виробництва, недостатні механічні та антикорозійні властивості.

У 30-х роках було створено нові сплави, багато з яких до теперішнього часу використовуються для виготовлення металевих імплантатів різного призначення, серед яких найбільш поширеною була нержавіюча сталь Х18Н9Т. Доступність технології виробництва та обробки сприяли її широкому застосуванню в медицині [26]. Однак, використання цієї сталі має суттєві недоліки, зокрема, металоз, який після установки металевих фіксаторів зі сталі Х18Н9Т досягає 25,0–52,2 %, а корозія фіксаторів -

(точкова і щілинна) досягає 18–21 % [30]. При корозії металевих фіксаторів в оточуючих тканинах зростає концентрація заліза, хрому, нікелю й титану. Тривала присутність в організмі людини імплантатів з цієї сталі призводить до накопичення токсичних елементів, наприклад нікелю, алюмінію та хрому [31].

У 50-х роках минулого століття були застосовані вперше імплантати, виготовлені з титану [32, 35]. Імплантати з титану мають ряд позитивних якостей: високу біологічну інертність, корозійну стійкість і високі механічні властивості. Титан має значну корозійну стійкість, але руйнується в розчині перекису водню і в спирті, в тому числі спиртової настоянки йоду. Для підвищення механічної міцності і збільшення корозійної стійкості титану використовується його легування різними металами (Zr, Hf, Ta, V, Nb). Однак, високолеговані титанові сплави за показниками біосумісності, значно гірше технічно чистого титану. При їх використанні відзначалися прояви алергічних і місцево дратівливих реакцій організму. Крім цього, легуючі елементи створювали несприятливі електрохімічні реакції в організмі та впливали на біосумісність з оточуючими тканинами [49]. При цьому, біосумісність імплантатів з титанових сплавів досягається за рахунок застосування біосумісних покриттів. Таким чином, застосування дорогих титанових сплавів, а також нанесення на поверхню виробів покриттів значно підвищувало собівартість виготовлення імплантату.

В останні роки все більше спостережень присвячується проблемі алергічної реакції організму на металеві імплантати, яка проявляється у вигляді асептичного запалення. Встановлено, що найчастіше воно виникає на легуючі компоненти титану і нержавіючої сталі [6]. Більш виражені алергічні реакції при корозії металевих імплантатів, коли її продукти в формі іонів проникають в навколишні тканини, що призводить до екземи, нейродермітів, епідермісів та інше.

Метали мають необхідні властивості міцності для фіксації перелому або заміщення сегмента кістки, але більшість із них – це токсичні матеріали

або такі, що біологічно не абсорбуються. Нині існують основні проблеми, пов'язані з використанням таких імплантатів. Перш за все, механічні властивості металевих імплантатів відрізняються від прилеглої кісткової тканини. Зокрема, модуль пружності іржостійкої сталі та кобальт-хромових сплавів у десять разів більші порівняно з кісткою, а титанового сплаву, наприклад Ti-6Al-4V, – у п'ять разів [36, 194, 201].

Механічна невідповідність між кісткою та різними металевими імплантатами призводить до розвитку ефекту «stress shielding». Кісткова тканина постійно піддається ремоделюванню у відповідь на навантаження, які змінюються внаслідок звичайної повсякденної діяльності людини. Явище «stress shielding» пов'язане з тим, що імплантат несе підвищене навантаження, а прилегла кісткова тканина – знижене, що в підсумку призводить до формування осередків резорбції, зносу та корозії матеріалу [195, 200]. Як наслідок, виникає остеопороз, остеолізис, що супроводжується нестабільністю фіксації імплантата.

Крім того, встановлено, що внутрішнє середовище організму певною мірою постійно впливає на стан металевих імплантатів, а тканини навколо нього реагують на наявність стороннього тіла [35, 64].

Електрохімічні процеси в металевих імплантатах обумовлені їхньою структурною та хімічною неомогенністю. Зокрема, мікроструктура іржостійкої сталі представлена по-різному орієнтованими зернами. Крім основних (залізо і вуглець), сталь ХІ8Н9Т містить легувальні елементи (хром, нікель, титан) і 8–9 домішок.

Викид зі сплавів токсичних іонів призводить до розвитку локального запального процесу та порушує імунітет, що знижує біосумісність імплантата, може викликати бактеріальне обсіменіння і його відторгнення [136, 176].

Іони металів індукують продукування клітинами кісткової та м'яких тканин прозапальних цитокінів, які спричинюють резорбцію кістки, що, знову ж таки, проявляється нестабільністю імплантата [197].

Серед металевих імплантатів титан і деякі титанові сплави найбільше відповідають вимогам сучасної медицини [89, 162, 180]. Ці матеріали характеризуються низькою корозією, високою біосумісністю, практично відсутньою токсичністю, мають низькі коефіцієнти термічного лінійного розширення і теплопровідності, невелику питому вагу, немагнітні [89, 122, 150]. Титан і його сплави характеризуються остеоінтегративністю [35].

Проте разом із позитивними якостями, у разі використання титанових імплантатів для лікування переломів фіксують випадки імунно-запальної реакції в прилеглих м'яких тканинах [114, 166, 227], формуються лімфолейкоцитарні інфільтрати, а частки титану виявляють в цитоплазмі макрофагів, які стимулюють експресію прозапальних цитокінів. До того ж, продукти окислення титану, особливо діоксид титану, можуть спричинювати підвищення апоптозу клітин, що доведено в експериментах *in vivo* [238] та *in vitro* [201]. Є дані про цитотоксичну дію мікрочастинок титану на стовбурові клітини кісткового мозку, прилеглі до титанового імплантата [190]. Фагоцитоз часток цими клітинами супроводжується підвищеною експресією білка p53, маркера апоптозу. Також частинки титану стимулюють резорбцію кістки, індукуючи диференціацію й активність остеобластів [119].

Крім того, застосування під час лікування переломів довгих кісток металевих апаратів зовнішньої фіксації (АЗФ), кріпильних елементів у вигляді гвинтів, спиць і стрижнів вимагає повторного хірургічного втручання для їхнього видалення після одужання пацієнта. Операції з видалення імплантата збільшують фінансові витрати охорони здоров'я і є болісним процесом для пацієнта. Необхідно відзначити обмежене застосування металофіксаторів у дітей і підлітків.

У зв'язку з цим увагу дослідників і клініцистів було звернуто на створення імплантатів, здатних розсмоктуватися та замінюватися кістковою тканиною [140, 265], тоді ніяких додаткових операцій з видалення фіксаторів проводити не потрібно. Це також усуває ускладнення, пов'язані з тривалою наявністю імплантата в кістці. Під час вибору матеріалу важливо, щоб під час



їхньої резорбції продукти корозії метаболізувались в організмі, біоабсорбувались і не були токсичними для організму [262].

Полімери і кальцій-фосфатні кераміки були першими матеріалами, які використовували для імплантації як біорозчинні або біорезорбтивні [137, 153]. Полімерні матеріали використовують в тканинній інженерії кісткової та інших тканин, оскільки вони мають багато привабливих властивостей, таких як невелика вага, біосумісність і біологічна активність [69, 82].

Полімери, що біорозкладаються, містять зв'язки в своїх полімерних ланцюгах, які гідролізуються, (це – аміди, складнієфіри, сечовина, уретани). Проте найбільший інтерес становлять собою алифатичні полімери (зі складно-ефірними групами) – полілактони, які легко розкладаються і мають модифіковані фізичні, біологічні та хімічні властивості.

До основних синтетичних полілактонів, які застосовують в медицині, належать полігліколева та полімолочна (полілактид) кислоти, полі-ε-капролактон, полі-(1,4-діоксан-2,3-діон) (поліетиленоксалат), полі-(1,3-діоксан-2-он) (політриметиленкарбонат), поліпарадіоксанон, полігідроксибутират тощо [8, 35, 203, 265, 266].

Здатність полілактонів до розкладання біологічним шляхом залежить від їхньої будови, молекулярної ваги та ступеня кристалічності. Для одного і того самого за складом сополімеру швидкість біорозкладу тим менша, чим більша кристалічність і молекулярна вага.

Безпека полілактонів (зокрема, полілактиду, полімолочної кислоти) доведена численними токсикологічними дослідженнями, вивченням біосумісності в умовах культивування клітин, а також в експериментах на різних видах тварин [126, 131, 203, 234, 238].

В експериментальних умовах виявлено позитивні якості цих матеріалів – біосумісність із кістковою тканиною, остеоінтегративний потенціал і відсутність токсичної дії на організм [69]. Продукти розкладу цих матеріалів – природні метаболіти організму. Полілактони не порушують

імунітет. Проте є дані, що фагоцитоз мікрочастинок полілактидів може індукувати апоптоз макрофагів в умовах *in vivo* [180, 210].

Із полігліколевої та полімолочної кислот виготовляють фіксатори. Ці матеріали рентгеноконтрастні, в процесі біодеградації заміщуються сполучною тканиною. Вони ламкі, легко рвуться і мають дуже низький модуль пружності Юнга, у зв'язку з чим виникає деформація імплантата, розтріскування або його деструкція, формування ділянок остеолізису [200, 205, 224]. Широкого застосування в ортопедії ці матеріали не знайшли через низьку механічну міцність, проте останніми роками активно проводяться роботи з обґрунтування можливості їхнього використання як підкладок для доставки в зону ушкодження мезенхімальних стромальних клітин і факторів росту [164].

Прогресом у створенні імплантатів для ортопедії стали розробки і впровадження керамічних матеріалів у практичну медицину. Використання для реконструкції дефектів кістки штучних матеріалів, ідентичних мінеральному компоненту кісткової речовини, привертає увагу клініцистів. Цей напрям почав розвиватися з 1960-х років, коли з'ясувалося, що металеві та полімерні імплантати мають істотні недоліки. Першим керамічним матеріалом, який увійшов в ортопедію, була корундова кераміка [30, 32, 55, 57, 64].

У продовж останніх 40–50 років у використанні керамічних імплантатів в ортопедії відбулася революція, яка привела до розроблення нових методів хірургічного лікування та поліпшення якості життя пацієнтів. Розроблені спеціальні види керамічних імплантатів для відновлення та реконструкції ушкоджених або видалених фрагментів кістки [30, 35, 55, 76].

Значне поширення набули кальцій-фосфатні кераміки, зокрема гідроксилапатит і його композити з іншими матеріалами, у вигляді порошків, гранул, мікрочастинок, пластин тощо, а також у вигляді композитів з органічними речовинами (колаген, глікозаміноглікани, хітозан та ін.) [35, 54, 82, 89].

Гідроксилапатит і трикальційфосфат отримують не лише з біологічної сировини, а й синтетичним способом (методом хімічного осушення або спікання та ін.). Як аналог головного компонента неорганічного матриксу кістки, гідроксилапатит має остеокондуктивні властивості, забезпечує адгезію кісткових клітин, білків і активно включається в іонний обмін. Гідроксилапатит, який біодеградує, має пористу структуру, схожу зі структурою природного. Біорезорбція гідроксилапатиту здійснюється остеокластами та відбувається упродовж 6–10 міс. Процес резорбції імплантата в губчастій кістці проходить швидше, ніж у кортикальній. Залежно від технологічного режиму виготовлення гідроксилапатит може частково розсмоктуватися або не розсмоктуватися взагалі [106, 274].

Синтетичний гідроксилапатит хімічно подібний до природного, але може бути лише керамоподібної форми. До групи синтетичних гідроксилапатитів належать матеріали коралового (біологічного) походження. Вони являють собою алотропну форму кісткового гідроксилапатиту, оскільки мають кристалічні характеристики з високою щільністю і дуже подібні до синтетичних форм. За складом вони представляють полікристалічну кераміку, основу якої складає кристалічний карбонат кальцію (арагоніт) [6]. Інша група синтетичних керамічних матеріалів представлена кальцій-фосфатами, які не є аналогами сполук природного гідроксилапатиту. Разом із тим, більшість із цих сполук метаболічно активні [6]. Велика їхня трансформується в гідроксилапатит, а решта – розчиняється. Кальцій-фосфатні імплантати після введення в організм інтегруються з кістковою тканиною, утворюючи складний мінерало-білково-клітинний комплекс. Побудова нової тканини при цьому багато в чому нагадує механізм ремоделювання кістки.

Зараз для заміщення кісткових дефектів у хірургічній стоматології, ортопедії і травматології використовують різні види гідроксилапатиту, відмінні за формою та величиною частинок, а також пористості [145, 271, 275].

Вважають, що штучно отриманий гідроксилапатит за хімічним складом і кристалографічними показниками практично ідентичний гідроксилапатиту нативної кістки. Багатьма авторами експериментально та клінічно доведено, що використання гідроксилапатиту має значні переваги перед іншими імплантаційним матеріалами [53, 54]. Його позитивними характеристиками є такі показники, як легкість стерилізації, тривалий термін зберігання, високий рівень біосумісності та повільна резорбція в організмі [6]. Проте головна перешкода для широкого застосування кальцій-фосфатної кераміки (виготовлення різних фіксаторів) – це низька механічна міцність імплантатів.

У цілому, необхідно відзначити, що не існує ідеального біоматеріалу, відповідного до властивостей кісткової тканини [82]. Підбір матеріалів для використання в ортопедії і травматології як фіксувального або замісного біоматеріалу досить складний. В ідеалі необхідно, щоб штучний матеріал був тотожний до біологічної тканини за механічними й анатомо-фізіологічними властивостями, мав структурно-функціональну відповідність із ділянкою імплантації, не чинив цитотоксичної дії на прилеглі тканини, не порушував гомеостаз організму.

Крім того, для різноманітних клінічних ситуацій необхідно розробляти імплантати з урахуванням цілої низки факторів, що залежать від якості використаного біоматеріалу та чинників організму. У зв'язку з цим, роботи зі створення і впровадження в клініку нових матеріалів тривають. Одними з кандидатів, на властивості яких дослідники звернули увагу, є сплави на основі магнію.

Магнієві сплави — найлегші металеві конструкційні матеріали: їх густина у 4 рази менша, ніж сталі, і у 1,5 рази менша, ніж алюмінію та його сплавів. У магнієвих сплавів висока питома міцність: границя міцності окремих видів сплавів досягає 250...400 Н/мм<sup>2</sup> при густині до 2 г/см<sup>3</sup>, вони поглинають енергію удару і вібраційні коливання, легко обробляються різанням. Вони задовільно зварюються контактним роликосим та дуговим зварюванням.

Недоліками магнієвих сплавів є: низька корозійна стійкість і малий модуль пружності, погані ливарні властивості, схильність до газонасичення, окиснювання і займання при їх створенні чи переробці. Плавку і розливання сплавів магнію ведуть під спеціальними флюсами, при безперервному литті сплавів застосовуються газові середовища, а при фасонному литті до складу формувальних сумішей вводять захисні присадки, кокілі покривають фарбами, що містять борну кислоту. Виливки одержують усіма відомими способами лиття.

Перші магнієві сплави на базі систем магній — алюміній — цинк і магній — манган, що містять до 10% алюмінію, до 3 % цинку й до 2,5 % марганцю, з'явилися на початку ХХ в. (за назвою «електрон»). Значення конструкційних промислових матеріалів магнієві сплави набули наприкінці 20-х — початку 30-х років ХХ століття з розвитком автомобіле- та авіабудування.

Основними легувальними елементами магнієвих сплавів є Al, Zn, Mn, а додатковими — Zr, Cd, Ce, Nd та ін. Механічні властивості сплавів магнію за кімнатної температури покращуються при легуванні алюмінієм, цинком, цирконієм, при підвищеній температурі — добавками церію, неодиму і торію. Цирконій і церій здійснюють модифікуючий вплив на структуру сплавів магнію. Додавання 0,5...0,7% Zr зменшує розмір зерна магнію у 80-100 разів, Zr та Mn сприяють усуненню негативного впливу домішок заліза та нікелю.

Модуль пружності магнієвих сплавів коливається в межах 41...45 ГПа, модуль зсуву дорівнює 16...16,5 ГПа. При криогенних температурах модуль пружності, границі міцності та плинності магнієвих сплавів збільшуються, а подовження й ударна в'язкість падають, але не у такій мірі, як це спостерігається в сталей.

Сплави магнію можуть бути зміцнені загартуванням і штучним старінням (температура нагріву — до 200°C, витримка — до 16...24 годин).

Термічна обробка магнієвих сплавів є утрудненою через уповільнення процесів дифузії в твердому розчині легуючих елементів в магнії. Це вимагає значного витримування не тільки при старінні, але і в процесі нагрівання під загартування (16...30 годин) для розчинення сполук легуючих елементів. Пластична деформація загартованого сплаву магнію перед його старінням (термомеханічне оброблення) значно сприяє його зміцненню.

Магнієві сплави класифікуються:

- за технологією переробки — на *ливарні* (маркують<sup>[1]</sup> літерами *МЛ* і порядковим номером) і *здеформовані* (маркують<sup>[2]</sup> літерами *МА* і порядковим номером);
- за механічними властивостями — на сплави низької і середньої міцності, високоміцні сплави і жароміцні сплави;
- за здатністю до зміцнення з допомогою термічної обробки — на сплави, що зміцнюються термічним обробленням і сплави що не зміцнюються термічним обробленням.

Використовують магнієві сплави в авіа-, автомобіле-, судно- і ракетобудуванні, в текстильній, поліграфічній і електротехнічній промисловості тощо.

Хімічний склад та механічні властивості (після гартування і старіння) деяких zdeформованих магнієвих сплавів:

*МА5* (Mn — 0,15...0,5%; Zn — 0,2...0,8%; Al — 7,8...9,2%):  $\sigma_B = 320$  МПа;  $\sigma_T = 220$  МПа;  $\delta = 14\%$ ;

*МА11* (Mn — 1,5...2,5%, Nd — 2,5...4%, Ni — 0,1...0,25%)  $\sigma_B = 280$  МПа;  $\sigma_T = 140$  МПа;  $\delta = 10\%$ ;

*МА14* (Zn — 5...6%; Zr — 0,3...0,9%)  $\sigma_B = 350$  МПа;  $\sigma_T = 300$  МПа;  $\delta = 9\%$ ;

*МА19* (Zn — 5,5...7%; Zr — 0,5...1%; Cd — 0,2...1%, Nd — 1,4...2%)  $\sigma_B = 380$  МПа;  $\sigma_T = 330$  МПа;  $\delta = 5\%$ .

Алюміній і цинк мають високу розчинність у магнії (відповідно до 12,1% при 436 °С для Al і до 8,4% при 340 °С для Zn). Підвищення їх вмісту приводить до зміцнення сплаву як за рахунок легування твердого розчину, так і в результаті появи вторинних зміцнювальних фаз —  $Mg_4Al_3$  та  $Mg_3Zn_3Al_2$ . Однак, у промислові сплави не вводять більше 10% алюмінію і 6% цинку через зниження пластичності. Зменшення розчинності легуючих елементів із зниженням температури (у 6-8 разів для Al та Zn) дає можливість зміцнювати такі сплави гартуванням і старінням. Ефект зміцнення є відносно невеликим (близько 30%) внаслідок утворення при старінні стабільних фаз з відносно великою відстанню між їх частинками.

Цинк та алюміній надають сплавам доброї технологічної пластичності, що дозволяє виготовляти ковани і штамповані деталі складної форми (крильчатки та жалюзі капота літака). Сплави з низьким вмістом алюмінію використовуються у гарячепресованому і відпаленому станах, оскільки вони мало зміцнюються гартуванням та старінням. Сплави з високим вмістом алюмінію, додатково леговані сріблом і кадмієм (*MA10*), характеризуються найвищою міцністю (границя міцності — 430 МПа) і питомою міцністю серед магнієвих сплавів. Максимальний рівень механічних властивостей досягнуть у сплавів, легованих ітрієм (міцність до 450 МПа). Сплави цієї системи, як і сплави, леговані неодимом і літієм, працюють довгостроково до 300°C і короткочасно до 400 °С.

Високоміцні сплави магнію з цинком додатково легують цирконієм (*MA14*), кадмієм, рідкісноземельними металами (*MA15*, *MA19*). Зростання вмісту цинку приводить до зміцнення магнієвих здеформованих сплавів в результаті легування твердого розчину і появи інтерметалідної фази  $MgZn_2$ , але для збереження достатньої технологічної пластичності вміст цинку обмежують величиною 5...6%. Цинк сприяє зміцненню і підвищенню пластичності сплавів в здеформованому стані, що робить недоцільним термооброблення таких сплавів.

Ливарні магнієві сплави, зміцнювані термообробленням, як і zdeформовані, найчастіше є сплавами системи Mg — Al, Mg — Zn, Mg — Al — Zn з додатковим їх легуванням іншими елементами. Найпоширенішими є сплави системи Mg — Al — Zn, особливо сплави з підвищеним вмістом алюмінію, що мають знижену рідкоплинність та усадкову пористість, а також, підвищену схильність до утворення гарячих тріщин в порівнянні, наприклад, з алюмінієвими сплавами.

Виливки з магнієвих сплавів характеризуються високою точністю розмірів і низькою шорсткістю поверхні, що практично виключає потребу їх обробки різанням. Однак, через наявність крупнозернистої литої структури ливарні сплави в порівнянні з деформівними мають нижчі як міцнісні, так і пластичні властивості.

Хімічний склад та механічні властивості деяких ливарних магнієвих сплавів:

*МЛ5* (Al — 7,5...9; Mn — 0,15...0,5; Zn — 0,2...0,8):  $\sigma_B = 255$  МПа;  $\sigma_T = 120$  МПа;  $\delta = 6\%$ ;

*МЛ8* (Zn — 5,5...6,6; Zr — 0,7...1,1; Cd — 0,2...0,8):  $\sigma_B = 255$  МПа;  $\sigma_T = 155$  МПа;  $\delta = 5\%$ ;

*МЛ10* (Nd — 2,2-2,8, Zr — 0,4-1, Zn — 0,1-0,7):  $\sigma_B = 200$  МПа;  $\sigma_T = 95$  МПа;  $\delta = 8\%$ ;

*МЛ15* (Zn — 4...5; Zr — 0,7...1,1; La — 0,6...1,2):  $\sigma_B = 210$  МПа;  $\sigma_T = 130$  МПа;  $\delta = 3\%$ .

Поліпшення механічних властивостей ливарних сплавів магнію досягається різними способами:

- перегріванням сплавів, які виплавляються в залізних тиглях, коли утворюються частинки  $FeAl_3$ , які стають додатковими центрами кристалізації;
- гомогенізацією виливків, коли відбувається розчинення крупніших



часток інтерметалідних фаз, які окрихчують сплави;

- застосуванням особливо чистих шихтових матеріалів для приготування сплавів.

Механічні властивості ливарних магнієвих сплавів є близькими до властивостей ливарних алюмінієвих сплавів. Але магнієві сплави мають меншу густину а, отже і вищу питому міцність.

Із збільшенням вмісту алюмінію ливарні властивості магнієвих сплавів спочатку погіршуються внаслідок збільшення інтервалу кристалізації, а потім, при появі нерівноважної евтектики — поліпшуються. При цьому підвищується міцність і знижується пластичність сплавів через збільшення кількості інтерметалідних фаз. Найкраще поєднання ливарних і механічних властивостей мають сплави, що містять 7,5...10% алюмінію (*МЛ5*, *МЛ6*). Невеликі добавки цинку покращують технологічні властивості таких сплавів. Підвищенню міцності і пластичності сплавів сприяє термічна обробка: гомогенізація при 420 °С протягом 12-24 год, гартування від цієї температури на повітрі. Додаткове зміцнення відбувається в результаті старіння при 170...190 °С.

Ливарні магнієві сплави широко використовуються у літакобудуванні (корпуси приладів, насосів, коробок передач, двері кабін тощо), ракетній техніці (корпуси ракет, обтічники, паливні та кисневі баки, стабілізатори), конструкціях автомобілів, у першу чергу, спортивних (корпуси, диски коліс тощо), у приладобудуванні (корпуси і деталі) як матеріали з високою питомою міцністю, а також в атомній техніці — як матеріали з низькою здатністю до поглинання теплових нейтронів.

Високі технологічні і механічні властивості за кімнатної і підвищених температурах мають сплави магнію з цинком і цирконієм (*МЛ12*, *МЛ15*), а також сплави, додатково леговані кадмієм (*МЛ8*), рідкісноземельними матеріалами (*МЛ9*, *МЛ10*). Високоміцні ливарні сплави застосовують для

навантажених деталей літаків та авіадвигунів: корпусів компресорів, картерів, ферм шасі, колонок керування тощо.

## 1.2 Значення магнію для організму

Магній як мінерал зустрічається в природі. Катіони магнію займають четверте місце за поширеністю в живих організмах, є важливим елементом тіла людини, перебуваючи в біологічних рідинах і тканинах [45, 217, 218, 248]. В організм людини він потрапляє з їжею, виводиться нирками. Через високу екскрецію гіпермагнезію виявляють рідко, у зв'язку з цим він не порушує метаболічні показники організму.

В організмі дорослої людини міститься близько 140 г магнію (0,2 % від маси тіла). Органом-депо магнію є кістки [22, 107]. У м'язовій і кістковій тканинах дорослої людини міститься близько 1 моля (24–30 г) магнію [211, 250]. Різні автори оцінюють добову потребу в магнії у дорослої людини обсягом від 400 до 500 мг [22, 107].

Іони магнію ( $Mg^{2+}$ ) присутні у великій кількості в біологічних рідинах людини і беруть участь у багатьох метаболічних реакціях.

Магній – один із найважливіших внутрішньоклітинних елементів, вміст якого в клітинах значно перевищує вміст в позаклітинній рідині. Він бере участь в обмінних процесах, тісно взаємодіючи з калієм, натрієм і кальцієм [107, 243, 244, 247].

Лабораторні дослідження мутагенної дії та можливого ушкодження ДНК показали відсутність будь-якого негативного впливу іонів магнію на ДНК лімфоцитів людини [249, 263, 264].

Магній бере участь у стабілізації структури ДНК і РНК [149], є кофактором багатьох ферментів, задіяних в обмінних процесах, чим пояснюється його велика значимість для організму; бере участь у синтезі жирних кислот, активації амінокислот, синтезі білків, фосфорилуванні глюкози та її похідних за гліколітичним шляхом, окислювальному

декарбоксілюванні цитрату [107]. Добре відомі протеїнкінази – ферменти, які каталізують передачу фосфату до білкового субстрату (більш ніж 100 ферментів). Нормальний рівень магнію в організмі необхідний для забезпечення «енергетики» життєво важливих процесів, регуляції нервово-м'язової провідності, тонуусу гладкої мускулатури (судин, кишківника, жовчного і сечового міхура та ін.) [107]. Магній потрібний для формування циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), він виконує есенційну роль у багатьох фундаментальних клітинних реакціях, тому його дефіцит може призводити до серйозних біохімічних і клінічних змін. Біологічна дія магнію пов'язана з секрецією й активацією паратгормону, метаболізмом вітаміну D.

Значущу роль відіграє магній у функціонуванні кісткової тканини [229, 248]. Важливість двовалентного іона магнію ( $Mg^{2+}$ ) для кісткової тканини в тому, що він бере участь у формуванні апатитів у кістковому матриксі, сприяючи росту та міцності кісток [155, 170, 211, 218, 219].

Магній відомий як антистресовий біоелемент, здатний створювати позитивний психологічний настрій. Він зміцнює імунну систему, виявляє антиаритмічну дію, сприяє відновленню сил після фізичних навантажень [22]. Недостатній рівень іонів магнію в організмі людини може призвести до різних захворювань, таких як гіпотонія, дихальна недостатність і навіть до зупинки серця. За умов нестачі магнію розвиваються депресивні стани, з'являється м'язова слабкість, спостерігається схильність до судом [22]. Магній не токсичний, летальна доза для людини не визначена [107]. Випадки гіпермагnezії поодинокі, в основному, через виведення надлишкової кількості магнію з сечею [211]. Основні прояви надлишку магнію – це млявість, сонливість, зниження працездатності та діарея.

Магній біосумісний з кістковою тканиною й іншими тканинами організму, має високу теплопровідність, стабільність розмірів, хороші захисні електромагнітні характеристики, високі амортизаційні якості, легко обробляється й утилізується [249], що робить його привабливим для використання в ортопедії і травматології [117, 141, 186, 196, 232].

Магній – це легкий метал, який піддається корозії у водному розчині. Після порівняння його за щільністю з алюмінієм або сталлю, виявлено, що щільність магнію дорівнює  $1,74 \text{ г/см}^3$  за температури  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ , тобто в 4,5 разу нижче, ніж алюмінію або сталі [200]. Перспективою для ортопедичного використання магнію є його перевага в показниках стиснення та міцності на розрив, а також модуль Юнга 41-45 ГПа, що значно ближче до показників компактної кістки порівняно з іншими металевими імплантатами [242].

Завдяки зазначеним властивостям сплави на основі магнію можуть бути потенційно використані як в формі сипучого матеріалу для заповнення кісткових порожнин, так і для фіксації перелому у вигляді щільного композитного пристрою.

Дослідження показали, що хімічно чистий магній значно менше піддається корозії [118, 178], проте має слабкі механічні властивості, дуже крихкий і неміцний на розрив.

Оксидний шар, розташований на чистому магнії, порушується за умов механічного навантаження та магній піддається дії біологічних рідин, що призводить до його корозії.

Сьогодні описані основні типи біологічної корозії магнію, які можуть відбуватися в рідкому середовищі: гальванічна і точкова. Остання починається від поверхні, поширюється вглиб і відбувається за рахунок відмінностей у гальванічних матеріалах в мікроструктурі сплаву [183, 200]. Щілинна корозія проходить між металом і метал/неметалічними компонентами, зокрема, така ситуація може виникати в зоні скріплення гвинтів. Фретинг-корозія виникає в результаті невеликих вібраційних рухів. Корозійна втома настає внаслідок циклічних навантажень і корозійного оточення.

Основними перешкодами для широкого використання магнію в медицині є висока швидкість корозії та виділення при цьому бульбашок водню, особливо активно в перші дні після імплантації, вплив якого на прилеглі тканини дискутується [115, 118, 144, 258].

Велике значення в процесі корозії магнію мають такі фактори, як концентрація іонів навколо імплантата, наявність білків і їх адсорбція на поверхні, рН біологічних рідин і їхня варіація, що характеризує особливості впливу імплантата на прилеглі тканини [115, 122, 200].

Унаслідок корозії магнію його механічні властивості можуть зберігатися лише протягом 6–8 тижнів, що недостатньо для зрощення перелому, оскільки бажано, щоб імплантат зберігав механічну міцність від 12 до 18 тижнів, повільно руйнувався та заміщувався кістковою тканиною.

Отже, для того, щоб хірургічна імплантація була успішною, необхідно контролювати швидкість корозії, що можливо досягти не за умов використання чистого магнію, а сплавів на його основі [92, 213]. У зв'язку з цим триває пошук і розроблення сплавів магнію з контрольованою корозією, механічні властивості яких наближаються за до кісткової тканини та які характеризуються остеоінтегративними якостями, нетоксичні для локальної ділянки імплантації та систем організму.

### **1.3 Сплави на основі магнію як імплантаційний біорезорбційний матеріал**

Увагу на сплави на основі магнію як перспективного матеріалу для ортопедії і травматології було звернуто ще на початку XIX століття [174, 189]. У 1907 році сплав на основі магнію був використаний, щоб зафіксувати перелом нижньої кінцівки [174, 220]. Починаючи з цього періоду, при проведенні клінічних випробувань на тваринах при різноманітних хірургічних операціях, було встановлено, що металевий магній повністю розсмоктується в м'яких тканинах тварин без видимого патологічного впливу на організм [73]. Після цього проводились випробування різноманітних конструкцій (шпильки, пластини, дроти та ін.) з магнію для хірургії на людині та було встановлено можливість повного розчинення магнієвого імплантату без ушкоджень для організму хворих.

У 1932 р. у Французькій хірургічній академії Lambotte зробив повідомлення про застосування для остеосинтезу кісток гомілки фіксаторів зі сплаву Dow-metal (магній – 92 %, алюміній – 8 % + сліди марганцю), виконаних у вигляді петель і гвинтів [174]. У 1938 р. E. D. McBride опублікував звіт про позитивний досвід застосування пластин і шурупів, виготовлених із матеріалу, схожого за складом з Dow-metal у лікуванні переломів у двадцяти хворих [189]. Отримано позитивні результати. Проведено оцінювання сплаву «остеосинтез», який складається з магнію та кадмію, для лікування несправжніх суглобів стегнової кістки і кісток гомілки у 34 пацієнтів [85]. Сплав протягом 10–12 міс. повністю розсмоктався, замістившись кістковою тканиною. Автори припустили, що на репаративний процес позитивно впливає  $MgCO_3$ , який утворився в результаті окислення магнію та нейтралізації кислого середовища.

М. С. Знаменський у 1945 р. отримав позитивні результати використання пластин і гвинтів, виготовлених зі сплаву «Електрон» (Mg – 90 %, Al – 10 %), під час лікування 25 хворих із несправжніми суглобами й описав особливості підвищення газоутворення (водню) в процесі біодеградації імплантатів. У 1946 р. Д. С. Ковальов прооперував кілька пацієнтів із несправжніми суглобами на рівні стегнової кістки після вогнепальних поранень, використовуючи фіксатори, виготовлені зі сплаву «Електрон», і отримав позитивний результат. Автор описує два клінічних випадки формування газових кишень у тканинах біля імплантата, але в процесі проведення пункції цих ділянок газ був випущений. Автор залишив поза увагою негативну дію водню на консолідацію відламків.

Експерименти тривали з різним ступенем успіху до середини ХХ століття, проте в подальшому інтерес до металу зменшився, що ймовірно було пов'язано з відсутністю нових технологій виготовлення сплавів.

Проте протягом останнього десятиліття магній і його сплави знову опинилися в центрі проведених досліджень як в Європі, так і в Азії [122, 180, 203, 222, 223, 256, 267, 271]. Як показує аналіз спеціалізованої літератури

останнього десятиліття, значно зросла кількість наукових статей, присвячених вивченню властивостей сплавів на основі магнію і їхнього впливу на остеогенез, а також прогнозу використання в ортопедії і травматології [173, 189, 198, 220, 230].

Основну увагу в проведених дослідженнях приділено оцінюванню можливостей для клінічного застосування сплавів магнію, зокрема для остеосинтезу, у вигляді пластин, гвинтів або інтрамедулярних фіксувальних пристроїв, оскільки сплави магнію мають необхідні механічні властивості, гарну біосумісність і здатність до біологічного розкладання. На сьогодні розкриті й інші потенційні можливості сплавів магнію. Osteoіндуктивні матеріали на основі магнію можуть бути особливо важливі у функціональній тканинній інженерії для оптимізації регенерації або використовуватися в якості носіїв для доставки лікарських засобів, клітин і цитокінів у різні тканини [139, 141]. Новим напрямом для ортопедії є створення кісткових цементів на основі магнію [271].

Разом із тим виникають певні труднощі в прогнозуванні та регулюванні швидкості корозії магнію в кістковій тканині, що спонукало технологів до створення сплавів магнію, які характеризувалися б високою біосумісністю з кісткою та регульованими показниками корозії і, відповідно, виділенням водню.

Позитивною якістю магнію та його сплавів є те, що вони мають антибактеріальні властивості проти кишкової та синьогнійної паличок, а також золотистого стафілокока [184, 208], що розширює сферу їхнього застосування в ортопедії і травматології. Магнієві сплави не викликають запальної реакції в зоні імплантації [117].

Магній і його сплави потенційно можна застосовувати в ортопедії як металеві матеріали, здатні до біодеградації, у зв'язку з їхнім розсмоктуванням і подібністю до коркової кістки людини за показниками щільності. Проте висока швидкість корозії та накопичення водню в процесі руйнування перешкоджає їхньому широкому клінічному застосуванню, хоча доведено,

що продукти корозії імплантатів на основі магнію беруть участь у метаболічних процесах організму, будучи його природним макроелементом.

Важливою особливістю сплавів на основі магнію є їхня здатність протистояти ударним навантаженням. Це пояснюється низьким модулем пружності. Магнієві сплави добре поглинають вібрацію. Їхня питома вібраційна міцність у десятки разів більша, ніж у дюралюмінію або сталі. Вони легкі, але завдяки міцності придатні для виготовлення різних типів імплантатів. Позитивною якістю є еластичність магнієвих сплавів, адже кістка, як жива тканина, постійно ремоделюється під дією напруження, і цей процес може призвести до стресового перелому імплантата. Вихідна жорсткість коркового шару кістки становить 20–40 ГПа. Для прикладу, модуль жорсткості для іржостійких сталей – 189–205 ГПа, для титанових сплавів – 110–117 ГПа, для кобальт-хромових – 230 ГПа [196]. Магнієві сплави мають модуль еластичності близько 45 ГПа, який відповідає кістці. Щільність магнію становить близько  $1,7\text{--}2,0\text{ г/см}^3$ , ця величина також наближається до показника природної кістки ( $1,8\text{--}2,1\text{ г/см}^3$ ).

Проте швидка корозія магнію обумовлює створення таких його сплавів, які розсмоктувалися повільно з одночасним утворенням на їхньому місці кісткової тканини. У зв'язку з цим, основний напрям сучасних досліджень матеріалознавців, біологів та клініцистів ґрунтується на створенні магнієвих сплавів з контрольованою швидкістю корозії [123, 148, 168, 196, 198], дослідженні впливу продуктів біодеградації вказаних сплавів і водню, який виділяється під час корозії, на остеогенез.

Застосовують різні методи модифікації магнію, щоб контролювати розчинення, наприклад, такі як очищення, оброблення поверхні (плазмове анодування, іонна імплантація, оксидація тощо), легування (сплав) металів, а також покриття поверхні різними матеріалами – кальцієм, гідроксилапатитом, полігліколідом та ін. [110, 126, 152, 162, 173, 223, 257, 258, 267]. Дослідження показали, що очищення магнію значно знижувало корозію.



Для розширення спектра застосування магнію в медицині розробляють різні покриття з полімерних матеріалів, які знижують швидкість розсмоктування імплантатів [186, 250]. Використано новий підхід до контролю швидкості корозії магнієвих сплавів шляхом нанесення пористої полімерної плівки з полікапролактону або дихлорметану, в яких розмір пор підбирали під час виробничого процесу [251]. Мембранне покриття приводило до зниження швидкості корозії магнію. Покриття сплаву AZ91 наноструктурним діоксидом  $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$  уповільнювало корозію, що було доведено за умов використання методу скануючої електронної мікроскопії, рентгенодифракційного аналізу та спектроскопії [202].

На процес корозії магнію та його сплавів впливає структура поверхні. Доведено, що шорсткість поверхні імплантата значною мірою підвищує корозію [150], а присутність білка альбуміну на поверхні — знижує [175, 192, 239]. Іони хлору сприяють розчиненню, а наявність іонів фосфату і білка знижують процес корозії магнію.

Іншим напрямом розробок, спрямованих на зниження швидкості корозії магнію, є використання в сплаві легувальних елементів. Для легування магнію можуть бути додані різні хімічні елементи, проте необхідно враховувати їхній вплив на біосумісність магнію.

Здатність магнію поєднуватися з різними елементами дозволяє широко застосовувати їх для підвищення механічної міцності імплантатів. Проте макроеlementи для сплавів слід вибирати дуже ретельно, щоб підтримувати біосумісність і стійкість до корозії магнію.

На основі різнобічних досліджень встановлено, що такі хімічні елементи як Al, Ca, Li, Y, Zn, Zr і рідкісноземельні метали в магнієвих сплавах можуть значно поліпшити їхні фізичні та механічні властивості за рахунок структури зерна; підвищити корозійну стійкість і міцність. Залізо, кадмій, кобальт, нікель, мідь негативно впливають на корозійні властивості магнію, прискорюючи швидкість його розпаду. Слабо виражений вплив на показник корозії надає марганець. Cd, Sn, Zn, Ca знижують швидкість корозії

магнію, проте фізичні властивості сплаву залежать від їхньої концентрації. Доведено, що Zn і Mn, які входять до складу організму людини, в сплаві підвищують корозійну стійкість магнію [217, 218]. Вибір таких мікроелементів, як Ca, Mn і Zn є важливими для життя людини, оскільки вони характеризуються антиканцерогенними властивостями та є кандидатами для включення до сплаву [200]. Значно покращує властивості магнію срібло. Межа міцності та плинності сплавів поступово зростає зі збільшенням вмісту срібла, при цьому підвищується їхня пластичність [70].

Перспективним матеріалом для створення легких сплавів з підвищеними властивостями є скандій [36].

Алюміній є основним легувальним елементом, який сплавляють з магнієм, де він виконує функцію підвищення міцності та корозійної стійкості. Проте погана біосумісність алюмінію з тканинами призводить до зменшення в них фосфатів, також знижується поглинання фосфатів у травному тракті. Як показали дослідження останніх років, низька концентрація фосфатів в організмі, може спричинити прогресування слабоумства.

Цирконій, доданий як очищувач у сплави, що базуються на магнії, може призвести до раку молочної залози та легенів. А такі рідкісноземельні елементи, як Ce, Lu і Pr токсичні для людського організму.

Узагальнені дані щодо легувальних елементів, які входять до сплавів магнію, представлені в табл. 1.1 [200].

У зв'язку з тим, що деякі макро- і мікроелементи мають токсичний вплив на організм людини, під час виготовленні сплавів із введенням хімічних елементів використовують їхні низькі дозування.

Дотепер розробляють сплави на основі алюмінію (Al), (марки AZ91, AZ31), рідкісноземельних елементів (AE21) і сплави, які не містять алюмінію, наприклад Mg–Ca (MZ і WZ).

Таблиця 1.1

Елементи для легування, що входять в сплави магнію (Poinern G. E. J., 2012)

Елемент у складі сплаву	Механічні властивості елементу	Патофізіологія	Токсикологія
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Алюміній	Швидко дифундує через матрикс магнію і діє як пасивуючий елемент, покращує корозійну стійкість	Рівень в сироватці крові 2,1–4,8 мкг/л	Дифундує з магнієвих сплавів. Нейротоксична дія (впливає на функцію гематоенцефалітичного бар'єру) пов'язана з хворобою Альцгеймера, накопиченням амілоїдних волокон, бляшок в головному мозку. Накопичується в кістковій тканині, знижує життєздатність остеокластів
Кальцій	Покращує корозійну стійкість Mg-Ca сплавів	Рівень у сироватці крові (0,919–0,993 мг/л) контролюється гомеостазом скелета. В основному знаходиться в кістках і зубах. Активатор/стабілізатор ферментів. Бере участь в процесі згортання крові	Метаболічні порушення рівня кальцію призводять до утворення надлишку кальцію в нирках (камені)

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4
Мідь	Може збільшити міцність сплаву, проте прискорює швидкість корозії під дією середовища NaCl	Рівень у сироватці крові 74–131 мкмоль/л. Незамінний мікроелемент	Підвищена кількість міді пов'язана з нейро-дегенеративними захворюваннями. Цитотоксичний для клітин
Марганець	Додавання знижує шкідливий вплив домішок і підвищує стійкість до корозії	У сироватці крові рівень < 0,8 мкг/л. Есенціальний трасовий елемент. Впливає на функції клітин, імунної системи, згортання крові, зростання кісток. Впливає на метаболічний цикл ліпідів, амінокислот і вуглеводів	Надмірна кількість Mn може призвести до неврологічних розладів (отруєння марганцем)
Літій	Поліпшує корозійну стійкість магнію	Рівень у сироватці крові 2–4 нг/г. Використовується в лікарських засобах для лікування психічних розладів	Передозування викликає центральні нервові розлади, дисфункцію легенів, порушення функції нирок
Рідкісно-земельні елементи	Поліпшують корозійну стійкість магнію	Багато рідкісноземельних елементи мають протиракові властивості і використовуються в лікуванні раку	Накопичуються в печінці і кістковій тканині

*Продовження табл. 1.1*

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Цинк	Підвищує межу плинності, магнієвих сплавів. Модуль пружності в сплавах, що містять цинк, подібний до кістки. Присутність цинку знижує виділення водню при біологічній корозії.	Рівень в сироватці крові 12,4–17,4 мкмоль/л. Есенціальний трасовий елемент Істотне значення має для ферментів та імунної системи	У високих концентраціях нейротоксичний і може перешкоджати розвитку кісток

Актуальною проблемою застосування масивних заглибних імплантатів в ортопедії і травматології є виникнення таких важких ускладнень, як інфікування в області металоконструкцій [8, 195]. У 1-8,5% випадків установка постійного імплантату призводить до розвитку інфекції у вигляді хронічного постімплантаційного остеомієліту з наступною інвалідизацією хворого [77, 241]. Згідно даних літератури, у 5–14 % випадків збудниками імплантат-асоційованої інфекції (ІАІ) вважаються грамнегативні неферментуючі мікроорганізми, серед яких найчастіше зустрічаються *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii* [30, 31, 238]. Відомо, що дані бактерії характеризуються здатністю до швидкого формування багаторівневих мікробних біоплівки на поверхні штучних імплантатів та резистентністю до багатьох антибактеріальних препаратів, що значно ускладнює терапію ІАІ [32, 190]. У зв'язку з цим, особливого значення в травматології та ортопедії набуває альтернативна профілактика ІАІ, заснована на використанні в якості трансплантатів матеріалів, які завдяки своїм антимікробним властивостям в процесі біодеградації можуть запобігати розмноженню патогенних мікроорганізмів і утворенню біоплівки. На сьогодні, вельми перспективним є вивчення біологічних властивостей сплавів на основі магнію ( $Mg^{2+}$ ).

Сам по собі Mg не володіє антибактеріальними властивостями, але продукти корозії магнію (газоподібний водень, гідроксид магнію і солі Mg, що утворюються в результаті електрохімічної реакції), локально підвищують рН, що надає ефективну бактерицидну дію, а постійний процес біокорозії поверхні імплантату ускладнює формування мікроорганізмами повноцінної біоплівки [36, 177].

Різноманітні сплави на основі магнію використовують в кардіології [140, 231], проте в ортопедії і травматології імплантаційні матеріали не знайшли широкого клінічного застосування, хоча різні сплави розглядають як потенційний матеріал для імплантатів.

Вивчають сплави на основі магнію, які включають кальцій [180, 227] і цинк [271], імплантати з алюмінієм у поєднанні з цинком [247], кальцієм [157] або разом з літієм і рідкісноземельними елементами [203, 247, 244]. Це відомі сплави WE43 [126, 173] і  $MgZn_xMn_y$  [183, 191], ZX50, WZ21 [188] і MgBiCa [192].

Більшість авторів свідчить, що сплави магнію мають хорошу біосумісність [12, 173, 246, 247, 271], яка проявляється остеоінтеграцією з кісткою в порівнянні з іншими біоматеріалами [126, 204, 243, 275]. Вони не викликають запалення та не порушують імунний потенціал організму [121, 126, 242, 256, 272].

Біодеградація сплаву AZ60 і AZ31 з покриттям кальцій-фосфатом була оцінена в імітаторі рідини, що відповідає внутрішньотканинній рідині тіла людини, шляхом вивчення змін концентрації іонів магнію та рН [129, 268]. Отримані результати свідчать, що кальцій-фосфатне покриття може поліпшити корозійну стійкість сплавів магнію.

Тепер на основі всебічних досліджень встановлено, що лише сплав марки LACer442 не рекомендується для імплантації через високу швидкість його біодеградації в природних умовах [203] порівняно з іншими біорезорбтивними матеріалами [268].

Сьогодні на ринку представлені кілька видів комерційних сплавів на основі магнію, які мають схожі біокорозійні та механічні властивостями: MJ-5 і MJ-10 – у вітчизняній промисловості і AZ91A, AZ91B, AZ91C, AZ91D, AZ91E, LAE442, WE43 – на світовому ринку. Найчастіше в експериментах використовують сплав цирконію і магнію (AZ91), магнію і кальцію (LAE442) [130, 238, 245].

Спектр використання магнієвих сплавів розширюється із вдосконаленням технологій їхнього виготовлення та накопиченням наукових знань. У проспективному рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні показано, що гвинти зі сплаву MgYREZr, який біодеградує, використані у хірургічному лікуванні пацієнтів з *hallux valgus*, клінічно

можна було порівняти з титановими гвинтами [240]. Не виявлено негативної реакції оточуючих тканин, остеолізісу або системних запальних змін. Подані результати свідчать про можливість у клінічних умовах замінити імплантати із титану на пристрої з магнієвих сплавів.

Остеоіндуктивні матеріали на основі магнію можуть бути особливо важливими у функціональній тканинній інженерії для оптимізації регенерації або як носії для доставки лікарських засобів, клітин і цитокінів [141].

Сьогодні увагу дослідників також сконцентровано на створенні на основі нанотехнологій гідрогелів, що включають магній, цинк і силікон, в які можливе включення антибіотиків і біологічних чинників, зокрема, кісткових морфогенетических білків [177, 253].

Використання сплавів магнію знижує ризик смертності пацієнтів, інфікування області імплантації, зменшує витрати на лікування [117]. Відсутня необхідність видалення імплантата після консолідації фрагментів кістки.

Проведення фундаментальних наукових досліджень у цій галузі буде сприяти широкому впровадженню сплавів на основі магнію в практичну ортопедію і травматологію.

Значну роль в оцінці сплавів магнію відіграють експериментальні дослідження, які проводять у культурі клітин і на тваринах.

#### **1.4 Дослідження сплавів магнію в культурі клітин**

Дослідження в культурі клітин дають можливість вивчити особливості корозії магнієвих сплавів, цитотоксичність і оцінити їхній вплив на життєздатність і проліферацію клітин. Для дослідження біоматеріалів широко використовують метод культури клітин різних ліній. Узагальнені дані щодо особливостей методу культивування та використання клітинних культур для оцінювання магнію наведено в роботі Z. Wang і співавт. [234]. В основному для оцінювання імплантатів, які передбачені для застосування



ортопедії і травматології, використовують фібробласти, остеобласти або мезенхімальні стромальні клітини через їхню здатність до високої остеогенної диференціації [209, 240].

Найчастіше, оцінюючи імплантати, розроблені для ортопедії і травматології, використовують культуру остеобластів. Незважаючи на численні дослідження, в літературі є різна інформація про вплив магнію і його сплавів на проліферацію і диференціацію остеобластів, а також їхню життєздатність.

Вивчено вплив  $Mg^{2+}$  на остеобласти лінії U2-OS в культурі клітин на такі показники: проліферацію клітин, міграцію, адгезивні властивості, життєздатність. На основі цих показників оцінено цитотоксичність [264]. Методом електричної імпеданс-чутливості клітин виявлено, що проліферація остеобластів гальмувалася не лише в середовищі без магнію, а й в середовищі з високою його концентрацією. Тобто, і дефіцит магнію, і його високі концентрації інгібують активність остеобластів. Імунохімічно на основі дослідження F-актину і  $\alpha$ -тубуліну – білків, які беруть участь в адгезії і руховій активності клітин, було виявлено зниження клітинної адгезії в разі високої концентрації  $Mg^{2+}$ . Із використанням методу Косса встановлено зниження мінералізації зі збільшенням концентрації іонів магнію в середовищі для культивування клітин. Подані результати свідчать, що високі концентрації магнію порушують адгезію клітин і мінералізацію в ділянці формування остеобластичних вузликів.

Досліджено вплив різних концентрацій іонів магнію та водню, який виділяється у процесі корозії магнію, на функціональну активність і життєздатність остеобластів [250]. Встановлено, що в середовищі, яке містить 50 ppm магнію, підвищувалася життєздатність клітин, їхня метаболічна активність і диференціація порівняно з контрольними культурами остеобластів. Підвищення концентрації магнію до 1000 ppm призводило до зниження життєздатності остеобластів. Доведено, що наявність водню в культуральному середовищі може також індукувати

диференціацію остеобластів. Побічні ефекти виникають, коли іонів магнію і водню вивільнюються швидко. Результати досліджені *in vitro* з вивчення впливу чистого магнію на стан остеобластів, свідчать, що високі концентрації магнію порушують функціонування цих клітин. У зв'язку з цим у процесі розроблення сплавів на основі магнію необхідний контроль їхнього розчинення з метою пролонгованого виділення іонів магнію для зниження негативної дії на кістку.

У культурі остеобластів вивчали деградацію мікросфер Mg–1Ca та їхню цитотоксичність зі умов використання в концентраціях 250; 500; 1000 мкг/мл середовища [139]. Авторами встановлено, що концентрація магнію була високою в середовищі культивування в перші три дні, вміст іонів кальцію був нижчим – 10 мкг/мл середовища. За показниками цитотоксичності результати були подібні в усіх групах на перший і третій день. Зокрема, на перший день культивування життєздатність остеобластів склала 80 %, а на третій день підвищувалася до 90 %. Під час оцінювання глікозаміногліканів виявлено, що за концентрації 250 мкг/мл середовища підвищення цього показника було на 10 % більшим порівняно з контрольним, а за концентрації 1000 мкг/мл – більшим на 20 %. Проте за іншими показниками встановлено, що біосинтетична активність остеобластів залежала від іонів магнію в середовищі. Зокрема, у культурах хондроцитів на третю та сьому добу зафіксовано тенденцію до зниження I, II і X типів колагену, агрекану за концентрації магнію 500 мкг/мл середовища, а статистично значуще зниження виявлено за концентрації 1000 мкг/мл.

У культурі клітин вивчали сплав магнію Mg–Al (AZ60) з покриттям кальцій-фосфатним з'єднанням (Ca-P) [253, 262]. Для вивчення цитосумісності автори використовували клітини остеобластів лінії MC3T3-E1 при оцінці серії тестів, таких як холецистокінін-октапептид і активність лужної фосфатази. Додатково досліджували морфологію клітин після фарбування гематоксиліном і еозином, оцінювали апоптоз. Авторами

отримано позитивні результати. Виявлено, що сплав магнію сприяє проліферації клітин, підвищує диференціацію та життєздатність остеобластів.

Відсутність цитотоксичності відзначено і для сплаву Mg–4.0Zn–0.2Ca [238, 252].

У наступних дослідженнях, виконаних у культурі остеобластоподібних клітин, оцінено біосумісність сплавів магнію, легованих різними елементами [199]. Встановлено, що сплави на основі магнію підтримують адгезію, зростання стромальних клітин і їхню диференціацію в бік диферону остеобластів. Автори продемонстрували, що немає суттєвої різниці у формуванні на імплантатах клітин: на чистому магнії, сплаві на основі магнію AZ21 або сплаві магнію з 0,5 % кальцію. Лише на сплаві з 0,8 % кальцію був зафіксований мінімальний приріст клітин.

Як імплантати, придатні для використання в ортопедії, були оцінені сплави магнію на основі цинку і кальцію Mg–1Zn і Mg–0.4Ca [153, 154]. У дослідженнях *in vitro* виявлено низьку адгезію остеобластів, встановлено високий відсоток нежиттєздатних клітин, що, за припущенням авторів, пов'язано з підвищеним виділенням водню з імплантата.

Проведено дослідження магнієвих сплавів, покритих пористою полімерною плівкою з полікапролактону або дихлорметану [119, 249]. В умовах дослідження таких зразків у культурі остеобластів виявлено їхню високу цитосумісність із покриттями та відсутність цитотоксичності.

У культурі клітин проведені дослідження з вивчення механізму адгезії кісткових клітин людини (лінія HBDC) до поверхні сплаву магнію Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>–Mg<sup>2+</sup> [275]. Автори показали, що клітинна адгезія до поверхні біоматеріалу опосередковується через  $\alpha 5\beta 1$ - і  $\beta 1$ -інтегрини остеобластів і пов'язана з шляхами передачі сигналу за участю ізоформ сигнального ключового білка Shc (p46, p52, p66), а також підвищенням експресії генів білка позаклітинного матриксу колагену I типу.

Отже, дослідження різних сплавів на основі магнію, проведені в культурі клітин, продемонстрували неоднозначні результати. Більшість

досліджуваних сплавів не чинили цитотоксичної дії, про що свідчить наявність життєздатних остеобластів в умовах культивування. Загалом, культура клітин може бути використана як попередній тест-скринінг на біосумісність імплантатів з магнію і його сплавів. Проте більш широку інформацію про особливості перебудови імплантата можна отримати в результаті вивчення сплавів магнію в експериментальних дослідженнях на тваринах після їх імплантації в кістку.

### **1.5 Дослідження сплавів магнію в експериментах на тваринах**

Технологічний прогрес у створенні сплавів супроводжувався їхньою оцінкою на тваринах з метою встановлення біосумісності та вивчення цитотоксичних якостей.

У середині ХХ століття проведені дослідження розробленого сплаву «Електрон», що містить 90 % магнію і 10 % алюмінію. Він був використаний для остеосинтезу в експериментальних дослідженнях на щурах і кролях [85]. Отримано позитивні результати фіксації та виявлено відсутність цитотоксичних властивостей у цього сплаву.

У 1956 р. А. А. Сомов [76] провів серію операцій на кролях зі застосуванням різних магнієвих сплавів. Він показав, що сплави з низьким вмістом домішок марганцю, алюмінію, цирконію та цинку характеризуються високими остеопластичними властивостями. Експерименти підтвердили, що присутність магнію поліпшує адгезію імплантата з клітинами кісткової тканини і не затримує їх ріст і диференціацію. Після імплантації фіксаторів із цих сплавів автор спостерігав у тварин формування масивного кісткового регенерату з подальшою перебудовою його в зрілу кісткову тканину. Фундаментальні дослідження, які розкривають особливості перебудови кістки в разі використання сплавів магнію, проведені в останнє десятиліття.

Вивчено особливості поведінки сплавів магнію у тварин різного віку. Доцільність проведення таких експериментів пов'язана з тим, що кількість

остеогенних клітин у дорослих тварин значно нижча порівняно з молодими. Після травматичного ушкодження, модельованого в кістці тварин, виявлено, що імпланти на основі магнію перебудовувалися в молодих тварин із повним заміщенням кістковою тканиною [126, 173]. Аналогічні результати отримано й під час оцінювання сплавів магнію на дорослих тваринах, у дефектах кісток яких також виявлено формування кісткової тканини на місці імплантату, який розсмоктувався з плином часу [147, 157, 173, 271]. Інкorporація магнію в кісткову тканину підвищувала адгезію остеобластів і біосинтез ними лужної фосфатази, маркера функціональної активності зазначених клітин [139, 249].

Опубліковані результати досліджень, проведених на кролях, в яких із метою поліпшення біосумісності магнію його поєднали з фосфатом кальцію, гідроксиапатитом, цементом на основі фосфату кальцію, а також сплаву, що складався з 96 % магнію і 4 % ітрію (W4) [128, 223]. Для контролю були взяті зразки чистого магнію (99,95 %). На підставі порівняльного аналізу виявлено, що площа кісткової тканини, яка формується навколо імплантата, а також кількість остеобластів були значно вищими в разі використання композиту магнію з цементом на основі кальцій фосфату. Крім того, встановлено низький рівень виділення газу (водню). За умов використання імплантата зі сплаву магнію з гідроксиапатитом авторами зафіксовано, що через 6 тижнів він повністю розсмоктався, проте остеогенез навколо імплантата був слабо виражений. Автори дійшли висновку, що цей матеріал непридатний для стабілізації перелому. Чистий магній і магній з ітрієм мали аналогічні властивості: обидва імпланти були оточені продуктами корозії, а об'єм газу, що виділявся, був значно вищим у цих двох групах в порівнянні з іншими використаними матеріалами. Отримані результати свідчать, що біосумісність магнію можна поліпшити шляхом поєднання його з іншими матеріалами, у цьому дослідженні – це цемент на основі фосфату кальцію.

Сплави на основі магнію використали як біорезорбтивні ортопедичні імпланти [196, 234, 259]. Встановлено, що сплави магнію залишатимуться в

організмі та підтримуватимуть механічну цілісність кістки протягом 6–12 тижнів після імплантації в кістки верхньої кінцівки або протягом 12–24 тижнів – у кістки нижніх кінцівок. [132, 234, 254]. Розсмоктування імплантатів супроводжувалося формуванням новоутвореної кісткової тканини, яка повністю заміщувала ділянку розташування імплантата.

Важливою умовою успішної імплантації є також те, що продукти біодеградації, такі як  $Mg^{2+}$ ,  $H^+$  і  $OH^-$  мають бути в межах, прийнятних для рівня поглинання організмом [234]. Якщо рН середовища та виділення водню буде підвищеним, це може призвести до загибелі остеобластів [226], їх відшарування від поверхні імплантата, що підвищує сприйнятливність його до стресу, корозійного розтріскування та робить ламким.

Швидкість корозії імплантатів на основі магнію можна регулювати шляхом створення нових сплавів або модифікації поверхні, як було зазначено вище, в умовах встановлювання яких біологічне середовище не потерпає від надмірного виділення водню і  $OH^-$ -іонів.

Найчастіше в експериментальних дослідженнях оцінювали такі сплави на основі магнію: LAE442, що містить алюміній, літій і рідкісноземельні елементи, а також LANd442, що містить, крім зазначених елементів, ніобій, а також ZEK100, представлений рідкісноземельними елементами [110, 203]. Найвищий відсоток кісткоутворення зафіксовано навколо імплантатів LAE442 і LANd442. Низьке кісткоутворення виявлено навколо штифта з ZEK100. Цей матеріал був також схильний до підвищеної корозії. Імплантати LAE442 і LANd442 показали лише слабо виражені зміни пористості поверхні внаслідок корозії протягом перших 12 тижнів, після цього процеси корозії наростали з подальшим помірним зниженням до 20 тижнів. Зафіксовано підвищення обсягу ендостального та періостального регенератів навколо імплантату LAE442. Оскільки важливою складовою резорбції імплантатів на основі магнію є виділення водню, який формує порожнини, в експериментальних умовах був оцінений і цей показник. Виявлено, що обсяг

газу, який виділяється, значно менший у процесі розсмоктування матеріалу LAE442.

Висока біосумісність і стійкість штифтів до корозії була виявлена після імплантації в зону діяфіза й епіфіза стегнової кістки тварин сплавів магнію на основі цинку та кальцію (Mg-1Zn, Mg-0.4Ca) [232].

Дослідження поведінки імплантатів зі сплавів на основі магнію AZ31 і TiAl6, імплантованих в діяфіз стегнової кістки морським свинкам, показали, що вони практично повністю руйнуються через 18 тижнів після операції, заміщаючись кістковою тканиною [246]. На цей термін новостворена кісткова тканина відрізнялася зрілістю від материнської коркової кістки.

У результаті проведення досліджень на різних моделях тварин доведено, що сплави магнію деградують і заміщуються кістковою тканиною [117]. Було вивчено вплив сплаву MgAZ91 в експериментальному дослідженні на кролях, у стегнову кістку яким вводили штифти з цього матеріалу. Через 3 міс. імплантати повністю розсмоктувалися, а ділянка їхнього розташування була заповнена кістковою тканиною. Одночасно з розсмоктуванням матеріалу авторами зафіксовано виділення зі сплаву алюмінію, проте додаткових досліджень його впливу на органи і тканини не проводили [188].

Є інформація про порівняльне дослідження вивчення кісткоутворення після імплантації чистого магнію та гідроксилапатиту [182]. Імплантати були введені в дефект, відтворений у виростку стегнової кістки. Через 3 міс. виконано мікрокомп'ютерну томографію та проведені гістологічні дослідження. Встановлено, що зовні та всередині імплантатів із магнію розташовувалася новоутворена кісткова тканина, площа якої значно перевищувала такі навколо керамічних блоків. Не виявлено порушення гематологічних показників у досліджених групах тварин (концентрації магнію, креатиніну, аланінамінотрансферази, сечовини). Під час проведення токсикологічних досліджень порушень в серці, печінці, нирках і селезінці не визначено. Отримані авторами результати свідчать про високі остеогенні

властивості магнію та відсутність системних змін в організмі після його імплантації.

В інших дослідженнях у процесі вивчення токсичного впливу продуктів біодеградації сплаву магнію з цинком, марганцем і ніобієм не виявлено суттєвих відмінностей із контрольними групами тварин у біохімічних показниках крові та сечі [48, 126, 185].

Біодеградацію і процес кісткоутворення навколо магнієвих сплавів AZ31 і AlSi316L досліджували після їх введення в кістковомозковий канал стегнової кістки морським свинкам [244]. Магнієві сплави деградували через 18 тижнів після імплантації, заміщуючись кістковою тканиною, яка відрізняється за будовою від коркового шару кістки. Кісткова тканина формувалася безпосередньо на поверхні матеріалу, що свідчить про високі адгезивні й остеointегративні властивості сплавів.

В експерименті на кролях оцінено сплави на основі магнію ( $MgCa_{0.8}$ , LAE442), які порівняли з титановими імплантатами та резорбтивним полілактидом [121]. Імплантати були занурені в кістковомозковий канал великогомілкової кістки. Через 3 і 6 міс. після хірургічного втручання автори оцінили стан підколінних лімфатичних вузлів оперованих і умовно оперованих тварин. Виявлено, що магнієві сплави не викликають морфологічних змін в еферентних лімфатичних вузлах порівняно з матеріалами з титану та полілактиду, які широко використовують. Матеріал LAE442 не індукував навіть слабо виражених імунологічних реакцій. Авторидійшли висновку, що  $MgCa_{0.8}$  і особливо LAE442 придатні для біомедичного призначення.

В іншому експерименті продемонстровано, що швидкість біодеградації магнієвого імплантата і, як наслідок, зниження його механічної міцності, залежить від навколишнього середовища. Зокрема, швидкість біодеградації матеріалу в кістковомозковому каналі значно вища, ніж у кортексі [267, 268].



Важливою властивістю магнію був позитивний вплив на активність остеобластів і зниження кількості остеокластів у періімплантаційній ділянці, де відбувалося ремоделювання кістки [159].

Магнієвий сплав порівняно з біоінертними імплантатами має високі osteoінтегративні якості [117, 126]. На них, як показали автори, впливає безліч факторів, серед яких стан поверхні. Визначено підвищення шорсткості поверхні імплантата, яка формується в процесі біодеградації сплавів магнію, а також відсутність з'єднувальної капсули, яка зазвичай розташовується навколо біоінертного матеріалу і порушує його osteoінтеграцію. Сплави магнію мають виражені osteoкондуктивні й osteoіндуктивні якості, що підвищує його зв'язок з прилеглою кістковою тканиною.

Гістологічні та цитологічні дослідження, проведені різними авторами, показали позитивну дію іонів магнію на osteoгенез [126, 167, 268].

У процесі дослідження токсичної дії продуктів біодеградації сплаву магнію з цинком, марганцем і ніобієм не було виявлено суттєвих відмінностей від контрольної групи тварин за біохімічними показниками крові і сечі [126, 238, 263]. Автори дійшли висновку, що магній і продукти його корозії мають відмінну біосумісність.

Використано новий підхід до контролю швидкості корозії магнієвих сплавів шляхом нанесення пористої полімерної плівки з полікапролактону або дихлорметану, в яких розмір пор контролювали в ході виробничого процесу [249]. Мембранне покриття призводило до зниження швидкості деградації магнію. Дослідження на тваринах показали, що зразок без покриття розпадається швидше, ніж зразки з полімерним покриттям. Незважаючи на те, що формування кісткової тканини було виявлено на обох зразках, як показано за допомогою мікрокомп'ютерної томографії, великі обсяги новоствореної кісткової тканини спостерігали на зразках з полімерним покриттям. Під час гістологічного аналізу тканин, які оточують зразки, не виявлено ознак запалення, некрозу або скупчення водню в прилеглих тканинах. У сукупності ці дані свідчать про те, що використання

полімерних мембран, які покривають магній, може бути застосовано в майбутньому для клінічного використання.

Проводиться вивчення не лише регенерації кістки, а й хряща в умовах використання магнієвих сплавів [78, 139]. Відомо, що продукти корозії магнієвого сплаву локально змінюють рН, а різка зміна цього показника в ділянці перелому може вплинути на формування регенерату [200]. Крім того, окрему проблему представляє водень, який виділяється в результаті біокорозії, що також вимагає дослідження в умовах фіксації відламків кістки після перелому.

Багато дослідників відзначають позитивний вплив продуктів біодеградації магнію на хондро- і остеогенез. Доведено, що оптимальні концентрації магнію сприяють регенерації кістково-хрящових дефектів через вплив магнію на фенотипічні і генотипічні зміни хондроцитів і остеобластів [139, 142, 146, 180], але механізм їх дії поки не ясний і обумовлює проведення подальших досліджень. Згідно з однією із теорій, на поверхні магнієвого сплаву з біологічного оточення адсорбуються біологічно активні речовини білкової природи, які стимулюють ріст клітин і процес загоєння. Цьому передують іонообмінні реакції на поверхні впровадження і поява шару фосфату магнію [243, 246]. Вважають, що ця реакція сприяє формуванню прямих хімічних зв'язків між магнієвим імплантатом і мінеральною фазою новоствореної кісткової тканини.

Як підсумок, експериментальні дослідження на тваринах різних сплавів магнію дають можливість оцінити особливості поведінки імплантатів в кістковій тканині і вивчити їх вплив на організм.

## **1.6 Актуальні дискусійні питання**

Отже, сплави на основі магнію є унікальним матеріалом, який може бути використаний для виготовлення різних типів імплантатів для остеосинтезу в травматології та ортопедії. Механічні властивості магнієвих

сплавів дають можливість для виробництва різних металлофіксаторов: гвинтів, мініпластин, стрижнів, пористих металевих основ. Зразки, основою яких є магній, можуть мати низку переваг над біоінертними сплавами металів, полімерами та біокерамікою. Вони характеризуються біосумісністю, продукти їх корозії не токсичні, відсутня мутагенна дія. За механічними властивостями сплави магнію наближені до структури коркового шару кістки та мають остеоіндуктивні й антибактеріальні властивості. За умов їхнього застосування відсутня необхідність у повторному хірургічному втручанні, оскільки процес розсмоктування сплаву супроводжується формуванням нової кісткової тканини.

Необхідний комплексний підхід, що включає розробку нових сплавів, проведення експериментальних досліджень на тваринах, які дають можливість розкрити механізми перебудови сплавів магнію у фізіологічних умовах. Слід вивчити характер остеогенезу в ділянці перелому після встановлення імплантатів на основі різних сплавів магнію, оскільки зміна його якостей за рахунок легування, нанесення покриттів тощо призводить до зміни поведінки в кістці. Незважаючи на значну кількість досліджень різних сплавів магнію, кожен має певну кінетику поведінки в тканині й особливості впливу на метаболічні показники організму. Це передбачає необхідність проведення досліджень із вивчення корозії сплавів, що розробляють, впливу продуктів біодеградації сплавів магнію на прилеглі тканини, зокрема на клітини, які беруть участь у регенерації, і метаболічні показники організму загалом. Особливу проблему становить втрата жорсткості матеріалів зі сплаву на основі магнію в процесі його біодеструкції, що вимагає також адекватної оцінки вираженості корозії сплавів, які імплантують в кісткову тканину.

Незважаючи на те, що магнієві сплави привертають все більше уваги дослідників у галузі біоматеріалознавства, залишаються проблеми, які ускладнюють широке застосування металічного магнію та його сплавів для остеосинтезу. Зокрема, це стосується недостатності фізико-механічних

властивостей хімічно чистого магнію, який крихкий, слабкий на розрив, має низький модуль пружності Юнга (45 ГПа). Є певні труднощі, пов'язані з обробленням і виготовленням окремих видів фіксаторів. Складним залишається питання контролю швидкості біокорозії магнієвих імплантатів, оскільки імплантат повинен мати достатню міцність і корозійну стійкість на потрібний період часу, щоб відбулася консолидація перелому.

Разом із тим, незважаючи на низку позитивних якостей, практичне застосування сплавів на основі магнію стикається з серйозною проблемою подолання високої швидкості корозії, яка відбувається у фізіологічному середовищі організму. Для подолання наслідків біологічної корозії розробляють техніки обробки, спрямовані на зниження швидкості цього процесу, такі як додавання легувальних елементів, і методи модифікації поверхні. Серед досліджених сплавів практично відсутні дані про поведінку в кістці сплавів, до складу яких як легувальний елемент входить срібло. Відомо, що іонам срібла властива бактерицидність, і такі сплави можуть бути затребувані в ортопедії. Необхідні дослідження в цьому напрямі.

Розуміння основних питань, пов'язаних із впливом швидкості деструкції сплавів, дією матеріалів корозії на навколишні тканини, оцінка властивостей легувальних елементів, які входять в сплав і необхідні для отримання біорозчинних, повною мірою біосумісних і міцних ортопедичних імплантатів – це необхідна умова для широкого використання магнієвих сплавів в ортопедії і травматології.

#### **За матеріалами розділу опубліковано:**

[20] Головаха, М. Л., Яцун, Є. В., & Чорний, В. М. (2013). Історичні аспекти застосування біодеградуючих сплавів на основі магнію в остеосинтезі (огляд літератури). *Військова медицина України*, 13(1), 28–33.

[92] Чемирис, А. И., Цивирко, Э. И., Черный, В. Н., Шаломеев, В. А., & Яцун, Е. В. (2011). Биорезорбтивные свойства сплавов магния. *Травма*, 12(3), 144–146. <http://www.mif-ua.com/archive/article/23312>.

[95] **Черный, В. Н.** (2013). Перспективы применения биodeградирующих сплавов на основе магния в остеосинтезе. *Запорожский медицинский журнал*, (6), 76–79. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.6.20835>

[97] **Черный, В. Н., Яцун, Е. В., & Головаха, М. Л.** (2014). Исторические аспекты применения биodeградирующих сплавов на основе магния для остеосинтеза (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 105–109. <https://doi.org/10.15674/0030-598720141105-109>

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

#### 2.1 Дослідження хімічних та біомеханічних властивостей сплавів магнію для імплантатів в остеосинтезі

*Взаємозв'язок хімічного складу, структури та властивостей магнієвих сплавів з можливостями біорезорбції*

Магній — легкий ( $\rho = 1,74 \text{ г/см}^3$ ) і достатньо крихкий метал, має гранецентровану кубічну кристалічну решітку, його атомний радіус 0,160 нм, іонний радіус 0,104 нм,  $t_{\text{пл.}} = 650 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $t_{\text{кип.}} = 1090 \text{ }^\circ\text{C}$ . Механічні властивості чистого магнію невисокі (границя міцності при розтягненні  $60 \text{ МН/м}^2$ ; границя текучості  $38 \text{ МН/м}^2$ ; відносне видовження 50 %; твердість за Бринелем  $200 \dots 300 \text{ МН/м}^2$ ) [50], через це як конструкційний матеріал його майже не використовують. У машинобудуванні широко застосовують ливарні сплави на основі магнію, які містять алюміній, цинк, марганець, цирконій, неодим та інші легувальні елементи. За рівнем міцності та низкою інших основних властивостей (жароміцності, густини тощо) магнієві ливарні сплави підрозділяють на три групи (табл. 2.1, 2.2) [37].

*Таблиця 2.1*

Класифікація магнієвих ливарних сплавів за міцністю

Класифікація сплавів	Марки сплавів виробництва різних країн			
	Україна, ГОСТ 2856	США, ASTM B80	Великобританія, BS 2970	Японія, JIS H5203
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Середньої міцності	МЛ3	–	–	–
Високої міцності	МЛ4, МЛ5, МЛ6, МЛ8, МЛ12, МЛ15	AZ63A, AZ81A, ZK51A	MAG1, MAG2, MAG3, MAG4, MAG7	MC1, MC2, MC7

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4	5
Жароміцні	МЛ9, МЛ10, МЛ11, МЛ19	EZ33A, K1A, QE21A	MAG5, MAG6, MAG8, MAG9	MC8

Таблиця 2.2

Робочі температури експлуатації і порівняльні властивості магнієвих сплавів після гартування і старіння

Марка сплаву	Механічні властивості, не менше		Робочі температури експлуатації, °С
	$\sigma_b$ , МПа	$\delta$ , %	
МЛ4, МЛ5	226,0	2,0	150
МЛ11	137,0	2,0	200
МЛ10	226,0	3,0	250
МЛ19	216,0	3,0	250

За своїм хімічним складом ливарні магнієві сплави можуть бути віднесені до трьох основних груп (табл. 2.3):

- сплави системи Mg-Al-Zn: МЛ4, МЛ5, МЛ6;
- сплави системи Mg-Zn-Zr: МЛ8, МЛ11, МЛ15;
- сплави системи Mg-Zr-Nd: МЛ9, МЛ10, МЛ19.

Таблиця 2.3

Хімічний склад промислових магнієвих сплавів

Група сплавів	Хімічний склад, мас. % *)				
	Al	Zn	Mn	Zr	Nd
Mg-Al-Zn	2,5...10,2	0,2...3,5	0,1...0,5	–	–
Mg-Zn-Zr	–	0,2...5,0	–	0,4...1,1	–
Mg-Zr-Nd	–	–	–	0,4...1,0	1,6...2,8

Примітка: магній – решта.

У сплавах системи Mg-Al-Zn основним зміцнювачем є алюміній.

Діапазон концентрацій алюмінію в промислових магнієвих сплавах складає 1...10 %, всі вони є не евтектичними за рівноважною діаграмою [66]. Їх за вмістом алюмінію можна розділити на три категорії:

- 1) 1...3 % Al — характеризуються високими показниками міцності та пластичності, але мають низьку рідкотекучість і високу гарячу ламкість;
- 2) 4...7 % Al, — мають хороші механічні властивості та задовільну технологічність;
- 3) 8...10 % Al — належать до найтехнологічніших сплавів, але мають невисоку пластичність.

Алюміній утворює з магнієм твердий розчин з обмеженою розчинністю і інтерметаліди  $Al_3Mg_4$ ,  $Al_2Mg_3$  и  $Al_{12}Mg_{17}$  (рис. 2.1). Дані про розчинність Al у Mg помітно різняться, а прийняті в роботі, складають 11,6 ат. % при 438 °C і 1,3 ат. % при 100 °C [60].

Промислові сплави магнію з алюмінієм належать до старіючих, що дозволяє термічною обробкою поліпшити їхні властивості. У результаті нагрівання до 420 °C майже увесь алюміній переходить у твердий розчин. Після повторного нагрівання сплаву впродовж декількох годин за температури 150...250 °C виділяється  $\gamma$ -фаза, що забезпечує зміцнення сплаву. Виходячи з діаграми стану (рис. 2.1), можна очікувати, що ефект старіння буде спостерігатися в усіх сплавах, які містять більше ніж 2 % Al. На практиці помітне збільшення міцності в результаті старіння досягається в сплавах, які містять більше ніж 4...6 % Al, оскільки швидкість утворення нової фази залежить від температури старіння та міри пересиченості твердого розчину за цієї температури. Нині підтверджено наявність тісного зв'язку між процесом виділення  $\gamma$ -фази у процесі старіння та зміцненням сплаву. При цьому,  $\gamma$ -фаза виділяється спочатку по межах зерен, а потім усередині самих зерен, збіднюючи твердий розчин алюмінієм. Максимальна твердість сплавів магнію з алюмінієм досягається ще до повного виділення цієї фази з твердого розчину. При цьому, саме  $\gamma$ -фаза, розташована по межах зерен, безпосередньо відповідальна за зміцнення цих сплавів [60].



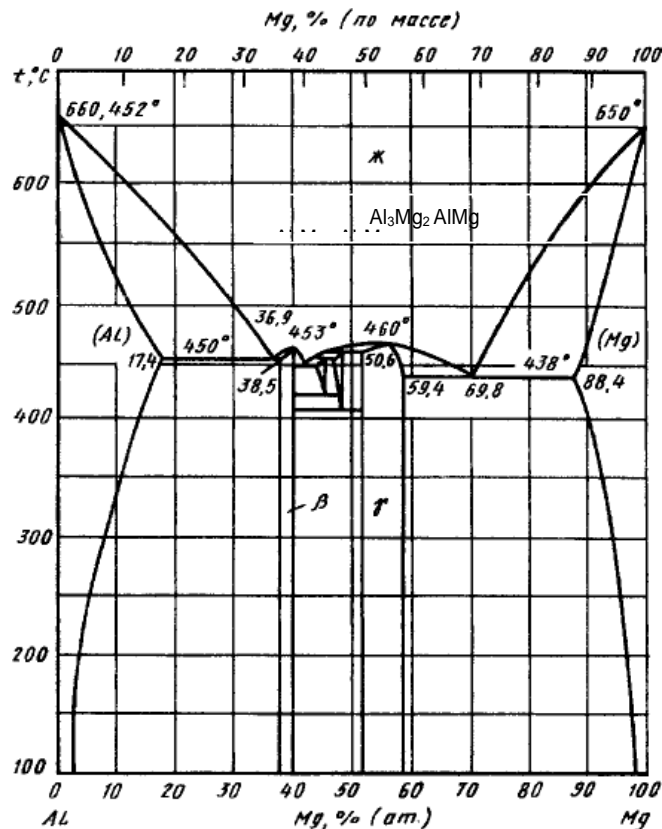


Рис. 2.1. Діаграма стану Mg – Al [70].

Вплив алюмінію на механічні властивості магнію досліджено Г. В. Рейнором [70]. Він відмітив, що границі міцності й текучості сплаву зростають зі збільшенням вмісту алюмінію, проте відносне видовження досягає максимуму за 3% Al. При цьому старіння помітно впливає на механічні властивості при вмісті в сплаві алюмінію від 4% і більше.

Марочний вміст цинку впливає меншою мірою на механічні властивості сплаву. Він утворює з магнієм твердий розчин (рис. 2.2), а також інтерметаліди  $\text{Mg}_{51}\text{Zn}_{20}$ ,  $\text{MgZn}$ ,  $\text{Mg}_2\text{Zn}_3$ ,  $\text{MgZn}_2$ ,  $\text{Mg}_2\text{Zn}_{11}$ , які мають незначні області гомогенності [60].

Кристалічна структура фази  $\text{MgZn}_2$  вивчена Лавесом і належить до так званих «фаз Лавеса», в яких краще заповнення простору досягається за умов співвідношення  $d_a : d_b = 1,225$ . Аналіз відомих фаз Лавеса показав, що атоми, які значно відрізняються розмірами, кристалізуються в щільнопаковану структуру [46].

У разі введення в магній 7,5% Zn, границя міцності сплаву помітно

збільшується. Пластичність сплаву збільшується за умов вмісту близько 3 % Zn. Виявлено, що сплави, які містять 2 % Zn і більше, можуть зміцнюватися у процесі старіння [70], проте зміцнювальна дія цинку зберігається лише до температури 150...200 °С [51]. У разі вмісту цинку в магнієвих сплавах у межах 0,1...2 % підвищується гарячеламкість [67], а за умов збільшення його до 4 % забезпечується хороша рідкотекучість і низька гарячеламкість. Інші дослідники [237] також відмічають, що в разі додавання в магнієвий сплав цинку по межах зерен утворюється фаза з низькою температурою плавлення, збільшуючи схильність до утворення гарячих тріщин.

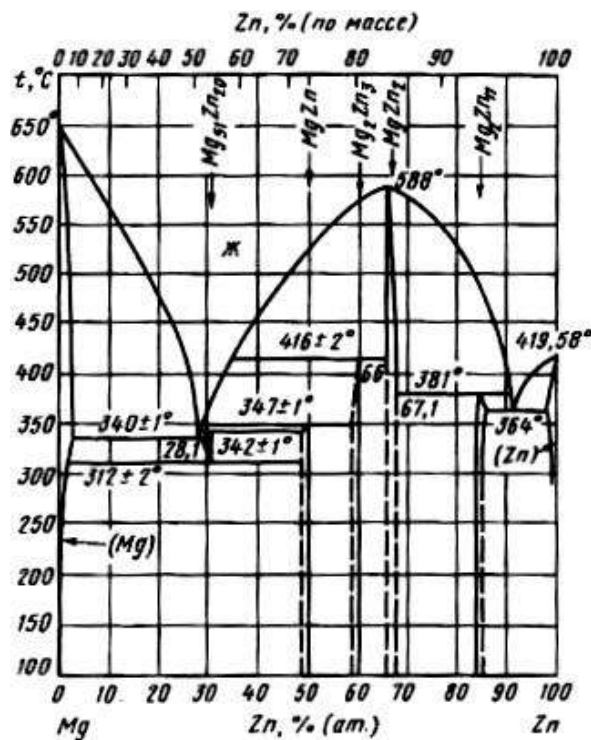


Рис. 2.2. Діаграма стану Mg–Zn [60].

Структура литих сплавів системи Mg–Al–Zn складається з твердого розчину алюмінію і цинку в магнії з включеннями інтерметалідів Mg<sub>17</sub>Al<sub>12</sub>. Зі збільшенням вмісту алюмінію в сплаві кількість інтерметалідної фази підвищується. Зі зростанням вмісту цинку в сплаві може утворюватися потрібна фаза Mg<sub>32</sub>(Al,Zn)<sub>49</sub>. Сплави системи Mg–Al–Zn мають хороші

ливарні властивості, достатню міцність і пластичність [40].

Сплави системи Mg-Zn-Zr в порівнянні із сплавами системи Mg-Al-Zn мають вищий рівень механічних властивостей, що обумовлено подрібненням зерна магнієвих сплавів цирконієм.

Цирконій має обмежену розчинність в магнії і його гранична розчинність складає 0,985 % (рис. 2.3) [60].

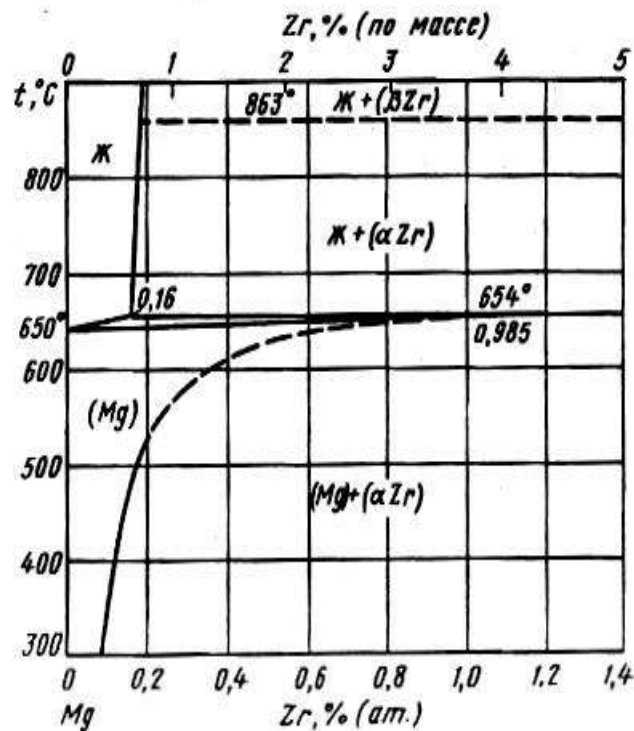


Рис. 2.3. Діаграма стану Mg–Zr [60].

Здатність цирконію подрібнювати зерно магнієвого сплаву пов'язана з утворенням під час охолодження розплаву великої кількості дрібних кристалів цирконію, які служать додатковими центрами кристалізації. Показано, що цирконій у кількості до 2 % в магнієвому сплаві значно подрібнює зерно [261].

Цирконій характеризується високою хімічною активністю по відношенню до легувальних компонентів магнієвих сплавів, домішок і газів. Він сприяє отриманню щільних відливок і перешкоджає виникненню газових пор. Водночас, дегазуюча здатність цирконію залежить від вмісту в магнії

цинку. У разі вмісту в сплаві 4,5 % Zn утворення гідридної  $\sigma$ -фази подавляється і виникають інтерметаліди  $Zn_2Zr_3$  [41].

Під час плавки магнієвих сплавів к сталевих тиглях присадка цирконію очищає розплав від заліза за рахунок утворення і подальшого видалення фази  $Fe_2Zr$ . У свою чергу, поглинання магнієвим розплавом заліза зі стінок тигля знижує вміст цирконію в розплаві.

Цирконій зменшує розчинність вуглецю в магнієвому розплаві, утворюючи власні карбіди. У цьому випадку ефект впливу вуглецю в сплавах, які містять цирконій, помітно знижується [5].

Структура литих сплавів системи Mg-Zn-Zr складається з твердого розчину цинку та цирконію в магнії й інтерметалідної фази, кількість якої росте зі збільшенням вмісту легувальних елементів. Після термічної обробки структура сплаву складається з  $\alpha$ -твердого розчину з наявністю цирконідів цинку або елементарного цирконію. Сплави системи Mg-Zn-Zr мають хороші технологічні властивості, підвищений рівень механічних якостей і жароміцність [29].

Сплави системи Mg-Zr-Nd належать до категорії жароміцних і значно перевершують за цим показником сплави інших систем [88].

Дія цирконію в цих сплавах, як і в сплавах системи Mg-Zn-Zr, зводиться до отримання дрібнозернистої структури відливок, що забезпечує їхні високі механічні властивості.

Дія неодиму на структуру і властивості магнієвих сплавів носить дещо інший характер. Зокрема, у сплавах системи Mg-Nd [71] (рис. 2.4) можуть утворюватися сполуки:  $Mg_{12}Nd$ ,  $Mg_{41}Nd_5$ ,  $Mg_3Nd$ ,  $Mg_{12}Nd$ ,  $Mg_2Nd$ ,  $MgNd$  [62]. Із боку магнію в сплавах спостерігається утворення евтектики за температурі 552 °C, в якій концентрація неодиму складає 7,6 ат. %.

Інтерметалід  $Mg_{12}Nd$  плавиться конгруентно і розпадається по евтектоїдній реакції на Mg и  $Mg_{41}Nd_5$ . Температура евтектоїдного розпаду сполуки  $Mg_{12}Nd$  близько 530 °C, розчинність Nd в Mg складає 0,31...0,34 ат. % [7].

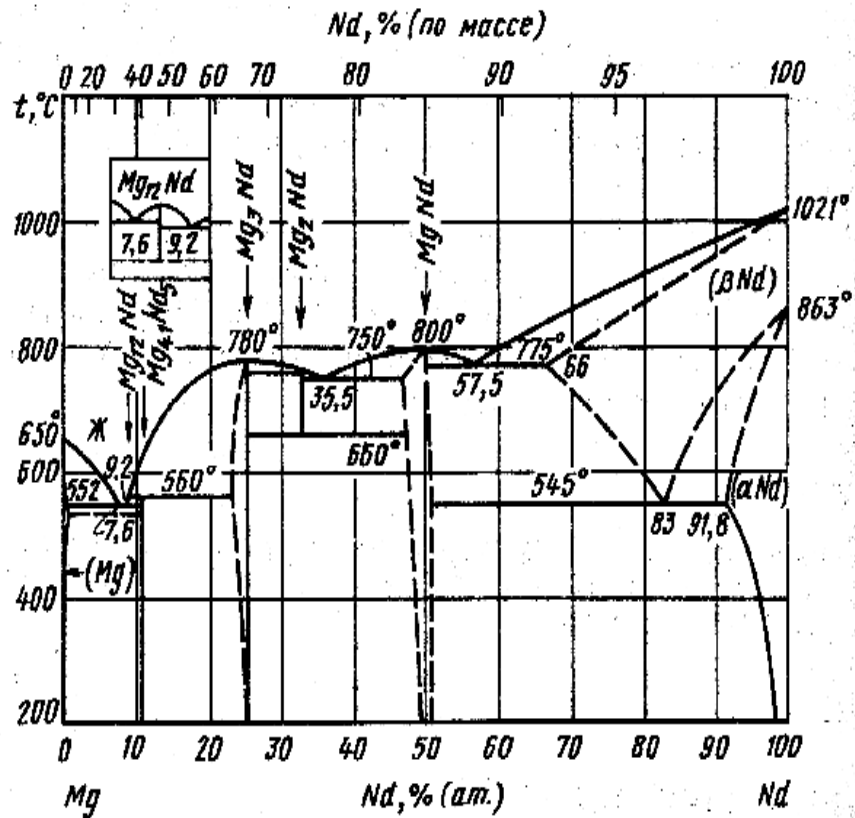


Рис. 2.4. Діаграма стану Mg–Nd [60].

Виявлено позитивну роль неодима в утворенні інтерметалідів, які зміцнюють сплав і сприяють підвищенню його термічної стабільності, оскільки температура плавлення цих інтерметалідів складає  $1480\text{ }^\circ\text{C}$ . Автори дослідження дійшли до висновку, що оптимальна присадка неодиму (2,5 %) забезпечує високий комплекс механічних властивостей сплаву [9].

Структура жароміцних сплавів системи Mg-Zr-Nd складається з твердого розчину і дрібних виділень фази  $(\text{Mg, Zr})_{12}\text{Nd}$ , розташованих, як по межах зерен, так і в тілі зерна. Дана інтерметалідна фаза є визначальною в підвищенні жароміцності і механічних властивостей магнієвих сплавів [39].

Системи «магній – рідкоземельні метали» (РЗМ) утворюють окрему групу сплавів, які характеризуються однотипними фазами, що мають однакові кристалічні структури. Сплави магнію з рідкоземельними металами представляють значний практичний інтерес, оскільки механічні властивості магнію і його сплавів при підвищених температурах покращуються при

введенні невеликих кількостей рідкоземельних елементів [38, 73, 74]. Додатки РЗМ в магнієві сплави підвищують їх температуру займання [10], яка помітно вища за температуру плавлення.

У магнієвих сплавах з РЗМ, що містяться в інтервалі концентрацій 0,5...1,5 мас. %, утворюється стійка інтерметалідна фаза  $Mg_3Al_4Zn_2Re$ , яка подрібнює зерно з 120...130 до 40...50 мкм і підвищує мікротвердість сплаву [236]. У іншій роботі [237] вказано, що РЗМ практично не впливають на механічні властивості магнієвого сплаву при кімнатній температурі, але значно покращують їх за температури 150 °С.

Перспективним напрямом підвищення фізико-механічних і експлуатаційних властивостей відливок із магнієвих сплавів є розроблення їхніх нових складів.

Поліпшення механічних і спеціальних властивостей литих магнієвих сплавів може здійснюватися дисперсними частинками, складнолегованим твердим розчином і оптимальною структурою після термічної обробки [58, 68, 81].

Зміцнення магнієвих сплавів дисперсними частинками досягається здебільшого в результаті старіння, яке ґрунтується на розпаді пересиченого твердого розчину з виділенням частинок, які блокують ковзання дислокацій і таким чином підвищують механічні властивості. Тому, під час вибору легувальних елементів для магнієвих сплавів важливим чинником є здатність їх утворювати тверді розчини з магнієм.

Розчинність елементів в магнії визначається близькістю їх атомних діаметрів (рис. 2.5), які, згідно з Юм-Розері [108], мають відрізнятися не більше ніж на 15 %. У разі порушення цього співвідношення відбувається зменшення енергії зв'язку атомів розчинника та легувальних елементів і внаслідок спотворення кристалічної ґратки розчинність зменшується. Проте існують чинники, які призводять до обмеження утворення твердих розчинів навіть у разі, коли відношення атомних діаметрів сприятливе. До них належать валентність і електронегативність [70].

Дослідження великої кількості систем сплавів [70] показало, що метал із більшою валентністю краще розчиняється в металі з меншою, ніж навпаки. При цьому збільшення валентності розчиненого елемента призводить до зменшення ділянки твердих розчинів.

Іншою важливою умовою розчинності елемента в металі-основі, згідно з дослідженнями Даркена, Гуррі [34], а також Гшнейднера [33] і Уоббера [86], є відмінність електронегативності елементів, яка не має перевищувати 0,2...0,4. Із аналізу електронегативності елементів (рис. 2.6) видно, що утворення сплавів на основі магнію ускладнюється внаслідок його низької електронегативності [34].

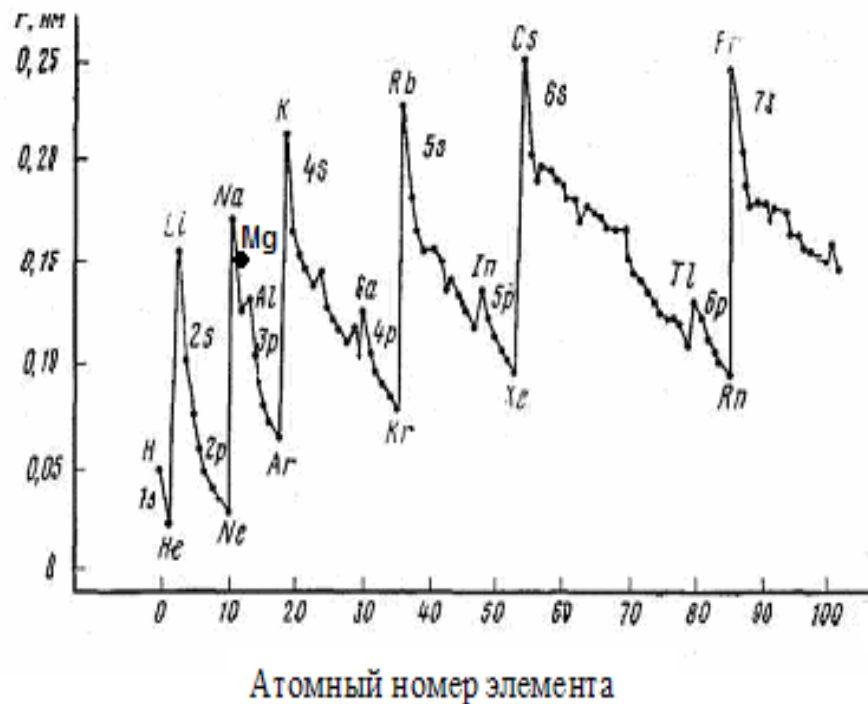


Рис. 2.5. Атомні радіуси елементів [58].

Для визначення корисності введення певного компонента в сплав необхідно використати дані діаграм стану досліджуваних систем, властивості зміцнювальних фаз, характер структури сплаву та її стійкість під час нагрівання [39].

Серед елементів першої групи Періодичної системи елементів лише срібло має сприятливі чинники по відношенню до магнію та обмежену

розчинність у ньому, як у рідкому, так і у твердому станах. Згідно з діаграмою стану Mg-Ag [60] можливе утворення сполук  $Ag_3Mg$ ,  $AgMg$  і  $AgMg_3$ . Фаза  $AgMg$ , що є електронним з'єднанням, не вступає в рівновагу з твердим розчином на основі магнію, тоді як фаза  $AgMg_3$  із гексагональною структурою може перебувати в рівновазі з твердим розчином.

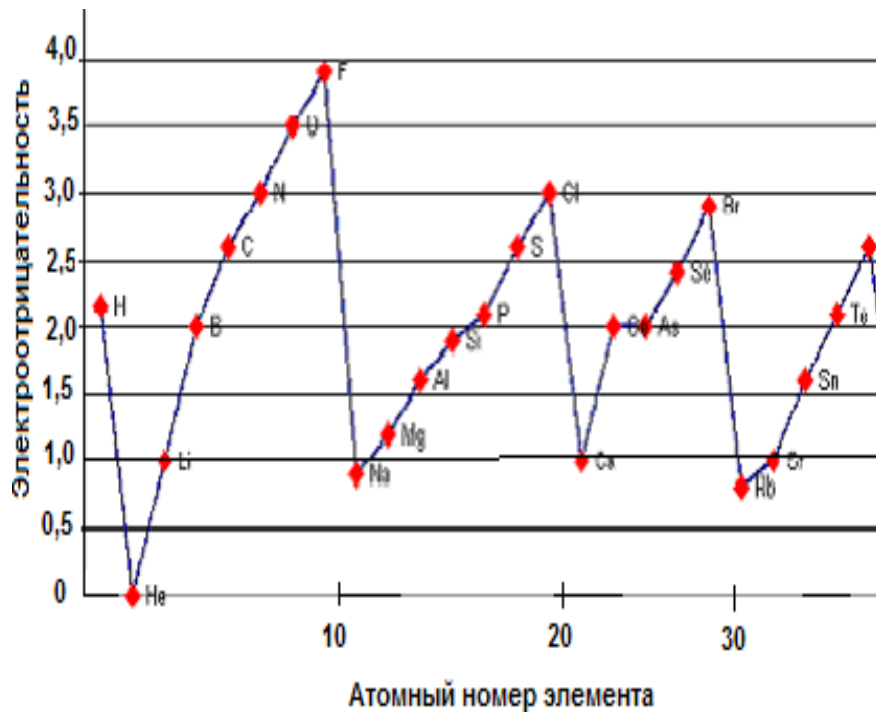


Рис. 2.6. Електронегативність хімічних елементів [34].

Срібло помітно покращує властивості магнію [109]. Границя міцності та плинності його поступово зростають зі збільшенням вмісту срібла, при цьому зростає і його пластичність [70].

Серед елементів II і III групи Періодичної системи елементи Al, Sc, Y, La і Zn мають сприятливий чинник по відношенню до магнію. Згідно з діаграмою Mg-Sc [60] розчинність Sc в Mg складає 15,9 ат. %. Скандій є перспективним матеріалом для створення легких сплавів із підвищеними властивостями [84, 165] і може подрібнювати лите зерно в кольорових сплавах [43, 47].

Вплив скандію на структуру та властивості відливок із магнієвих сплавів практично не вивчався. Визначено [93] позитивний вплив



модифікатора, який містить скандій, на підвищення механічних властивостей сплаву МЛ5 пч.

Для сплавів системи Mg-Y [44] характерне утворення сполук  $Mg_{17}Y_3$ ,  $Mg_5Y_2$  и  $Mg_3Y$ . Із боку магнію діаграма стану належить до евтектичного типу, де утворюється евтектика за температури  $565\text{ }^\circ\text{C}$  і концентрації 9 ат. % Y. Відомі роботи, присвячені вивченню характеру взаємодії елементів у системі Mg-Y, розчинності ітрію у твердому розчині, а також дослідженню складу та структури фаз, які утворюються в ній [42]. Розчинність ітрію за температури евтектики на думку різних авторів різна: від 9,5 до 12,6 %. При цьому встановлено, що зі зменшенням температури розчинність ітрію у твердому магнії значно знижується. Дослідники, які вивчали вплив ітрію на властивості магнієвих сплавів, дійшли висновку, що його позитивний вплив на магній обумовлений утворенням фази  $Mg_{24}Y_5$ , яка дає можливість підвищити міцнісні характеристики сплавів [39, 63]. Додатки ітрію в магнієвий сплав підвищують його властивості за рахунок дисперсних часток оксидів ітрію [59, 172].

Раціональний вміст ітрію в магнієвих сплавах ще вимагає уточнень. Деякі дослідники вважають, що оптимальна присадка ітрію складає 1,5...1,6 % [273], інші – до 5,2 % [181]. Водночас їхні висновки однозначні в тому, що утворені інтерметаліди  $Mg_{24}Y_5$  подрібнюють мікроструктуру, підвищують міцність на фоні зниження відносного видовження і звуження магнієвих сплавів.

Із рідкоземельними металами (La, Ce, Nd), які мають близькі атомні діаметри, магній утворює велике число з'єднань [235]. Відношення розмірів атомів рідкоземельних металів до розмірів атомів магнію наближається до величини, яка характерна для утворення фаз Лавеса. Тому їхні з'єднання мають кристалічну структуру, ізоморфну із структурою  $MgCu_2$ .

Практично усі елементи IV групи Періодичної системи мають сприятливий чинник по відношенню до магнію. Дані з впливу елементів IVa підгрупи Періодичної системи Д. І. Менделєєва на властивості магнієвих

сплавів носять суперечливий характер і мало вивчені. Хоча атомний чинник титану, цирконію, гафнію і торію знаходиться в межах сприятливої зони по відношенню до магнію, але їх розчинність в твердому стані у всіх випадках обмежена. Metали підгрупи IVa рідко утворюють широку область твердих розчинів, за винятком інших елементів цієї підгрупи з аналогічними електронними структурами [70].

Автори роботи [90] встановили, що температура кристалізації магнію не змінюється в разі введення в його розплав титану. Металографічні дослідження злиwkів магнію з титаном показали, що частинки титану механічно включені в магній, утворюючи осередки сегрегації. Таким чином, увесь титан, що знаходиться в рідкому магнії, виділяється з розплаву під час його твердіння. Інші автори вважають, що титан у кількості 0,2...0,4 % зміцнює магнієвий сплав і підвищує його пластичність за рахунок утворення інтерметалідних фаз [61]. Відомо дуже мало даних про вплив титану на механічні властивості магнію та його сплавів. Нині титан практично не використовують як легувальну добавка до магнію.

Із елементів IV групи Періодичної системи, гафній є дорогим і найменш поширеним елементом. Мабуть з цим пов'язана відсутність досліджень впливу гафнію на механічні властивості магнію і його сплавів [70]. Деякі дослідники також стверджують, що ці метали не сплавляються навіть після тривалої витримки при високих температурах [75].

Електропозитивний характер елементів IVб підгрупи (кремнію, германію і олова) підвищується у міру збільшення атомного номера і стійкіші з'єднання утворюватимуться між магнієм і кремнієм, а менш стійкі — між магнієм і свинцем. Вказані вище елементи утворюють з магнієм з'єднання  $Mg_2Si$ ,  $Mg_2Ge$ ,  $Mg_2Sn$ . При цьому відбувається поступове зниження температури плавлення з'єднань зі збільшенням атомного номера розчиненого елемента. Виділення з'єднань  $Mg_2Si$  и  $Mg_2Ge$  обмежує утворення твердого розчину кремнію і германію, і розчинність їх у магнії незначна (близько 0,003 ат. % кожного). Максимальна розчинність олова

(3,35 ат. %) нижче розчинності свинцю (7,75 ат. %) [70].

Кремній погано розчиняється в магнії за кімнатної температури. Незначна кількість його в магнії значно збільшує пластичність сплаву, практично не впливаючи на межу міцності. Із зростанням вмісту кремнію підвищується твердість і міцність сплаву в результаті утворення з'єднання  $Mg_2Si$ . Максимальна міцність досягається при введенні 1 % Si, у разі більшого вмісту кремнію властивості сплавів погіршуються [70]. Наявність кремнію в магнієвих сплавах [67] сприяє утворенню евтектичної складової, що підвищує рідкотекучість і знижує гарячеламкість, тому він особливо ефективний при отриманні відливок литвом під тиском. У іншій роботі [72] встановлено, що в системі добавки кремнію підвищують міцнісні характеристики без зміни пластичності аж до вмісту кремнію 1,2 %. У сплавах з 8,5 % Al при підвищенні вмісту кремнію до 0,8 % пластичність змінюється не істотно, але в разі введення 1,2 % Si помітно падає. Інтерметаліди що при цьому утворюються  $Mg_2Si$  підвищують жароміцність сплаву. У процесі виготовлення фасонного литва в шихту можуть потрапляти частки кремнезему, які під час взаємодії з магнієм відновлюються до кремнію, який взаємодіє із залізом і утворює інтерметалідні фази [1, 28].

Олово знижує межу міцності й опір корозії магнієвих сплавів, проте деяке поліпшення їхніх властивостей може бути досягнуте за допомогою старіння заздалегідь загартованих сплавів за рахунок виділення з пересиченого твердого розчину фази  $Mg_2Sn$  [60]. В інших роботах вказано, що олово значно зміцнює магній, трохи знижуючи при цьому пластичність. При цьому, сплави, які містять 4 % Sn і більше, під час старіння зміцнюються [70].

Вплив германію на механічні властивості магнієвих сплавах не вивчений.

*Проведення дослідних плавок, термічної обробки та визначення хімічного складу металу. Для обраних досліджень взяті базові промислові*

сплави МЛ5 і МЛ10 (ГОСТ 2856-79, табл. 2.4) виробництва АТ «МОТОР СІЧ», які виплавляли в тигельній індукційній печі ИПМ-500 номінальною місткістю 0,5 т, потужністю 140 кВт і продуктивністю 230 кг/год, а також у газовій роздавальної печі номінальною місткістю 150 кг.

Шихтою досліджуваних сплавів були матеріали: магній первинний чушковий Мг 90, Мг 95, Мг 96 (ГОСТ 804-93) [26], цинк чушковий Ц2 (ГОСТ 3640-94) [25], лігатура Mg-Nd, лігатура Mg-Sc, лігатура Mg-Zr Л2, алюміній первинний чушковий А5 (ГОСТ 11069-74) [23], лігатура Al-Mn. Досліджувані елементи вводили лігатурами на основі алюмінію і магнію з Ca, Ba, Ge, Sc, Si, Ag, Ti, Y, Zn, Hf, а також олово марки 01пч (ГОСТ 860-75) [27].

Таблиця 2.4

Хімічний склад сплавів МЛ5 і МЛ10 [24]

Марка сплаву	Хімічний склад, мас. %					
	Al	Mn	Zn	Zr	Nd	Mg
МЛ5	7,5...7,9	0,15...0,5	0,2...0,8	–	–	основа
МЛ10	–	–	0,1...0,7	0,4...1,0	2,2...2,8	основа

У тигельну піч ИПМ-500 завантажували заздалегідь нагріті шихтові матеріали та після розплавлення переливали у виймальні тиглі при 650...730 °С. Виймальні тиглі встановлювали в роздавальної печі, в яких доводили сплав за хімічним складом і рафінували флюсом ВІ-2 за температури 740...760 °С. Після цього в розплав вводили зростаючі присадки лігатур відповідних елементів (0; 0,05; 0,1; 1,0 % – за розрахунком), підігрівали, витримували розплав і за 730 °С заливали литі зразки та заготовки для механічних випробувань та металографічного контролю.

Дослідження металу проводили після термічної обробки за режимом: нагрів (до  $(415 \pm 5)$  °С для МЛ5 і  $(540 \pm 5)$  °С для МЛ10), витримка 15 год, охолодження на повітрі та старіння за  $(200 \pm 5)$  °С, витримка 8 год,

охолодження на повітрі.

Термічну обробку відливок проводили в термічній шахтній печі типу Белвью, потужністю 112 кВт і продуктивністю 95 кг/год, а також термічній печі типу ПАП-4М, продуктивністю 50 кг/год.

Якість литих зразків і заготовок із магнієвих сплавів у промислових умовах визначали рентгенівським методом контролю за допомогою апаратів РАП-150/300, РУП 150/300, РУП 400-5 і МИРА-2Д і реєстрували отримані дані на рентгенівські плівки РМ-1, РТ-1, РТ-2.

#### *Якісні та кількісні методи оцінювання структурних складових литва*

Макро- і мікроструктуру досліджуваних сплавів вивчали методами світлової мікроскопії («Neophot 32», «OLYMPUS IX 70») зі збільшенням до 500 разів. Шліфи для аналізу мікроструктури вивчали після термічної обробки, реактив для щавлення складався з 1 % азотної кислоти, 20 % оцтової кислоти, 19 % дистильованої води, 60 % етиленгліколя.

Фрактографічний аналіз зламів зразків проводили на електронному скануючому мікроскопі «JSM-6360LA».

Фазовий аналіз структурних складових магнієвих сплавів вивчали на електронному мікроскопі – мікроаналізаторі з енергодисперсійною приставкою РЭММА 202М і РЭМ 16И. У кожному аналізованому мікрооб'ємі записували енергодисперсійні спектри, які кількісно обробляли за спеціальною програмою на ПЭВМ. Обробкою цих спектрів визначали інтенсивності аналітичних ліній хімічних елементів, присутніх у спектрі.

#### *Визначення механічних властивостей*

Механічні властивості зразків із магнієвих сплавів визначали на розривній машині «INSTRON» 2801 по ГОСТ 1497–84 и ГОСТ 2856–79. Границю міцності ( $\sigma_B$ ) і відносне видовження ( $\delta$ ) визначали як на стандартних зразках із магнієвих сплавів, так і на зразках після їхньої витримки у венофундині впродовж 1, 2, 3 і 6 міс. за температури  $(36 \pm 1,0) ^\circ\text{C}$ ,

стабільність якої забезпечували за допомогою ультратермостата УТ-15. Зразки перед розміщенням у заміниках крові (венофундин, гелофузин) знежирювали етиловим спиртом. Через задану кількість часу зразки виймалися з розчину, з їхньої поверхні видаляли продукти корозії хромовим ангідридом, в якому зразки витримували за температури 18–25 °С протягом 3 хв. Після видалення продуктів корозії зразки промивали в проточній і дистильованій воді, висушували та проводили механічні випробування.

Мікротвердість структурних складових сплавів вивчали мікротвердомером фірми «Buehler» і LM–700AT за умов навантаження 0,1 Н згідно з ГОСТ 9450-76.

## **2.2 Експериментальне дослідження на тваринах**

### *Імплантація МЛ-10, модифікованого сріблом, щурам*

У роботі використано самців білих безпородних щурів лінії Вістар масою 220–270 г ( $n = 20$ ), які пройшли попередню акліматизацію протягом 14 діб. Тваринам дослідної групи ( $n = 14$ ) у м'язовий масив стегна імплантували фіксатор із модифікованого магнієвого сплаву.

Для контролю використано білих безпородних щурів-самців лінії Вістар масою 230–250 г ( $n = 6$ ), яким оперативне втручання не виконували (інтактна група). Усі маніпуляції проведено згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках». Надалі щурів обох груп утримували у стандартних умовах віварію.

Щури отримувались з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Догляд, утримання і годування тварин здійснювався в стандартних умовах стабільного мікроклімату віварію ЗДМУ МОЗ України в умовах 12-годинного світлового дня. Годування лабораторних тварин проводився на базі стандартизованого раціонного корму «Резон-1» КП-120-1 з вільним доступом до їжі та води, в умовах, що виключають вплив стресових факторів. Щури утримувались в стандартних

конвенціональних клітках з полікарбонату (Tecniplast S.p.A., Італія) розмірами 610x435x215мм або 335x235x190мм. За день до проведення оперативного втручання всі тварини підлягали огляду лікарем ветеринарної медицини. У дослідження включені тільки здорові тварини. Тварин рандомізують випадковим чином. Маркування тварин здійснювалось за допомогою 1% розчину брильянтового зеленого.

Після проведення наркозу, та обробки операційного поля у положенні дослідної тварини на боці з зафіксованими кінцівками на препарувальному лотці виконували доступ по передньо-латеральній поверхні верхньої третини лівого стегна (приблизно 2 см довжиною). Лапу максимально згинали в кульшовому суглобі для покращення доступу до вертлюгової ділянки стегнової кістки. М'які тканини до вертлюгової ділянки були розслоєні тупо. Щільно до стегнової кістки вводили стрижень з матеріалу МЛ-10 (довжиною 2,5 см та 1,2 мм завтовшки). Після чого м'які тканини ушиті послойно розсмоктуючим матеріалом, шкіра ушита капроном та оброблена йодом. Всі тварини перенесли оперативне втручання добре.

Після операції усі дослідні тварини знаходились у клітках 335x235x190мм по одній тварині та отримували розчин 6% глюкози у поїлку поруч із пляшкою з водою, даючи тваринам можливість пити те чи інше. Їжу також клли на дно клітки, щоб полегшити їжу. Кожні 24 години проводився ретельний огляд та обробка йодом прооперованої ділянки. Тварини знаходились по одній у клітці до знімання швів. Шви на шкірі знімали на 7 день після операції, щоб запобігти зараженню.

#### *Імплантація МЛ-10, модифікованого сріблом, кролям*

Незважаючи на велику кількість робіт, залишається не до кінця з'ясованим питання впливу розсмоктування сплаву магнію на процес репаративного остеогенезу після перелому кістки, що і послужило підставою для проведення роботи.

Дослідження виконано на 18 статевозрілих кролях самцях. Хірургічні втручання здійснювали в умовах асептики та антисептики в операційній районній ветеринарній лікарні. Після вистріження шерсті триразово обробляли шкіру розчином Бетадину, виконували лінійний пошаровий розтин до проксимального метаепіфіза стегнової кістки. Моделювали підвертлюгові переломи верхньої третини обох стегнових кісток за допомогою кусачок Лістона. В основній групі проводили інтрамедулярний остеосинтез фіксаторами зі сплаву МЛ-10, легованого сріблом. У контрольній групі тварин остеосинтез виконали стрижнями з іржостійкої сталі 12X18М10Т (рис. 2.7, а). Контроль здійснювали, проводячи рентгенографічне дослідження тварин (рис. 2.7, б). Рану пошарово зашивали, накладали асептичну пов'язку.



а



б

Рис. 2.7. Хірургічне введення імплантатів зі сплаву МЛ-10 кролю та їхнього положення на рентгенограмі.

Тварин виводили з експерименту через 2 тижні, 1 і 4 міс. після моменту операції. Виділяли стегнову кістку та розпилювали її через зону перелому разом з імплантатом. Для забору біологічного матеріалу проводили зріз по зоні репарації (рис. 2.8).



Кожен кроль пройшов передопераційний огляд, що включав в себе такі інструментальні методи обстеження, як біохімічний і загальний аналіз крові, аналіз сечі. Серед обстежених тварин під час об'єктивного обстеження проблем з серцево-судинної, дихальної, сечостатевої, нервової системами не виявлено.

Анестезія кроля ділиться на премедикацію (седативний ефект), введення анестетика та підтримання анестезії.



Рис. 2.8. Стегнова кістка кроля та імплантат після виведення з експерименту.

Введення седативних препаратів зменшує збудження і викликає розслаблення, дозволяючи встановити постійні катетери (для внутрішньовенного введення ліків і рідини) або провести інтубацію (для інгаляційної анестезії). Після заспокоєння тваринам встановлювали постійний катетер для введення анестетичних препаратів, препаратів для невідкладної допомоги та підтримувальної рідини для внутрішньовенного введення:

- Кетамін + ксилазін (Rompun®) — рекомендовано. Доза: кетамін: 10-40 мг/кг + ксилазін 3-5 мг/кг. Метод введення: ІМ (внутрішньом'язово).

Коментарі: Теплова підтримка має вирішальне значення. Для продовження анестезії додавали лише 1/3 дози кетаміну.

- Кетамін + Діазепам (Валіум®) — рекомендовано. Доза: кетамін: 20-40 мг/кг + діазепам 1-5 мг/кг. Метод введення: ІМ (внутрішньом'язово).

- Пропофол. Доза: 3-10 мг/кг. Метод введення: ІV (внутрішньовенний). Коментарі: Пропофол слід використовувати з обережністю у кроликів, оскільки тривале застосування може призвести до синдрому інфузії пропофолу. Пропофол викликає пригнічення дихання. Тварина, яка отримує пропофол, має бути інкубована після введення препарату.

Деякі приклади протоколів анестезії показані нижче і призначені для попередньої газової анестезії (ізофлуран або севофлуран) для технічного обслуговування (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Протокол анестезії

Препарат	Дозування, мг/кг	Шлях введення
Кетамін	5-10	внутрішньом'язово
Мідазолам	0,5-1	внутрішньом'язово
Бупренорфін	0,05	ІМ або SQ q 12 годин × 24-36 годин
Мелоксикам (після операції)	0,5-1	SQ і PO q 12-24 години × 3-5 днів

Принцип лікування переломів у кролів аналогічний принципам, встановленим для більш великих савців, і включають жорстку стабілізацію кісткових фрагментів. Під час роботи з кістками кролика властива проблема невеликого розміру та тонкого коркового шару. Фіксація кісткових фрагментів має нейтралізувати сили, що діють на місце перелому, для цього були використані біорезорбтивні імпланти на основі магнію.

*Оброблення та фарбування кісткової тканини для патоморфологічного дослідження*

*Фіксація отриманого матеріалу:* вибір фіксатора залежить від цілей і характеру дослідження. Для визначення компонентів кісткової тканини використовували 10 % розчин формаліну. Термін фіксації (не менше ніж 48 годин) залежить від товщини препарату (0,5-1 см).

*Кислотна декальцинація:* мінеральний компонент кісткової тканини в основному представлений кристалами нерозчинного гідроксиапатиту. Щоб видалити цю речовину з кістки, його проводять в розчинний стан в декальцінуючі розчинах, що володіють високою кислотністю.

Для декальцинації застосовують 5 % водний розчин азотної кислоти. Для його приготування в мензурку з притертою пробкою наливають 5-7,5 мл хімічно чистої концентрованої азотної кислоти (щільність 1,40) і додають до 100 мл дистильовану воду. В оптимальних умовах невеликі шматочки найщільнішою кістки декальцінуючі в розчині азотної кислоти вже через 10 год. Після декальцинації для придушення набухання сполучної тканини шматочки кістки на 24 год підвішують в 5 % розчині сульфату натрію або літію і лише після цього промивають протягом 24-48 год в проточній воді.

*Проводка (зневоднення матеріалу):* перед заливанням матеріалу в целоїдин його потрібно збезводнити. Застосовано спирти збільшеної концентрації — 70–80–96 %.

*Заливка:* зневоднений матеріал занурюють у суміш 100 % спирту з ефіром (1: 1) на 4-6 год, переносять у 2 % розчин целоїдину на 2-3 дні, потім у 4 % і 8 % розчини на 5-7 днів у кожен. Просочений шматочок заливають свіжим 8 % целоїдином ущільнюють в парах хлороформу (в ексикаторі). Ущільнений таким чином матеріал заливають 70 % спиртом для зберігання. Вирізані блоки наклеюють на дерев'яні колодки на 1 добу перед нарізанням.

Узагальнена схема гістотехнічної обробки матеріалу з кісток:

1. Фіксація матеріалу в 10 % нейтральному формаліні.
2. Промити в проточній воді 12-24 год.

3. Декальцинація.
4. Промити в проточній воді 24 год.
5. Спирти — 70, 80,96%, у кожному від 2 до 5 діб.
6. Спирт–ефір (1 : 1) — 1 порція 1 добу.
7. Спирт–ефір (1 : 1) — 2 порція 1 добу.
8. 2 % целоїдин — 5-7 діб.
9. 5 % целоїдин — 5-7 діб.
10. 8% целоїдин — 5-7 діб.
11. 10 % целоїдин — 3-5 діб.

*Забарвлення зрізів гематоксиліном і еозином:*

1. Гематоксилін карацу — 5 хв (можна довше до виразного фарбування остеоцитів).
2. Диференціація в підкисленому спирті до вираженого почервоніння зрізу (підкислений спирт готують з 1 мл концентрованої соляної кислоти і 99 мл 70 % спирту).
  3. 5 % розчин оцтової кислоти — 1 хв.
  4. Проточна вода, поки зріз не стане блакитним.
  5. 0,5 % розчин еозину — 1-2 хв.
  6. Короткочасна промивка.
  7. Зневоднення у двох змінах 96 % або абсолютного спирту.
  8. Просвітлення в суміші спирту з ксилолом і в ксилолі.

*Ультроструктурне дослідження*

Ультроструктурні дослідження з кількісним визначенням вмісту магнію в зоні перелому разом з імплантатом проводили на растровому електронному мікроскопі РЕМ 106И з системою енергодисперсійного микрoаналізу хімічних елементів. Підготовлення зразків до аналізу методом растрової електронної мікроскопії включала фіксацію матеріалу в 10 % нейтральному формаліні, проводку по спиртах висхідної концентрації, знежирення в ефірі та висушування на повітрі. Під час дослідження висушених зразків

використовували прискорювальну напругу 20 кВ, струм електронного зонда 60-90 мкА і діапазон збільшень від  $\times 80$  до  $\times 5000$ . Під час роботи використовували регульований нізковакуумний режим, що дозволило проводити дослідження без наплення струмопровідних шарів.

#### *Морфометричні методи дослідження*

З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів на гістологічних і гістохімічних препаратах. Для цього спочатку отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ при використанні різних об'єктивів мікроскопа залежно від мети аналізу. Морфометричний аналіз цифрових копій зображення проводили з використанням ліцензійної копії комп'ютерної програми GNU Graphics Image Manipulation Program (GIMP 2.82, 2012).

#### *Імуногістохімічне дослідження*

Проліферативну активність клітинних компонентів фіброваскулярної тканини в зоні перелому визначали з використанням моноклональних антитіл Mo a-Hu Ki-67 Antigen, Clone SP6 («ДАКО», Данія).

Для оцінювання результатів імуногістохімічної реакції з Ki-67 підраховували відсоток імунопозитивних клітин в стандартизованому полі зору мікроскопа AxioPlan 2 («Carl Zeiss», Німеччина) зі збільшенням  $\times 200$ , у кожному випадку аналізували по 200 клітин в 5 полях зору. Рівень експресії розцінювали як низький за наявності менш ніж 25 % імунопозитивних клітин у стандартизованому полі зору, як середній — за наявності 25-75 %, високий — за наявності більш ніж 75 %.

#### *Дослідження змін поведінки тварин після імплантації сплавів магнію, оцінювання загальної токсичної дії імплантів*

Спостереження за щурами, котрі перенесли маніпуляцію з імплантації фіксатора, тривало 6 міс. Для виявлення можливих ознак інтоксикації тварин

регулярно (двічі на місяць) зважували, стежили за їхньою руховою і дослідною активністю. Також постійно стежили за характером вживання ними води та їжі, станом шкірного покриву та слизових оболонок.

У процесі оцінювання змін, які відбувались у тварин під час хронічного токсикологічного експерименту, необхідно було виключити можливість впливу всіх побічних чинників, не пов'язаних із предметом вивчення (захворювання тварин, їхнє харчування, утримання тощо), тому умови утримання та характер харчування лабораторних щурів відповідали чинним стандартам.

Для вивчення поведінкових реакцій в аспекті токсикології виконували тест «відкрите поле», що полягає в дослідженні рухового компонента орієнтовної реакції та емоційної реактивності тварин, які перенесли операцію з імплантації магнієвих фіксаторів. Тест дозволяє оцінити вираженість і динаміку окремих поведінкових елементів, рівень емоційно-поведінкової реактивності тварини («седацію-ажитацію»), звикання, симптоми неврологічного дефіциту, локомоторну стереотипію, рухову активність, дослідну активність та емоційний стан.

«Відкрите поле» (ВП) часто використовують як скринінговий тест. У токсикологічних дослідженнях метод застосовують для виявлення мінімальних відхилень, викликаних токсичними агентами, в організмі тварини. Зазвичай у тесті ВП реєструють горизонтальну та вертикальну рухову активність, грумінг (чистку шерсті), обнюхування отворів, дефекацію. Крім того, у ВП зручно спостерігати за такими відхиленнями в моторній сфері, як хиткість ходи, тремор тощо.

Горизонтальна рухова активність (ГРА) тварин у ВП включає пробіжки різними траєкторіями, аж до кружляння навколо одного місця. Основним критерієм для ідентифікації такої форми поведінки є участь усіх чотирьох лап у переміщенні тварини.

Вертикальна рухова активність (ВРА) тварин у ВП представлена двома видами стійок: задні лапи тварини залишаються на підлозі арени, а передні

впираються у стінку поля (climbing) або залишаються у вільному положенні (rearing). Рівень дефекації вважається індексом «емоційності» тварини.

*Біохімічне дослідження метаболічних показників дослідних тварин, токсичної дії продуктів біодеградації сплаву*

Для виявлення порушень сечовидільної системи досліджували сечу тварин на вміст білка і нітритів. Для встановлення факту, чи не є продукти біодеградації імплантату причиною виникнення ендогенної інтоксикації, у плазмі щурів оцінювали показники: ступінь окислювального ушкодження білків, вміст молекул середньої маси (МСМ), а також нуклеїнових кислот (НК).

В основі визначення ступеня окислювального ушкодження білків (окисної модифікації білків) лежить реакція взаємодії окислених амінокислотних залишків із 2,4-динітрофенілгідразином із утворенням альдегідфенілгідразонів (АФГ), що мають максимум поглинання при 270 нм, і кетонфенілгідразонів (КФГ), що мають максимум поглинання при 363 нм. Результати виражали в умовних одиницях оптичної щільності у перерахунку на загальний білок з урахуванням коефіцієнта розведення. Загальний білок визначали стандартним біохімічним методом, використовуючи біуретовий реактив.

В основі методу спектрофотометрії визначення сумарного вмісту нуклеїнових кислот, розробленого А.С. Спіріним, лежить екстракція їх із біологічного матеріалу гарячою хлорною кислотою з подальшим визначенням поглинання екстрактів в ультрафіолетовій зоні спектра за 270 і 290 нм.

Метод визначення молекул середньої маси (МСМ) ґрунтується на осадженні білків із досліджуваної рідини 10 % розчином трихлороцтової кислоти з подальшим центрифугуванням і визначенням абсорбції світла супернатантом у 10 разів розведеним дистильованою водою. Завдяки наявності в структурі МСМ пептидних зв'язків і циклічних амінокислот,

вміст МСМ може бути встановлений за реєстрацією ефекту поглинання монохроматичного світлового потоку, викликаного ними. При цьому можливе виділення кількох фракцій МСМ, що виявляються при довжині хвилі 280 нм, 272 нм і 254 нм.

Кількісне визначення стабільних метаболітів оксиду азоту ґрунтується на спектрофотометрії барвника, що утворюється в ході реакції нітрит-іона з компонентами реактиву Грісса (розчин сульфаніаміду і N-(1-нафтил)-етилендіаміду в 2,5 % оцтовій кислоті) у видимій і ультрафіолетовій частині спектра, оскільки азобарвник, що утворюється, має оптичну щільність, пропорційну концентрації нітрит-іонів.

### **2.3 Дослідження бактеріологічних властивостей магнієвих сплавів легованих сріблом**

#### *Штами мікроорганізмів, що використовувались у дослідженнях*

Вивчення бактерицидної активності магнієвого сплаву проводили на базі мікробіологічної лабораторії навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

У роботі використовували еталонні тест-штами *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (*American Type Culture Collection*), отримані в бактеріологічній лабораторії відділу дослідження біологічних факторів ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України». Клінічні штами мікроорганізмів, які використовувались в дослідженнях, були отримані при бактеріологічному дослідженні біоматеріалу від хворих, що знаходились на лікуванні у відділеннях хірургічного профілю або у відділенні інтенсивної терапії КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня». Виділення штамів, їх попередня ідентифікація та вивчення їх чутливості до антибіотиків проводилось на базі бактеріологічної лабораторії відділення санітарно-епідеміологічного нагляду КУ «Запорізька обласна клінічна



лікарня» та в бактеріологічній лабораторії відділу дослідження біологічних факторів ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Детальне вивчення біологічних властивостей мікроорганізмів проводилось на базі мікробіологічної лабораторії Запорізького державного медичного університету. Первинні посіви культур проводили на прості, спеціальні та диференційно-діагностичні живильні середовища: ентеробактерії та неферментуючі грамнегативні мікроорганізми висівали на середовище Ендо (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Індія), ентерококи – на поживне середовище для виділення ентерококів («Ентерококкагар», ФБУН ГНЦПМБ, Росія), стафілококи – на жовтково-сольовий агар (ЖСА). Типові колонії пересівали для подальшої роботи на м'ясопептонний агар (МПА) (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Індія).

Для первинної ідентифікації мікроорганізмів вивчали культуральні властивості, а також, тинкторіальні ознаки з використанням складного методу забарвлення за Грамом. Додатковим підтверджувальним методом приналежності бактерій до грампозитивних чи грамнегативних бактерій слугував метод Грегерсена, у відповідності до якого культуру вносили у краплю 3% водного розчину КОН і спостерігали утворення в'язких слизових ниток у грам «-» або відсутність слизових ниток у грам «+» мікроорганізмів. Окрім культуральних і тинкторіальних ознак враховували продукування штамми каталази і цитохромоксидази.

Для визначення наявності каталази використовували реакцію з 3% розчином перекису водню, в якій ізоляти, що володіли даним ферментом утворювали бульбашки.

Для детекції цитохромоксидази культури досліджували за допомогою ОКCI-тесту (MICROLATEST, Erba Lachema, Республіка Чехія). Бактеріологічною петлею наносили культуру бактерій на індикаторну зону смужки. У присутності цитохромоксидази диметилпарафенілєндіамін вступає в кольорову реакцію альфа-нафтолом з утворенням індофенолового

синього, через що після 30 секунд спостереження відбувалось посиніння індикаторної зони, а при відсутності – зона залишалась без зміни кольору.

Лецитиназну активність стафілококів вивчали методом посіву на спеціальне живильне середовище ЖСА (м'ясопептонний агар з додавання 10 % NaCl і 10 % суспендованого в 200 мл 0,8 % NaCl жовтка курячого яйця). Наявність ферменту визначали за появою радужного сльїва навколо колоній стафілокока.

Гемолітичну активність культур встановлювали на кров'яному агарі за здатністю бактерій руйнувати еритроцити навколо колоній.

У неферментуючих грамнегативних бактерій виявляли продукцію пігменту піоціаніну при посіві на МПА.

Із метою диференціації мікробних ізолятів вивчали біохімічні властивості бактерій із використанням середовищ для ідентифікації мікроорганізмів, у тому числі, середовищ Гіса.

Для біохімічної ідентифікації ентеробактерій (ешерихій, клебсієл, ентеробактерів, протеїв) визначали продукцію каталази, цитохром оксидази, рухливість штамів, виділення сірководню на середовищі Олькеницького, продукування фенілаланіндезамінази, лізиндекарбоксілази, орнітиндекарбоксілази, індолу, уреазі; розкладання глюкози, 4 % лактози, сорбіту, аргініну, арабінози; утилізацію цитрату Симонса, ацетату та малонату натрію. Також, у бульйоні Кларка визначали продукцію ацетілметілкарбінолу в реакції Фогес-Проскауера та ферментацію вуглеводів в реакції на метил-рот.

Для вивчення біохімічних властивостей неферментуючих грамнегативних бактерій (псевдомонад, ацинетобактерів) вивчали їх гемолітичну активність, рухливість, продукування пігменту піоціаніну, цитохромоксидази, каталази, індолу, сірководню, лізиндекарбоксілази, орнітиндекарбоксілази, аргініндекарбоксілази; спроможність, або, навпаки, нездатність, на середовищі Хью-Лейфсона окислювати глюкозу до глюканової кислоти в аеробних умовах; здатність зростати на поживному агарі за температури  $(42 \pm 1)^\circ\text{C}$  і  $4^\circ\text{C}$  протягом 24 год, розріджувати

желатину, утворювати кислоту в разі зростання на середовищах з лактозою, мальтозою, манітом, фруктозою; відновлювати нітрати до нітритів.

Ідентифікацію стафілококів проводили за наявністю каталази, цитохромоксидази, продукцією пігменту, лецитинази, гемолітичною активністю; за ферментацією до кислоти в аеробних умовах сахарози, маніту, манози і мальтози та в аеробних і анаеробних – маніту; за розкладанням глюкози в анаеробних та аеробних умовах (на середовищі Хью-Лейфсона); продукцією плазмокоагулази. Для виявлення даного ферменту, культуру стафілококу вносили в пробірку з цитратною кролячою плазмою, інкубували за температури 36 °С. Про наявність плазмокоагулази свідчило утворення щільного згустку в пробірці

Біохімічну ідентифікацію ентерококів виконували за такими ознаками: продукція каталази, аргінідегідролази, утворення зони  $\alpha$ - або  $\beta$ -гемолізу навколо колоній; здатність до зростання в присутності жовчі, у 6,5 % NaCl; спроможність розкладати до кислоти арабінозу, глюкозу, мальтозу, рафінозу, рамнозу, ксилозу; зростання за температури 10 °С і 45 °С та в присутності телуриту калію на молочно-інгібіторному середовищі; редукція 0,1 % метиленового синього у молоці.

Вивчення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів проводили згідно вимог Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST, 8.0, The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>). Дослідження проводили диско-дифузійним методом згідно положень EUCAST з використанням агару Мюллера-Хінтона (МХА) (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Індія). без додаткових добавок, розлитого по 25 мл у скляні чашки Петрі (товщина агару дорівнювала  $(4 \pm 0,5)$  мм). Перед посівами поверхню агару в чашках підсушували у термостаті за температури 37°С, що попереджувало формування нечіткої зони затримки росту навколо колоній.

Для визначення чутливості культур мікроорганізмів до антибіотиків готували інокулят досліджуваного штаму методом прямого суспендування. З цією метою, чисту 18-24-годинну культури бактерій, що виросла на МПА, стерильною бактеріологічною петлею суспендували в стерильному фізіологічному розчині і доводили бактеріальну суспензію до щільності 0,5 за стандартом мутності МакФарланд з використанням прибору для визначення оптичної щільності бактеріальної суспензії (Densi-La-Meter, Erba Lachema). Оптична щільність 0,5 за МакФарландом відповідала навантаженню  $1,5 \times 10^8$  КУО / мл. Отриману суспензію використовували впродовж 15 хвилин після її виготовлення. Для посіву на агар, в отриманий інокулят занурювали стерильний ватний тампон, потім видаляли з нього надлишок суспензії, віджавши об стінки пробірки, що сприяло стримуванню надлишкового зростання на середовищі грамнегативних бактерій. Після цього, на поверхню агару МХА рівномірно (для отримання суцільного газону), штриховими рухами, наносили інокулят. Через 1-2 хв після нанесення суспензії, на поверхню підсушеного агару с досліджуваною культурою вкладали диски з антибіотиками виробництва Himedia Laboratories Pvt. Limited (Індія). Чашки с посівами інкубували в термостаті за температури  $(35 \pm 1)^\circ\text{C}$  16-20 год, після чого проводили облік результатів: вимірювання діаметру зони затримки росту мікроорганізму навколо диску з антибіотиком. Згідно отриманих даних визначали «резистентні», «помірно-резистентні» та «чутливі» до антибіотиків штами бактерій.

Вивчення чутливості бактерій до колістину виконували згідно вимог EUCAST методом серійних (послідовних) розведень. Спочатку виготовляли основний розчин колістину із розрахунку 1000,0 мкг антибіотика на 1 мл дистильованої води. У стерильних скляних пробірках в об'ємі 1 мл з основного розчину готували ряд серійних двократних розведень у бульйоні Мюлера-Хінтона (МХБ) (Himedia Laboratories Pvt. Limited, Індія) до концентрації 0,122 мкг/мл. Таким чином, дослідні концентрації антибіотика складали 500 мкг/мл; 250 мкг/мл; 125 мкг/мл; 62,5 мкг/мл; 31,25 мкг/мл;

15,6 мкг/мл; 7,8 мкг/мл; 3,9 мкг/мл; 1,95 ( $\approx 2$ ) мкг/мл, 0,987 ( $\approx 1$ ) мкг/мл, 04,9 ( $\approx 0,5$ ) мкг/мл; 0,24 мкг/мл; 0,122 мкг/мл, 0,061 мкг/мл, 0,03 мкг/мл. Для виготовлення посівного матеріалу суспензію 0,5 за МакФарландом розводили фізіологічним розчином до концентрації  $5 \times 10^6$  КОЕ / мл. Кінцева кількість бактерій, що вносились у пробірку з розведеннями антибіотика складала  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл. Посіви інкубували при температурі  $(35 \pm 1)^\circ\text{C}$  16-20 год, після чого проводили облік результатів і визначали мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК), яка встановлювалася по останній пробірці з візуально відсутнім ростом бактерій. Зростання культури в присутності антибіотику порівнювали з референтною пробіркою («негативний» контроль), що містила основний розчин без додавання в нього мікроорганізмів. Позитивним контролем дослідження слугували ємності з середовищем та культурами без додавання антибіотика. Для контролю якості виконання використовували штами *E.coli* ATCC 25922 та *P.aeruginosa* ATCC 27853. Штам вважався чутливим до колістину, якщо його МПК відповідала нормативним даним наведеним у EUCAST, тобто  $\leq 2$  мг/л (2 мкг/мл).

Антибіотикорезистентність ентеробактерій вивчали до ампіциліну (10 мкг/диск), ампіцилін-сульбактаму (10-10 мкг/диск), цефоксітіну (30 мкг/диск), цефепіму (30 мкг/диск), цефтріаксону (30 мкг/диск), цефотаксіму (5 мкг/диск), цефтазідиму (10 мкг/диск), іміпенему (10 мкг/диск), меропенему (10 мкг/диск), гентаміцину (10 мкг/диск), амікацину (30 мкг/диск), ципрофлоксацину (5 мкг/диск), офлоксацину (5 мкг/диск).

Чутливість штамів *A.baumannii* визначали до гентаміцину (10 мкг/диск), амікацину (30 мкг/диск), тобраміцину (10 мкг/диск), нетилміцину (10 мкг/диск), меропенему (10 мкг/диск), іміпенему (10 мкг/диск), ципрофлоксацину (5 мкг/диск), левофлоксацину (5 мкг/диск).

Антибіотикочутливість *P.aeruginosa* вивчали до колістину (МПК), гентаміцину (10 мкг/диск), амікацину (30 мкг/диск), тобраміцину (10 мкг/диск), Цефепім (30 мкг/диск), Цефтазідім (10 мкг/диск), меропенему

(10 мкг/диск), імipенему (10 мкг/диск), ципрофлоксацину (5 мкг/диск), левофлоксацину (5 мкг/диск). Чутливість псевдомонад до колістину визначали згідно вимог EUCAST методом серійних (послідовних) розведень. Штами *P.aeruginosa* вважались чутливими до даного антибіотика, якщо його МПК дорівнювала або була меншою, ніж 2 мкг/мл (2 мг/л).

У стафілококів вивчали чутливість до бензілпеніциліну (1 Од/диск), ампіциліну (2 мкг/диск), цефоксітіну (30 мкг/диск), норфлоксацину (10 мкг/диск), еритроміцину (15 мкг/диск), кліндаміцину (2 мкг/диск), лінезоліду (10 мкг/диск).

Дослідження антибіотикочутливості у ентерококів проводили з використанням дисків з ампіциліном (2 мкг/диск), імipенемом (10 мкг/диск), норфлоксацином (10 мкг/диск), ципрофлоксацином (5 мкг/диск), гентаміцином (30 мкг/диск), стрептоміцином (300 мкг/диск), ванкоміцином (5 мкг/диск), лінезолідом (10 мкг/диск), тігецикліном (15 мкг/диск).

Таким чином, після вивчення біологічних властивостей, у тому числі, чутливості до антибактеріальних препаратів, для досліджень було обрано 68 клінічних штамів, які відносились до різних груп мікроорганізмів, за морфологічною характеристикою відповідали своїм родовим ознакам та характеризувались множинною резистентністю до антибіотиків:

– 27 представників родини *Enterobacterales* (грамнегативні палички): 15 штамів *Klebsiella pneumoniae*, 3 штами *Escherihia coli*, 4 – *Enterobacter agglomerans*, 2 – *Enterobacter sakazakii*, 3 – *Proteus mirabilis*;

– 30 культур неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів (грамнегативні палички): 15 ізолятів *Acinetobacter baumannii* та 15 – *Pseudomonas aeruginosa*;

– 8 штамів родини *Staphylococcaceae*: 6 ізолятів *Staphylococcus aureus*, 1 *Staphylococcus haemolyticus*, 1 штам *Staphylococcus epidermidis* (грампозитивні коки) ;

– 4 культури *Enterococcus faecalis*, які належать до родини *Enterococcaceae* (грампозитивні коки).

### *Приготування екстракту магнієвого сплаву*

Для проведення експериментів, навішування стружки масою 1 мг попередньо промивали у стерильному фізіологічному розчині (0,85 % NaCl), потім стерилізували у 70 % спирті впродовж 5 хв у промивали в стерильному фізіологічному розчині. Після стерилізації стружка занурювалась в ємності зі свіжо виготовленим бульйоном Мюлера-Хінтона рН 7,4 (виробництво HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Індія) з розрахунку 1 мг стружки на 1 мл бульйону. Ємності зі зануреною стружкою інкубувались у термостаті Wise Cube (WTH-E420) за температури 37°C упродовж 72 год. Інкубація стружки в рідкому середовищі супроводжувалась утворенням продуктів біодеградації магнієвого сплаву внаслідок електрохімічних реакцій, що відбувались у живильному середовищі. Візуально процес супроводжувався газоутворенням внаслідок виділення водню ( $H_2$ ) та утворенням дрібного осаду, що складався з гідроксиду магнію ( $Mg(OH)_2$ ). Після інкубації надосадова рідина відбиралась і центрифугувалась за допомогою центрифуги CM-6MT SkyLine (виробник ELMi, Латвія) при 1000 оборотах впродовж 5 хвилин. Отриманий таким чином надосад (екстракт) характеризувався прозорістю та підвищеним рН середовища до 9,64 (визначення рН середовища проводили за допомогою рН-метр-мілівольтметра типу рН-150МА).

### *Техніка посіву*

Для дослідів використовували культури тест-штамів мікроорганізмів та клінічні ізоляти мікроорганізмів, які в процесі підготовки для дослідження вирощували на простому живильному середовищі МПА (виробник HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Індія) за температури 37°C впродовж 24 год. У стерильних умовах з добових культур бактеріологічною петлею готували гомогенний інокулюм у фізіологічному розчині густиною відповідно до стандарту каламутності (виробник ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2018 р., Росія) 10 міжнародних одиниць (МО), що орієнтовно відповідає  $10^9$  мікробних клітин в 1 мл середовища. З

отриманого інокулюму, методом серійних розведень у фізіологічному розчині, готували робочі суспензії мікроорганізмів  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ . Густина цих розведень відповідала концентрації мікроорганізмів від  $10^8$ ,  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$  КУО/мл. У дослідах використовували концентрації бактерій від  $10^9$  КУО/мл до  $10^4$  КУО/мл.

Для проведення експериментів, в стерильних умовах готовий екстракт стерильною піпеткою розливався по 2 мл у пробірки. У кожену пробірку вносили бактеріальний інокулюм, з розрахунку 0,1 мл суспензії на 1 мл екстракту.

В якості контролю використовували пробірки з бульйоном Мюлера-Хінтона без екстракту, в які вносили вищезначені посівні дози мікроорганізмів (контроль росту культури), пробірки з бульйоном Мюлера-Хінтона і екстрактом без внесення культури (контроль стерильності середовища та екстракту відповідно).

Ємкості з посівами ентеробактерій і неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів та контролюями інкубувались у термостаті при  $(36 \pm 1)^\circ\text{C}$  впродовж 72 год, із посівами стафілококів та ентерококів – протягом 120 год. Щодоби візуально визначали наявність зростання мікроорганізмів у пробірках та робили висів вмісту (0,1 мл) на чашки з агаром Мюлера-Хінтона (виробник HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Індія). Чашки з посівами термостатували при  $37^\circ\text{C}$  24 год. Таким чином, проводили по 3 висіви з пробірок з ентеробактеріями і неферментуючими грамнегативними мікроорганізмами та по п'ять висівів з пробірок зі стафілококами й ентерококами. В якості контролю використовували чашки з стерильним агаром. Додатково проводили висіви вмісту з контрольних пробірок на середовища Мюлера-Хінтона

#### *Облік результатів дослідження*

Оцінювали бактеріостатичну та бактерицидну активність екстракту, а саме, продуктів біодеградації магнієвого сплаву. Бактеріостатичну активність



визначали візуально по наявності або відсутності зростання мікроорганізмів у пробірках з посівами ентеробактерій та неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів впродовж 72 год, стафілококів та ентерококів – протягом 120 годин. Бактерицидну дію екстракту вивчали по наявності або відсутності зростання колоній мікроорганізмів на чашках з агаром Мюлера-Хінтона. Після кожного висіву з пробірок, по закінченню інкубації чашок проводили підрахунок колоній, що вирости на агарі.

Дослідження антимікробної активності екстракту магнієвого сплаву проводили в п'яти повторях.

Статистичний аналіз результатів вивчення бактерицидної активності продуктів біодеградації магнієвого сплаву проводили за допомогою ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 і StatSoft Statistica v12. При аналізі розподілів кількісних даних визначали міри центральної тенденції – медіана (Me), і міри дисперсії – інтерквантільний розмах у вигляді 25 і 75 перцентилей.

## **2.4 Характеристика клінічного матеріалу**

Після проведення механічних, морфологічних і токсикологічних досліджень властивостей було запропоновано сплав МС-10 (2.2... 2.8 % Nd; 0.4... 0,8 %; 0,1... 0,7 %), легований сріблом (ТУ У 24.4-14307794-270:2018), сертифікований для використання в медицині.

Робота була схвалена комісією біоетики в рамках теми кафедри травматології та ортопедії Запорізького державного медичного університету («Дослідження впливу сплавів магнію на регенерацію кісткової тканини та розробка пристроїв для остеосинтезу», державна реєстрація № 0111U0055856). Під час роботи ми виконали остеосинтез медіальної кісточки біорезорбіруємим імплантатом з модифікованого магнієвого сплаву МС-10 і проаналізували клінічний перебіг раннього і пізнього

післяопераційного періоду, реакцію м'яких тканин, рентгенологічну динаміку консолідації перелома і відновлення функції кінцівки.

В якості імплантата обрали малеолярний гвинт діаметром 3,5 мм з коротким різбленням (рис. 2.9), виготовлений з модифікованого промислового магнієвого сплаву МС-10. Мегнієвий сплав та гвинти було виготовлено на виробничій базі АТ «Мотор Січ». Гвинт має різблення на дві третини дістальної частини, голівка конічної форми з різницею в діаметрі з опорою не більш як 1 мм. Різблення на двох третинах дістальної частини дозволить здійснити компресію фрагментів кистки. Запропоновані розміри голівки гвинта та його конічна форма дозволяє імпресуватися в кісткову тканину майже повністю, що зменшує контакт гвинта з м'якими тканинами. Це уповільнить період резорбції голівки гвинта (Патент на корисну модель № 83676 від 25.09.2013).

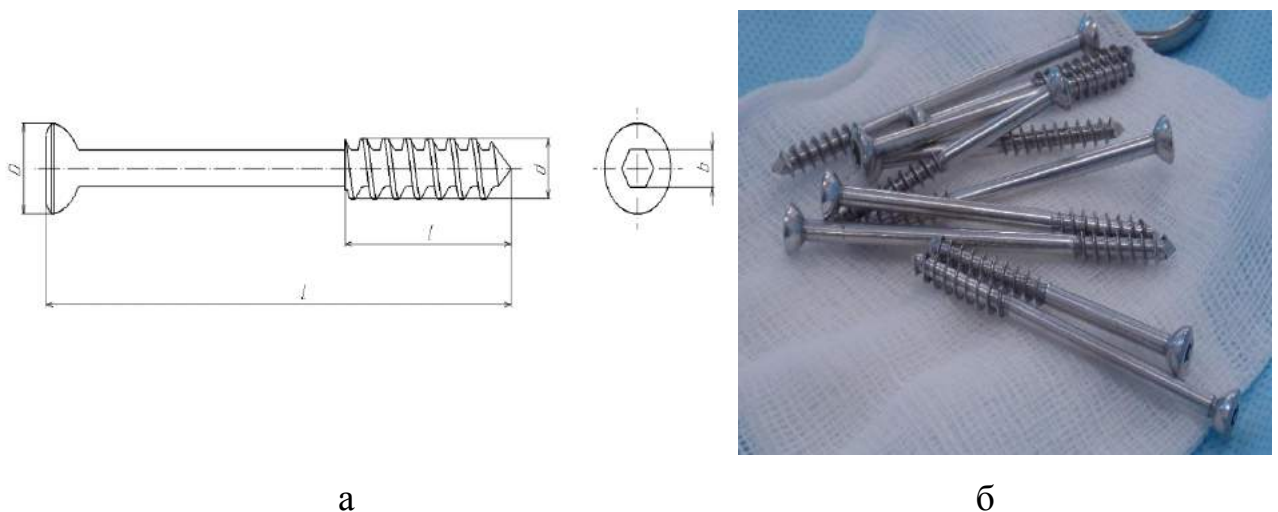


Рис. 2.9. Ескиз (а) та зовнішній вигляд (б) малеолярного гвинта, виготовленого зі сплаву МС-10.

Проведено аналіз результатів лікування 15 пацієнтів з переломами внутрішньої кісточки. В групі було 12 чоловіків та 3 жінки. Середній вік хворих складав 50,7 років, 3 з них мали ізолюваний перелом медіальної кісточки. У 12 хворих була зламана також і латеральна кісточка, з них 8 було пошкодження міжберцового сіндесмозу. Цім хворим проведено остеосинтез

екстрamedулярною пластиною зовнішньої кісточки з фіксацією міжберцового сіндесмоза блокуючим гвинтом за загально відомою методикою.

В якості групи порівняння вибрані пацієнти, які проходили лікування в ті самі строки. В групу порівняння ввійшли також 15 пацієнтів: 2 з них виконано остеосинтез внутрішньої кісточки, 13 хворим виконали остеосинтез зовнішньої кісточки пластиною та внутрішньої кісточки малеолярним титановим гвинтом. Розподіл пацієнтів за статтю, віком, строками після травми та нозологічними формами наведено в табл. 2.6–2.8.

Таблиця 2.6

Розподіл пацієнтів за статтю та віком

Група пацієнтів	Стать		Вікові групи (роки)			Усього пацієнтів
	М, ♂	Ж, ♀	18-44	45-59	60-74	
Дослідження	12	3	5	8	2	15
Порівняння	11	4	5	9	3	15
Статистична значущість	p > 0,05*		p > 0,05**			–

Примітки: \* - критерій  $\chi^2$ -квадрат, \*\* t-тест для незалежних вибірок

Після відкритої репозиції та тимчасової фіксації внутрішньої кісточки спицями Кіршнера, виконували остеосинтез малеолярним гвинтом діаметром 3,5 мм. з неповним різбленням, виготовленим з модифікованого магнієвого сплаву МС-10. Для застосування гвинта із сплаву МС-10 обов'язковим є нарізка різблення метчиком.

#### *Етапи оперативного лікування.*

Рішення про необхідність хірургічного лікування переломів кісточок має ґрунтуватися на тому, як краще відновити нормальну анатомію та функцію суглоба. Інконгруентність суглобових поверхонь призводить до патологічного навантаження на суглобовий хрящ і розвитку дегенеративно-дистрофічних змін.

Показання до виконання хірургічного лікування переломів кісточок:

1. Переломи типу 44 В1, 44 В2 і 44 В3 зі зміщенням відламків більше як на 1,5-2 мм, із будь-яким ступенем ротаційного зміщення, зміщенням під кутом, укороченням малогомілкової кістки більш, ніж на 2 мм, нерівномірністю суглобової щілини, збільшенням внутрішнього надп'яткового простору більше 4 мм.

2. Переломи типу 44 С1, зі зміщенням відламків більше ніж 2 мм, порушенням симетричності суглобової щілини.

3. Переломи малогомілкової кістки типу 44 С2 і 44 С3.

Ідеальний термін для хірургічного лікування переломів кісточок – до виникнення справжнього набряку та появи шкірних травматичних пухирів, тобто в першу добу після травми. За наявності інтрадермального та значного підшкірного набряків або шкірних травматичних пухирів проводили відтерміноване хірургічне втручання. При цьому перелом репонували щадними маніпуляціями й іммобілізували за допомогою добре протезованої гіпсової пов'язки, кінцівці надавали високе положення. Призначали знеболювальну та протинабрякову терапію. Можливість проведення хірургічного втручання визначали за поліпшенням стану м'яких тканин, а саме зменшенням набряку, розсмоктуванням шкірних пухирів, епітелізації садн і появи зморшкуватості шкіри в зоні операції.

#### *Передопераційна підготовка і планування*

Підготування до проведення хірургічного втручання починали з загальноклінічних досліджень. Виконували рентгенографію в прямій, бічній і, за необхідністю в додатковій проекції із внутрішньою ротацією стопи без гіпсової пов'язки. На рентгенограмах визначали тип перелому, ступінь зміщення відламків, стан міжгомількового зчленування. За необхідності з метою уточнення характеру ушкодження призначали МРТ. Після уточнення характеру ушкодження проводили планування хірургічного втручання: термін втручання, етапність, вибір доступів та імплантатів.

Пацієнта оглядав анестезіолог, який визначав ступінь операційного ризику (за шкалою American Association of Anaesthetists physical status score) і метод планованого знеболювання. За необхідності проводили консультації суміжних фахівців (невропатолог, судинний хірург та ін.). В обов'язковому порядку хворому пояснювали причину необхідності проведення хірургічного втручання, його характер, вид знеболювання, можливі ускладнення. Пацієнт підписував інформовану добровільну згоду пацієнта на хірургічне втручання та оброблення персональних даних.

*Особливості хірургічного втручання – остеосинтез медіальної кісточки імплантатом з МС-10*

На операційному столі пацієнта розміщували в положенні на спині. Це забезпечувало нейтральне положення стопи та запобігало її природній ротації назовні. Гомілку укладали на подушку, забезпечували згинання в колінному суглобі до 30°, що давало змогу провести одночасний доступ до медіального і латерального боків. Гемостатичний турнікет, зазвичай, не використовували. Застосовували класичні латеральний або задньо-латеральний доступи до зовнішньої кісточки і медіальний доступ до присередньої.

Латеральний доступ розташовували так, щоб забезпечити можливість проведення адекватної репозиції та фіксації з мінімальною травматизацією м'яких тканин. Шкірний розріз розташовували дещо наперед або назад від ймовірного місця розташування пластини, щоб пластина не знаходилася після закриття рани безпосередньо під шкірним рубцем.

Під час виконання доступу дещо наперед проявляли обережність щодо поверхневого малогомілкового нерва, який проходить наперед від малогомілкової кістки. При доступі, розташованому дещо ззаду, обережно ставилися до *n. suralis*.

Доступ до медіального відділу виконували дещо ззаду від присередньої кісточки вздовж великогомілкової кістки, злегка загинаючи дистально. При цьому в рані ідентифікували і захищали підшкірну вену і нерв.

Першим етапом здійснювали репозицію і фіксацію малогомілкової кістки. Перелом малогомілкової кістки зазвичай косий, латеральна кісточка частіше зміщується проксимально назад і ротується назовні.

Репозиція простого косоного перелому досягалася за допомогою тракції та внутрішньої ротації стопи. Відламки тимчасово стабілізували гострокінцевим репозиційним затискачем або кісткотримачем для малих фрагментів. У разі правильно виконаної репозиції лінія перелому практично зникала. Наступним етапом проводили міжфрагментарну фіксацію перелому малогомілкової кістки 3,5 мм кортикальним стягуючим гвинтом, який розташовували перпендикулярно лінії перелому. Після цього проводили накістковий остеосинтез або за допомогою конвенційної 1/3-трубчастої пластини, або використовували накісткову премодельовану пластину з можливістю поліаксіального введення і блокування гвинтів, яка фіксувалася до кістки за допомогою 3,5 мм самонарізних гвинтів.

У разі ушкоджень дельтоподібної зв'язки проводили ревізію медіального відділу суглоба, кістково-хрящові фрагменти витягували з порожнини суглоба, усували інтерпозицію дельтоподібної зв'язки та проводили її відновлення. У разі переломів присередньої кісточкі інтерпоновані ділянки окістя видаляли з щілини перелому. Однозубим гачком або гострокінцевим репозиційним затискачем захоплювали і репонували кістковий фрагмент, проводили тимчасову фіксацію спицями Кіршнера. Остаточну фіксацію виконували за допомогою гвинтів з біорезорбційного сплаву МС – 10. Біорезорбційний гвинт з правостороннім різбленням має в своїй конструкції монтажну, фіксуючу та погрузну частини. Монтажна частина має шестигранний отвір для викруткі. Фіксуюча частина забезпечує фіксацію до кістки. Погрузна частина центрує гвинт в раніше сформованому отворі.

За допомогою дрилі та направника на рівні верхівки кісточкі під кутом 30°-35° проводили формування каналу в великогомілковій кістці.

В сформованому каналі, за допомогою різьбового метчика, нарізають різблення. Надійна фіксація відламків без попередньої підготовки метчиком неможлива із за верогідності пошкодження імплантата. Тому нами була запропонована конструкція ручного різьбового метчика (рис. 2.10).

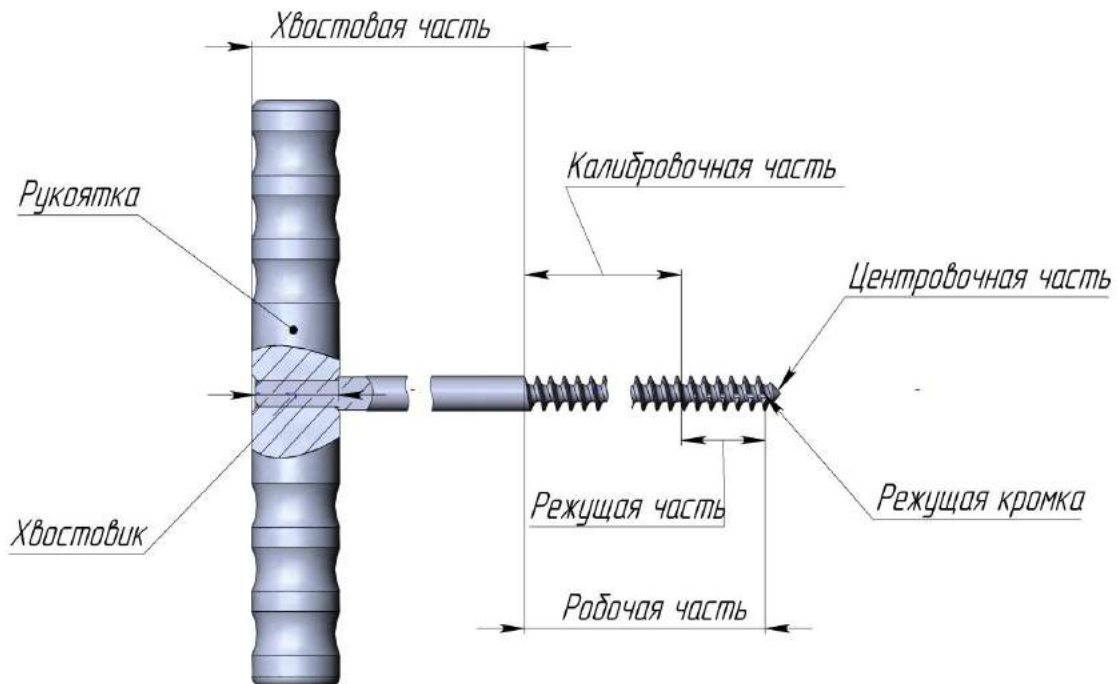


Рис. 2.10. Ескиз ручного різьбового метчика для формування різблення в каналі під імплантат зі сплаву МС-10.

Ручний різьбовий метчик для правостороннього різблення з від'єднуємою рукояткою має в своїй конструкції хвостову і робочі частини. Робоча частина ділиться на ріжучу та калібруючу. Хвостова частина фіксується в рукоятці за рахунок квадратного отвору для передачі крутящого моменту.

Зважаючи на те що використовують гвинт з біорезорбційного сплаву МС-10 в кісках немає потреби в проведенні чорнової та чистової нарізки в процесі формування сидла гвинта. Ручний різьбовий метчик має профіль та шаг різблення аналогічний до профіля гвинта. Погружна робоча частина має в своїй конструкції дві стружечні канавки.

Нарізання різблення ручним різьбовим метчиком починається з просвердлювання отвору свердлом відповідного діаметру. В глухих отворах засверловка повинна бути більше довжени гвинта.

Фіксують гвинт в отворі за допомогою викрутки з шестигранним кінцевиком.

Рани промивали розчинами антисептиків, пошарово зашивали.

#### *Післяопераційне відновне лікування*

Після операції пацієнт перебував під наглядом у відділенні до 5 діб. Головними завданнями в ранньому післяопераційному періоді були: знеболювання, профілактика інфекційних і тромбоемболічних ускладнень, рання реабілітація пацієнта.

Відразу ж після операції кінцівкам надавали підвищене становище. Для профілактики інфекційних ускладнень у день операції призначали цефалоспорини 1-2-го покоління, одна доза – перед операцією, друга – через 8 год. При цьому інфузії першої дози антимікробного засобу починали за 30 хв перед хірургічним втручанням. Крім того, із метою зменшення больового синдрому застосовували нестероїдні протизапальні засоби в стандартних дозах.

У першу та другу доби, а в подальшому кожні 2-3 доби за необхідності виконували перев'язки.

Підніматися з ліжка і ходити за допомогою милиць без опори на оперовану кінцівку дозволяли з другої доби. У перші 3-5 днів після операції з метою зменшення больового синдрому і створення оптимальних умов для загоєння післяопераційної рани застосовували зйомну гіпсову шину. Для профілактики м'язової атрофії та контрактур у колінному та надп'ятково-гомільковому суглобах пацієнти систематично виконували ізометричні скорочення м'язів стегна та гомілки. Після зняття іммобілізації дозволяли виконувати пасивні й активні рухи в суглобі до больового порогу. Шви знімали на 10-12-ту добу. У групі дослідження залежно від типу первинного



ушкодження через 3-4 тижні після операції хворим дозволяли дозоване осьове навантаження на оперовану кінцівку до 30 % від нормальної з використанням спеціального ортопедичного взуття, яке виключає небажані ротаційні рухи в післяопераційному періоді та забезпечує безпеку дозованого осьового навантаження. Етапи відновного лікування пацієнтів групи дослідження наведено в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

## Етапи відновлювального лікування пацієнтів

Етап, тиждень	Зміст
I, перший	1) Ходьба на милицях без навантаження на оперовану кінцівку з іммобілізацією знімною гіпсовою лонгетою; 2) Ізометричні скорочення м'язів стегна і гомілки, згинання та розгинання пальців стопи, рухи в колінному і кульшовому суглобах
I, другий-третій	1) Ходьба на милицях без навантаження на оперовану кінцівку без іммобілізації; 2) Активні і пасивні рухи в НГС до больового порогу.
II, четвертий-п'ятий	1) Ходьба в спеціальному ортопедичному взутті з дозованим навантаженням на нижню кінцівку до 30 %; 2) Остаточне відновлення обсягу рухів.
II, шостий-сьомий	1) Ходьба в спеціальному ортопедичному взутті з дозованим навантаженням на нижню кінцівку до 60 %;
III, сьомий-десятий	1) Ходьба в повсякденному взутті з повним навантаженням на нижню кінцівку

Усім хворим виконували рентгенологічний контроль на операційному столі, а також на 14-у добу після операції та ще через 8, 16 і 25 тижнів після операції. КТ надп'яtkового суглоба виконували на 5 тижні після операції.

Усім пацієнтам робили загальний аналіз крові, аналіз сечі, коагулограму, вимірювали АЛТ, АСТ, креатинін та мочевину при надходженні в стаціонар, на 12-у добу після проведення операції і ще три рази з проміжком у 8 тижнів.

Таблиця 2.8

## Розподіл пацієнтів за строком після травми

Група пацієнтів	1 доба	1 тиждень	2 тижні	3 тижні	Усього пацієнтів
Дослідження	5	6	3	1	15
Порівняння	4	6	5		15
Статистична значущість	p > 0,05*				–

Примітка: \*t-тест для незалежних вибірок

Таблиця 2.9

## Розподіл пацієнтів за нозологією

Група пацієнтів	44A2	44B2	44B3	44C2	44C3	Усього пацієнтів
Дослідження	1	8	4	1	1	15
Порівняння	2	4	6	2	1	15
Статистична значущість	p > 0,05*					–

Примітка: \*t-тест для незалежних вибірок

У першу добу після операції хворим призначали еластичне бинтування кінцівки та ізометричні вправи. На другу добу дозволяли рухатись без опори на прооперовану кінцівку, пасивні та активні рухи в суглобі з поступовим збільшенням амплитуди протягом 3 тижнів.

Антибактеріальна профілактика – Цефазолін 2,0 за 30 хв до операції і далі протягом 72 год. Профілактика тромбоемболічних ускладнень – еноксапарін 0,4 упродовж 30 діб. Перші 3 доби хворі отримували мелоксикам 15 мг на добу та омепразол 40 мг на добу. Медикаментозне лікування проводили з урахуванням особливостей статі, віку хворих і супутніх захворювань.

## **2.5 Статистична обробка цифрових показників**

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням стандартного пакету аналізу програми статистичної обробки результатів, версії «Microsoft Office Excel 2010», «STATISTICA® for Windows 12.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Для кожної досліджуваної величини визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного (m). Нормальність розподілу перевіряли з використанням тесту Колмогорова-Смирнова. За умови нормального розподілу, різницю відносних величин оцінювали із застосуванням критерію  $\chi$ -квадрат ( $\chi^2$ ). Статистичну обробку результатів проводили з використанням параметричного критерію t-Ст'юдента і непараметричного критерію Уїтні-Манна в рамках програми MS Excel. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## ВПЛИВ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ МАГНІЄВИХ СПЛАВІВ НА СТРУКТУРОУТВОРЕННЯ ТА МЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ІМПЛАНТАТІВ ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ

### 3.1 Аналіз механічних властивостей наявних сплавів на основі магнію і вибір критеріїв при виробництві імплантатів для остеосинтезу

Досліджували структуру і механічні властивості чистого магнію та сплавів МЛ5 і МЛ10 виробництва АТ «МОТОР СІЧ» в порівнянні з властивостями кістки людини.

Аналіз даних літератури щодо вивчення механічних властивостей різних кісток людини [173] показав, що вони лежать у таких межах:  $\sigma_b = 130...150$  МПа та  $\delta = 1...2$  %. З огляду на те, що середній термін зрощення кісток після переломів становить близько 3 міс., механічні властивості сплавів вивчали в динаміці на зразках після їхньої витримки в гелофузині (штучний замісник крові) протягом 1, 2, 3 і 6 міс. (табл. 3.1).

*Таблиця 3.1*

Показник  $\sigma_b$  (МПа) сплавів на основі магнію після витримки в гелофузині

Матеріал	Термін витримку в гелофузині (міс.)				
	1	2	3	4	6
Mg чистий	160,0	140,0	110,9	80,8	50,5
МЛ5	230,2	170,1	135,1	100,0	70,8
МЛ10	235,0	180,8	145,5	110,2	80,3

У результаті макрофрактографічного дослідження зламів литих зразків із чистого магнію встановлено наявність крихкої грубокристалічної структури (рис. 3.1, а). Фрактограма стандартного сплаву МЛ5 була помітно подрібненою (рис. 3.1, б), а сплав МЛ10 мав підвищену частку в'язкої

складової в зламі та матову дрібнокристалічну структуру (рис. 3.1, в).

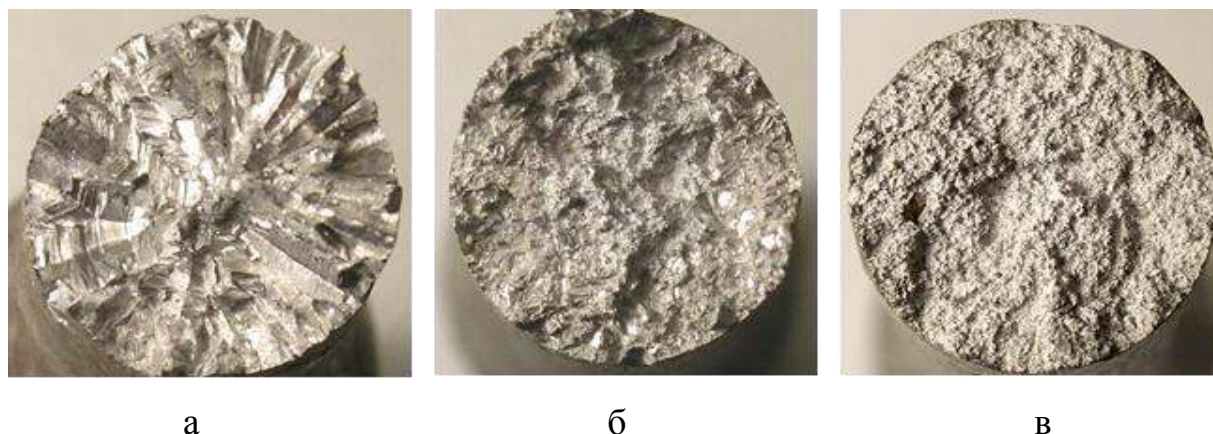


Рис. 3.1. Макроструктура зламів зразків: а) 99,9 % Mg; б) МЛ5; в) МЛ10. Зб. 5.

Мікроструктура виливків із чистого магнію була неоднорідною (рис. 3.2, а), сплаву МЛ5 стандартного складу — являла собою  $\delta$ -твердий розчин із наявністю евтектики типу  $\delta + \gamma$ , що розташовується по межах зерен, і окремих включень  $\gamma$ -фази (рис. 3.2, б). Мікроструктура термообробленого сплаву МЛ10 являла собою  $\delta$ -твердий розчин із наявністю евтектики сферичної форми складного складу, що містить Zr і Nd (рис. 3.2, в).

Аналіз отриманих даних показав, що втрата пластичних властивостей досліджуваних матеріалів за умов різної витримки в розчині гелофузину не значна та відповідає пластичності матеріалу кістки практично до 6 міс. витримки зразків. Проте витримка зразків в гелофузині перед їхнім випробуваннями призводить до значної втрати міцності. Зокрема, зразки з чистого магнію до витримки в гелофузині мають рівень міцності відповідний міцності кістки, який незначно зменшується через місяць перебування їх в гелофузині. Збільшення часу витримки зразків до 3 міс. і більше робить застосування магнію для імплантатів непридатним через їхню низьку міцність порівняно з міцністю кістки. Зразки зі сплавів МЛ5 і МЛ10 мають вищі показники міцності порівняно з чистим магнієм. Проте рівень їхньої міцності після 3 міс. витримки в гелофузині недостатній і не відповідає

міцності кістки, що може спричинити передчасне руйнування конструкції при прикладанні зовнішнього навантаження.

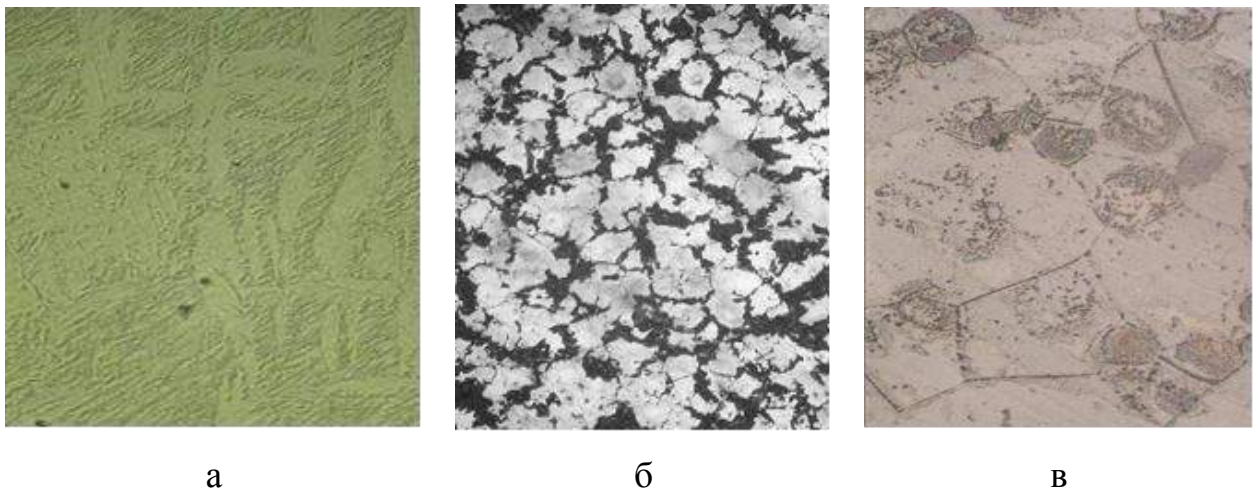


Рис. 3.2. Мікроструктура термооброблених зразків: а) 99,9 % Mg; б) МЛ5; в) МЛ10. 3б. 100.

Таким чином, досліджувані матеріали на основі магнію не можуть забезпечити міцність, рівну міцності кістки протягом її зрощення після перелому ( $\sigma_b \geq 150$  МПа і  $\delta \geq 3$  % протягом 3 міс.). Підвищити механічні властивості магнієвих сплавів можна шляхом застосування металургійних технологій, одним із перспективних напрямків розвитку яких є мікролегування.

### **3.2 Обґрунтування вибору легувальних і модифікувальних елементів для магнієвих сплавів**

Основними способами отримання високої міцності в литих сплавах на фоні збереження достатньої в'язкості є: утворення складнолегованих твердих розчинів, зміцнення дисперсними частинками та створення оптимальної структури термічною обробкою. Для забезпечення сприятливого поєднання міцносних і пластичних властивостей литих магнієвих сплавів можливе використання усіх трьох напрямів.

Під час вибору легувальних елементів для магнієвих сплавів важливим чинником є їхня здатність утворювати тверді розчини з магнієм, тобто розчинятися в ньому. Розчинність елементів у магнії визначається близькістю їхніх атомних радіусів, які, згідно з Юм-Розері, мають відрізнятися не більше ніж на 15 % [139]. У випадку порушенні цього співвідношення відбувається зниження енергії зв'язку атомів розчинника та легувальних елементів і зменшується розчинність внаслідок викривлення кристалічної ґратки. Іншою важливою умовою розчинності елементу в металі-основі, згідно з дослідженнями Даркена, Гуррі, а також Гшнейднера і Уоббера, є відмінність електронегативності елементів, яка не повинна перевищувати 0,2...0,4 [138, 140, 141].

Із усього різноманіття елементів періодичної системи Д. І. Менделєєва, лише декілька мають сприятливе співвідношення атомного діаметру ( $\leq 15$ ) і електронегативності ( $\leq 0,4$ ) і здатні утворювати тверді розчини заміщення з магнієм, незначно спотворюючи його кристалічну решітку та зміцнюючи його (табл. 3.2). Ці елементи представляють інтерес для дослідження їхнього впливу на структуру та властивості магнієвих сплавів.

Таблиця 3.2

Атомні радіуси ( $A_r$ ), електронегативність елементів ( $E/O$ ) і співвідношення їх по відношенню до магнію

Група таблиці Менде- лєєва	Елемент	$A_r$ Эл., м	$(A_r \text{ Mg} - A_r \text{ Эл}) /$ $A_{\text{Mg}}, \%$	$E/O_{\text{Эл.}}$	$E/O_{\text{Mg}} -$ $E/O_{\text{Эл.}}$
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
I а	Ag	0,144	10,0	0,56	0
	Li	0,155	3,1	0,40	0,16
II а	Mg	0,160	--	0,56	--
II б	Zn	0,138	13,8	0,66	-0,10
	Cd	0,156	2,5	0,62	-0,06

Продовження табл. 3.2

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
III а	Sc	0,164	1,2	0,53	0,03
	Y	0,181	-13,1	0,48	0,08
	In	0,166	-3,8	0,69	-0,13
	Nd	0,182	-13,8	0,95	-0,39
III б	Al	0,143	10,6	0,70	-0,14
	Ga	0,141	11,9	0,75	-0,19
IV а	Ti	0,146	8,8	0,61	-0,04
	Zr	0,160	0	0,57	-0,01
	Hf	0,159	0,6	0,50	0,06
IV б	Si	0,136	15,0	0,83	-0,27
	Ge	0,137	14,4	0,84	-0,28
	Sn	0,158	1,3	0,75	-0,19
	Pb	0,175	-9,4	0,78	-0,22

Зміцнення дисперсними частками магнієвих сплавів є іншим важливим чинником поліпшення їхніх властивостей. Магній, взаємодіючи з низкою елементів, утворює інтерметаліди, що зміцнюють сплав. Утворення інтерметалідів і їх властивості обумовлені електронною будовою взаємодіючих елементів, що входять в сплав (табл. 3.3).

Проте підбір легувальних компонентів для магнієвих сплавів у разі виробництва імплантатів для остеосинтезу вимагає додаткових обмежень, обумовлених їхньою токсичністю.

На підставі цього перспективними елементами для легування магнієвих сплавів із метою підвищення не лише механічних властивостей, а й усунення токсичного впливу на організм людини, були вибрані: Ge, Nd, Ag, Si, Y, Sc, Zr, Ti, Hf. Досліджували вплив зазначених елементів на структуроутворення та механічні властивості відливок із магнієвого сплаву МЛ5 — найдешевшого для проведення експериментів.



Таблиця 3.3

Фрагмент таблиці періодичної системи Д. І. Менделєєва, що відображає електронну конфігурацію елементів

Період	Група			
	I	II	III	IV
1	H $1s^1$	–	–	–
2	Li $2s^1$	Be $2s^2$	B $2s^2 2p^1$	C $2s^2 2p^2$
3	Na $3s^1$	Mg $3s^2$	Al $3s^2 3p^1$	Si $3s^2 3p^2$
4	K $4s^1$	Ca $4s^2$	Sc $3d^1 4s^2$	Ti $3d^2 4s^2$
	Cu $3d^{10} 4s^1$	Zn $3d^{10} 4s^2$	Ga $3d^{10} 4s^2 4p^1$	Ge $3d^{10} 4s^2 4p^2$
5	Rb $5s^1$	Sr $5s^2$	Y $4d^1 5s^2$	Zr $4d^2 5s^2$
	Ag $4d^{10} 5s^1$	Cd $4d^{10} 5s^2$	In $4d^{10} 5s^2 5p^1$	Sn $4d^{10} 5s^2 5p^2$
6	Cs $6s^1$	Ba $6s^2$	Nd (лантаноїди) $4f^4 6s^2$	Gf $4f^{14} 5d^2 6s^2$
	Au $4f^{14} 5d^{10} 6s^1$	Hg $4f^{14} 5d^{10} 6s^2$	Tl $4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^1$	Pb $4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^2$

#### *Вплив елементів I і II груп Періодичної системи*

Серед елементів I і II груп Періодичної системи лише срібло та цинк мають сприятливий чинник по відношенню до магнію. Ці елементи мають обмежену розчинність у твердому стані та можуть утворювати з магнієм велику кількість інтерметалідів.

Вивчали вплив срібла (0,046; 0,12; 0,98 %) на структуру  $nf$  властивості

магнієвого сплаву МЛ5. Властивості магнієвого сплаву МЛ5 вивчали за умов вмістці 0,32 і 0,97 %. Хімічний склад сплаву МЛ5 досліджуваних варіантів задовольняв вимогам ГОСТ 2856-79 і за змістом основних елементів знаходився приблизно на одному рівні (8,8 % Al, 0,35 % Mn, 0,32 % Zn, 0,01 % Fe, 0,007 % Cu, 0,02 % Si).

Макрофрактографічне дослідження зламів литих зразків із стандартного сплаву МЛ5 показало наявність в структурі крупнокристалічної будови. Введення срібла та підвищений вміст цинку призвели до помітного подрібнення макроструктури та характер зламу ставав матовим, дрібнокристалічним (рис. 3.3).

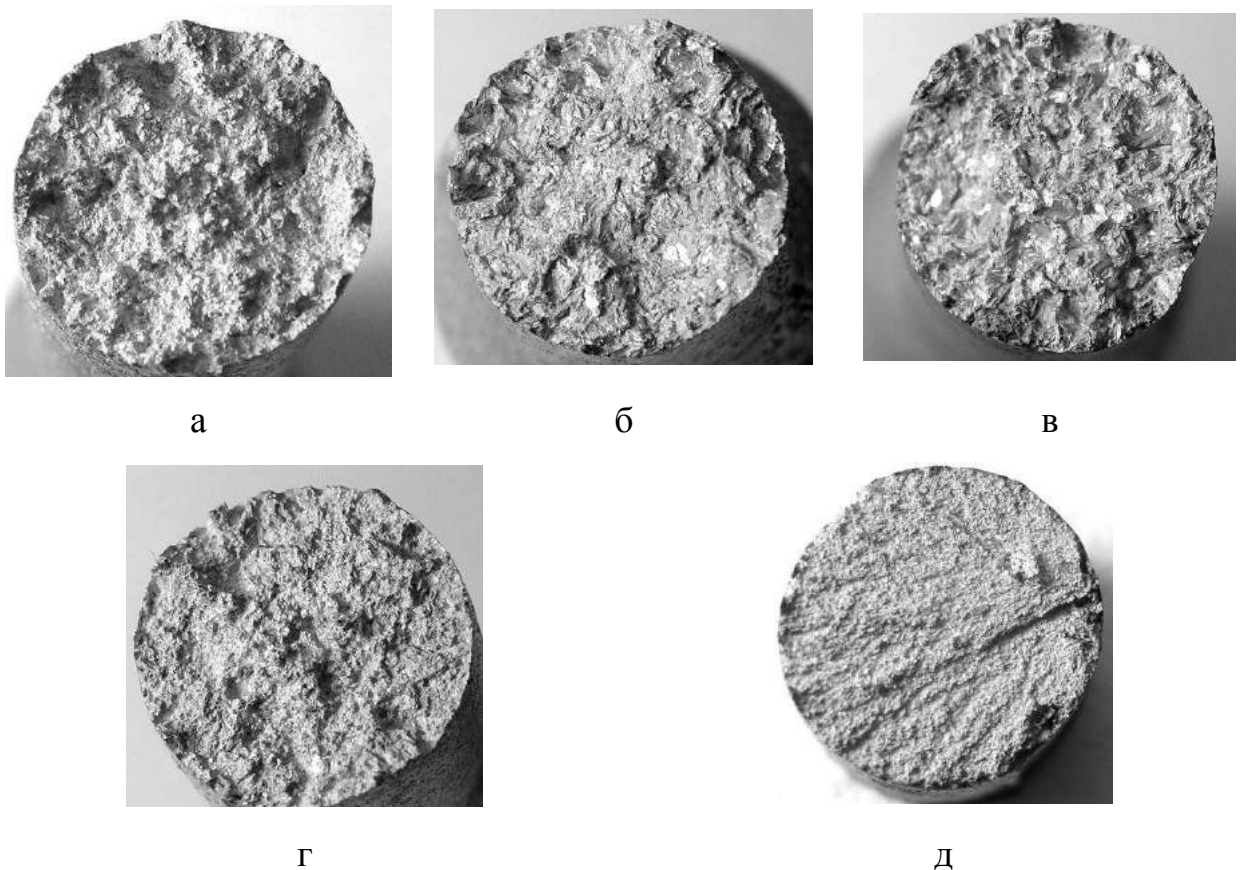


Рис. 3.3. Макрофрактограми зламів литих зразків із сплаву МЛ5 зі сріблом і цинком: а) стандартний сплав; б) 0,046 % Ag; в) 0,12 % Ag; г) 0,98 % Ag; д) 0,97 % Zn. Зб. 5.

Мікроструктура сплаву МЛ5 стандартного складу представляла собою

$\delta$ -твердий розчин з наявністю евтектики типу  $\delta + \gamma$ , розташованою по межах зерен, і окремих інтерметалідів  $\gamma$ -фази (рис. 3.4, а).

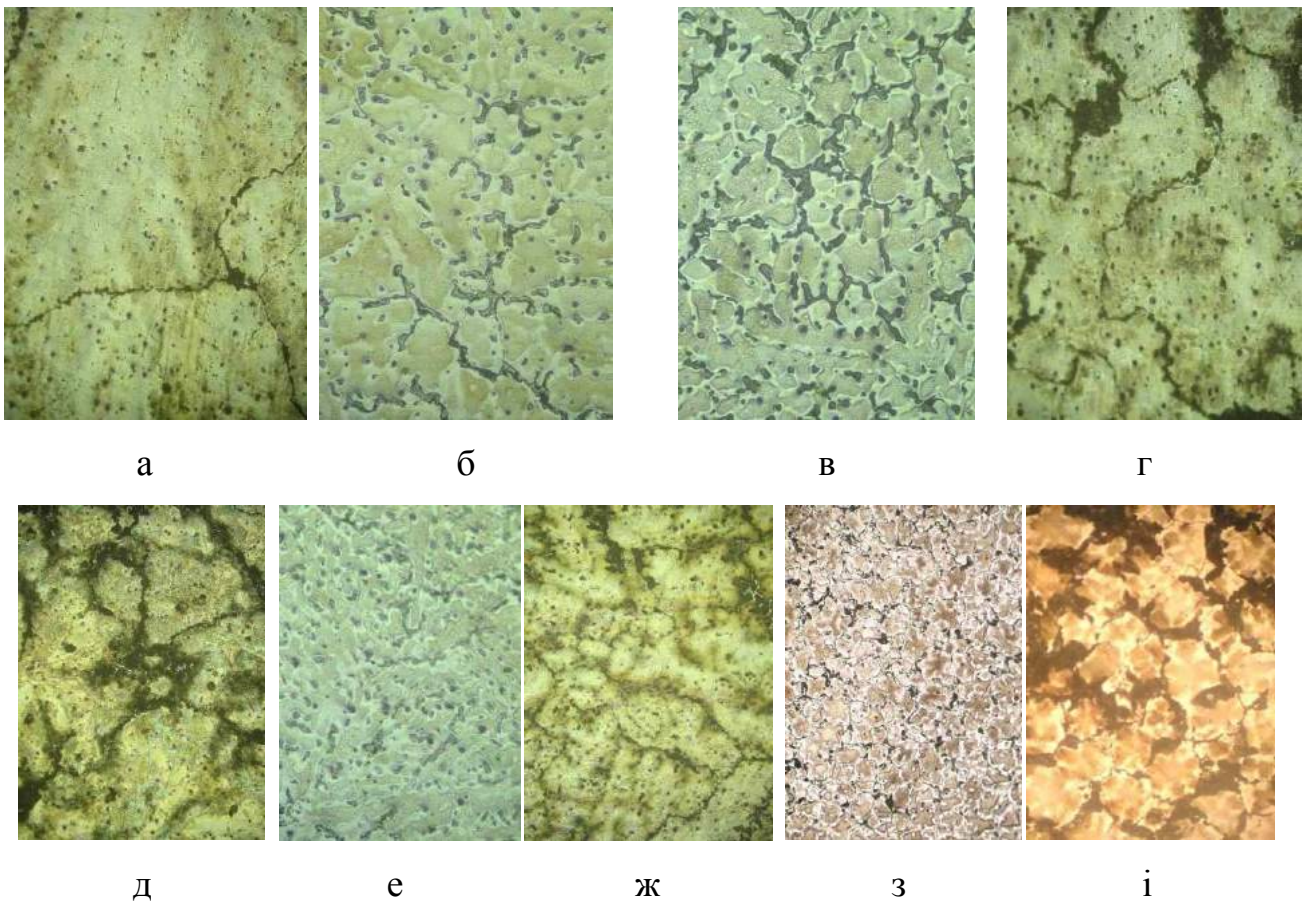


Рис. 3.4. Мікроструктура сплаву МЛ15 зі сріблом і цинком до (а, в, д, ж, і; зб. 100) і після (б, г, е, з, к; зб. 200) термообробки: а, б) стандартний сплав; в, г) 0,046 % Ag; д, е) 0,12 % Ag; ж, з) 0,98 % Ag; і, к) 0,97 % Zn.

Срібло та підвищений вміст цинку сприяли деякому зменшенню відстані між осями дендриту другого порядку та розмірів структурних складових (табл. 3.4), а також дробленню евтектики (рис. 3.4, в, д, ж, і).

Із підвищенням концентрації срібла та цинку в сплаві спостерігали скупчення інтерметалідів, але розміри власне інтерметалідів зменшилися. У сплаві, що містить 0,98 % Ag, виявлено плени (рис. 3.5). Після проведення термічної обробки за стандартним режимом у структурі сплаву зафіксовано пластинчасту евтектику  $\delta + \gamma$  і частинки інтерметалідної  $\gamma$ -фази (рис. 3.4).

Таблиця 3.4

Розміри структурних складових в зразках із сплаву МЛ5 зі сріблом і підвищеним вмістом цинку

Елемент	Вміст, мас. %	Відстань між осями дендритів 2 <sup>го</sup> порядку, мкм	Величина мікрозерна, Мкм
Zn	0,32 (станд.)	22...24 (23)	110...190 (140)
	0,97	16...20 (18)	80...120(100)
Ag	0,046	16...20 (18)	80...200 (120)
	0,12	16...20 (18)	60...160 (100)
	0,98	15...19 (17)	50...130 (90)

Примітка . У дужках представлені середні значення.

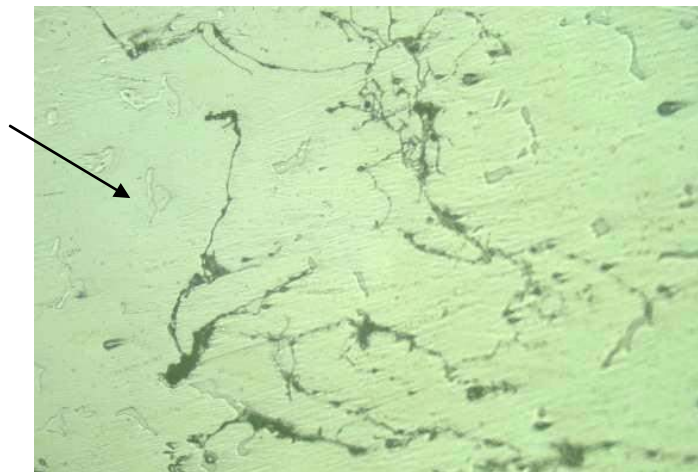


Рис. 3.5. Плини в зразках зі сплаву МЛ5 с 0,98 % Ag; Зб. 500.

Середня мікротвердість  $\delta$ - твердого розчину стандартного сплаву (до термообробки) складала 1115 МПа, а евтектики — 1227 МПа. Після проведення термообробки мікротвердість матриці й евтектики збільшилася, причому мікротвердість евтектики по відношенню до матриці стала меншою (табл. 3.5).

У стандартному сплаві МЛ5 інтерметалідна фаза була двох типів: сферичної форми усередині зерен і пластинчатою по межах зерен. За

результатами мікрорентгеноспектрального аналізу сферичні інтерметаліди містили ~ 15 % Al, ~ 80 % Mg і додатково Si і Mn, пластинчаті інтерметаліди мали склад ~ 60 % Mg и ~ 40 % Al (рис. 3.6).

Таблиця 3.5

Мікротвердість матриці й евтектики в зразках зі сплаву МЛ5, що містить срібло та цинк, до та після термічної обробки

Елемент	Вміст, мас. %	Мікротвердість HV, МПа			
		матриця		евтектика	
		до термічної обробки	після термічної обробки	до термічної обробки	після термічної обробки
Zn	0,32 (станд.)	1064,0-1167,8 (1115,9)	1167,8-1287,5 (1227,7)	1688,4-1780,8 (1734,6)	1323,2-1428,4 (1375,8)
	0,97	1114,1-1185,5 (1163,3)	1354,4-1414,6 (1384,5)	1785,8-1838,9 (1812,4)	1378,4-1500,7 (1439,6)
Ag	0,046	1114,1-1167,8 (1141,0)	1167,8-1287,5 (1227,7)	1744,5-1784,3 (1764,4)	1355,1-1467,5 (1411,3)
	0,12	1114,1-1176,9 (1145,5)	1287,5-1426,6 (1357,1)	1765,6-1788,6 (1777,1)	1358,3-1489,8 (1424,1)
	0,98	1114,1-1225,5 (1169,8)	1354,4-1426,6 (1390,5)	1790,8-1845,9 (1818,4)	1423,4-1511,7 (1467,6)

Примітка . У дужках представлені середні значення.

Сферичні інтерметаліди, розташовані усередині зерен, імовірно, можуть служити центрами кристалізації, на відміну від пластинчатих інтерметалідів із нижчою температурою плавлення та розташованих, відповідно, по межах зерен. У результаті мікрорентгеноспектрального аналізу сплаву МЛ5 зі сріблом (Mg — 17,84 мас.%, Al — 2,12 мас.%, Si — 1,33 мас.%, Mn — 0,30 мас.%, Ag — 78,41 мас.%) (рис. 3.7) і підвищеним вмістом цинку (Mg — 47,72 мас.%, Al — 40,78 мас.%, Si — 0,15 мас.%, Zn — 11,35 мас.% (рис. 3.8) встановлено, що ці елементи входять до складу

інтерметалідів і змінюють структурні характеристики металу.

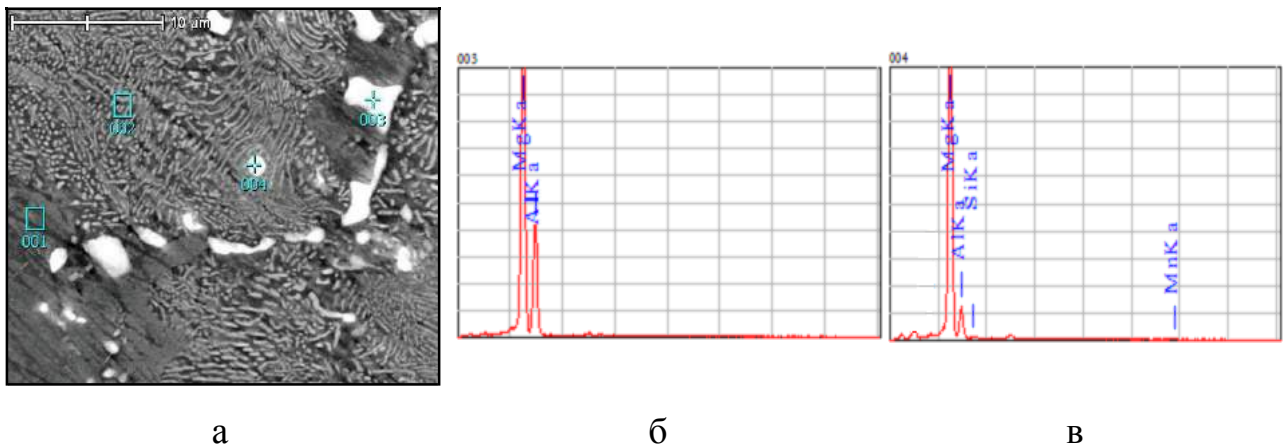


Рис. 3.6. Результати мікрорентгеноспектрального аналізу стандартного сплаву МЛ5; зб. 4500: а) місця аналізу; б) хімічний склад відмічених ділянок; в) спектрограми аналізованих місць (мас. %).

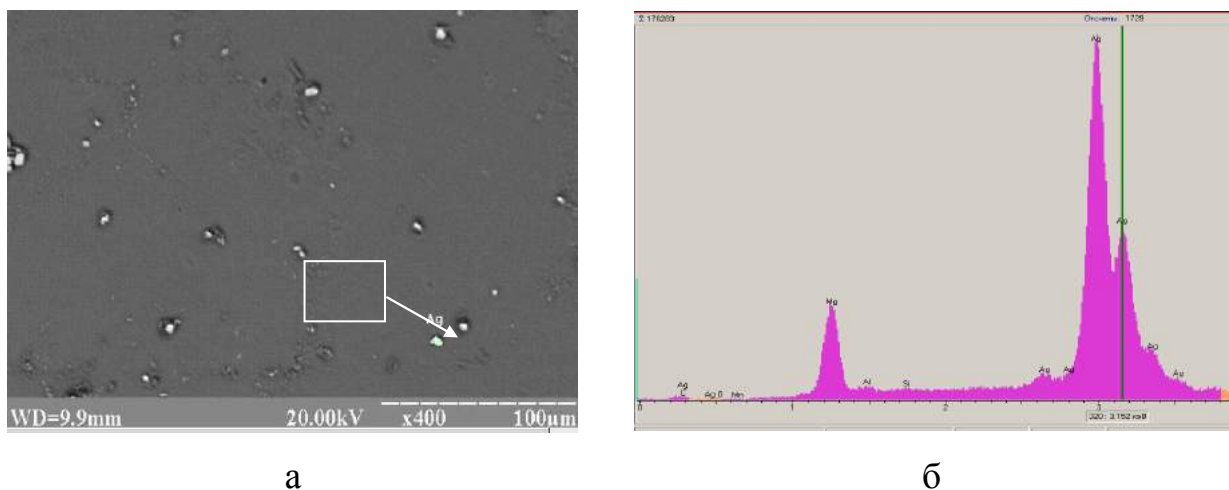


Рис. 3.7. Результати мікрорентгеноспектрального аналізу інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 0,98 % Ag: а) місце аналізу; б) спектрограма аналізованого місця

Механічні властивості, отримані на зразках без термообробки, відрізнялися значним розбігом. Термічна обробка знижувала хімічну неоднорідність сплаву, зрівнювала мікротвердість матриці й евтектики (табл. 3.5), що зменшувало структурне напруження та забезпечувало отримання вищих механічних характеристик (табл. 3.6).

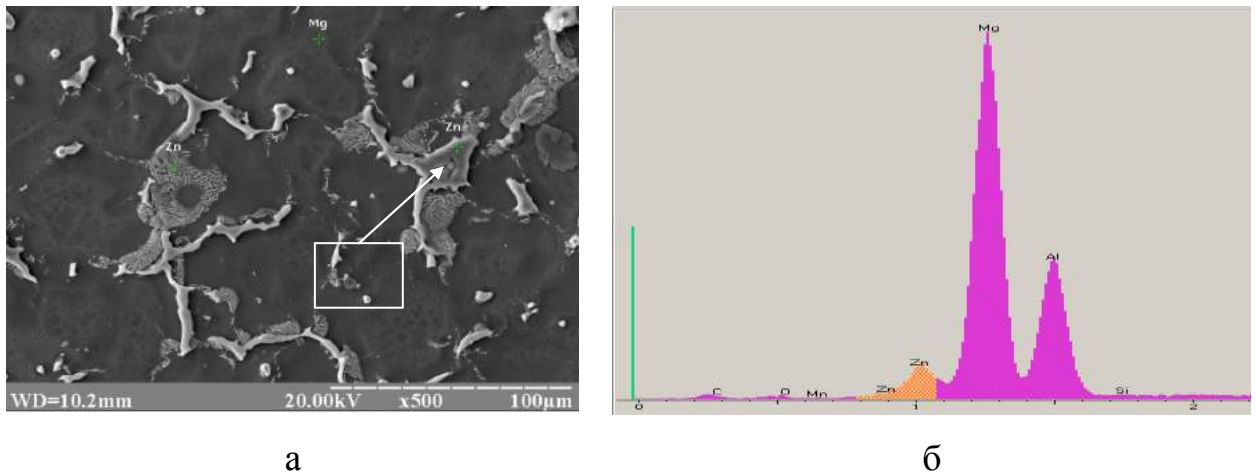


Рис. 3.8. Результати мікрорентгеноспектрального аналізу інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 0,97 % Zn: а) місце аналізу; б) спектрограма аналізованого місця.; в – хімічний склад ділянки (мас. %)

Таблиця 3.6

Механічні властивості сплаву МЛ5 зі сріблом і цинком

Еле- мент	Вміст, мас. %	Вих.		1 місяц		2 місяці		3 місяці		6 місяців	
		$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %
Zn	0,32	232,7	2,8	200	2,5	155	2,4	110	2,0	80	1,8
	0,97	240,0	4,5	190	4,2	160	3,8	120	3,5	75	2,0
Ag	0,046	235,6	4,5	205	4,3	182	4,1	160	4,0	100	2,5
	0,12	243,4	4,4	200	4,3	177	4,2	155	4,0	95	2,3
	0,98	258,0	4,2	190	4,0	168	3,9	145	3,7	87	2,0

Примітка. У таблиці представлені середні значення.

*Вплив елементів III групи Періодичної системи*

Досліджували вплив скандію, ітрію та неодиму, які належать до III підгрупи Періодичної системи Д. І. Менделєєва і мають сприятливий чинник по відношенню до магнію, на структуру та властивості магнієвого сплаву. Згідно з діаграмами стану цих елементів із магнієм, вони мають обмежену розчинність у магнії в рідкому стані, із пониженням температури розчинність їх у твердому магнії значно знижується. Вплив вмісту Sc, Y і Nd на структуру

та властивості магнієвих сплавів вивчали на стандартному сплаві МЛ5. Хімічний склад литих зразків задовольняв вимогам ГОСТ 2856-79 і за вмістом основних елементів знаходився практично на одному рівні (8,5 % Al; 0,30 % Mn; 0,40 % Zn; 0,015 % Fe; 0,008 % Cu; 0,03 % Si).

Макрофрактографічні дослідження зламів металу із зростаючим вмістом ітрію, неодиму і скандію (0,05; 0,1 і 1,0 мас. %), показало, що з підвищенням концентрації в сплаві ітрію і неодиму структура металу змінювалася незначно, скандій помітно подрібнив макрозерно (рис. 3.9).

Зі збільшенням вмісту скандію, ітрію та неодиму в сплаві до 1,0 % з'явилися скупчення інтерметалідів (рис. 3.10). Із зростанням вмісту Sc, Y і Nd в сплаві МЛ5 розмір мікрозерна та відстань між осями дендриту 2-го порядку зменшилась (табл. 3.7). У сплаві без термообробки мікротвердість евтектики в 1,6...1,8 разу перевищувала мікротвердість матриці. Після проведення термічної обробки мікротвердість матриці збільшувалася, а евтектики знижувалася (табл. 3.7), що свідчило про підвищення однорідності термообробленого сплаву. Середні значення мікротвердості інтерметалідної фази з неодимом складала 4123 МПа, з ітрієм - 4256 МПа, із скандієм - 4412 МПа, що значно вище за твердість евтектики і матриці.

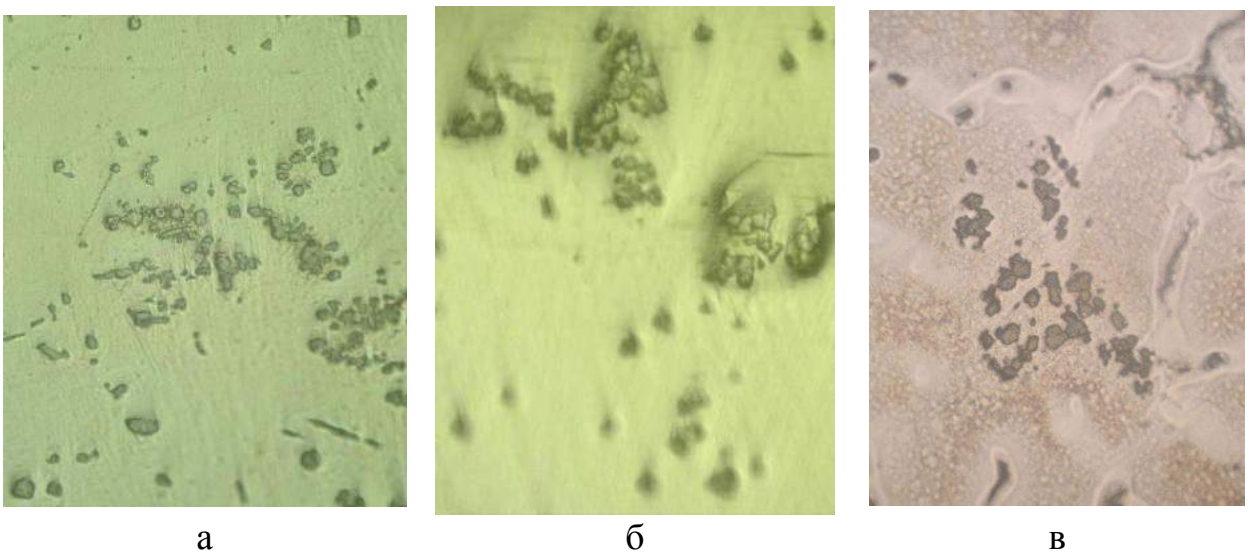


Рис. 3.10. Скупчення інтерметалідів в зразках із сплаву МЛ5; зб. 200: а) 1,0 % Y; б) 1,0 % Nd; в) 1,0 % Sc.



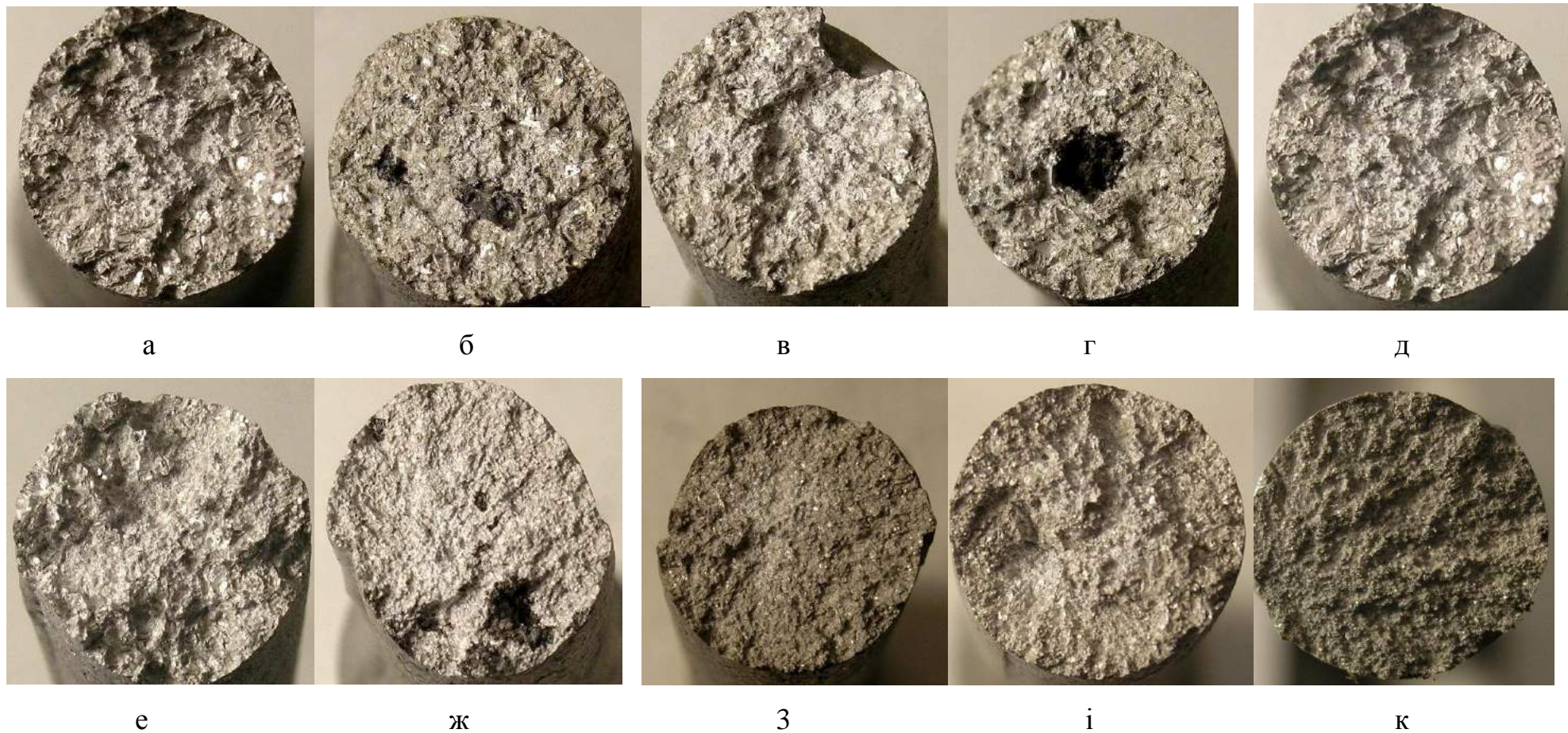


Рис. 3.9. Макрофрактограмми зламів зразків зі сплаву MJ15 з Y, Nd і Sc; зб. 5: а) стандартний склад, б) 0,05 % Y; в) 0,1 % Y; г) 1,0 % Y; д) 0,05 % Nd; е) 0,1 % Nd; ж) 1,0 % Nd; з) 0,05 % Sc; и) 0,1 % Sc; к) 1,0 % Sc.

Таблиця 3.7

Характеристики структурних складових сплаву МЛ5, що містить Sc, Y і Nd

Елемент	Вміст, мас.% (расч)	Розмір мікрозерна, мкм	Відстань між осями дендритів 2 <sup>го</sup> порядку, мкм	Мікро-твердість евтектики після т/о, НV, МПа	Мікротвердість матриці після т/о НV, МПа
стандартний		140	22	1426,6	1256,5
Y	0,05	130	18	1655,7	1385,6
	0,1	130	17	1731,6	1451,8
	1,0	100	17	1789,5	1630,0
Nd	0,05	120	18	1612,4	1290,0
	0,1	100	17	1681,6	1390,5
	1,0	90	17	1725,5	1407,6
Sc	0,05	120	18	1723,3	1465,7
	0,1	100	17	1787,6	1547,1
	1,0	90	16	отсутств.	1675,0

Примітка. У таблиці приведені середні значення.

Металографічний аналіз показав, що зі збільшенням вмісту досліджуваних елементів в сплаві МЛ5 зменшувалася кількість евтектики, а при вмісті 1,0 % Sc евтектичні виділення практично були відсутні (рис. 3.11).

Мікротвердість структурних складових сплаву підвищувалася зі збільшенням присадок Y, Nd і Sc, при цьому більш високі значення мікротвердості матриці відповідали металу з Y і Sc (табл. 3.7). Мікрорентгеноспектральний аналіз інтерметалідних фаз в сплаві МЛ5 з Y, Nd і Sc виявив цих елементів у своєму складі (рис. 3.12–3.14), при цьому інтерметаліди мали складний склад. Хімічний склад ділянки Y:

– на рис. 3.12 був таким: Mg — 2,99 мас. %, Al — 34,33 мас. %, Si —

0,58 мас. %, Mn — 46,36 мас. %, Y — 15,74 мас. %;

– на рис. 3.13: Mg — 22,96 мас. %, Al — 44,25 мас. %, Si — 0,16 мас. %, Mn — 1,37 мас. %, Nd — 31,26 мас. %;

– на рис. 3.14: Mg — 33,02 мас. %, Al — 26,87 мас. %, Sc — 32,65 мас. %, Mn — 6,49 мас. %, Zn — 0,97 мас. %.

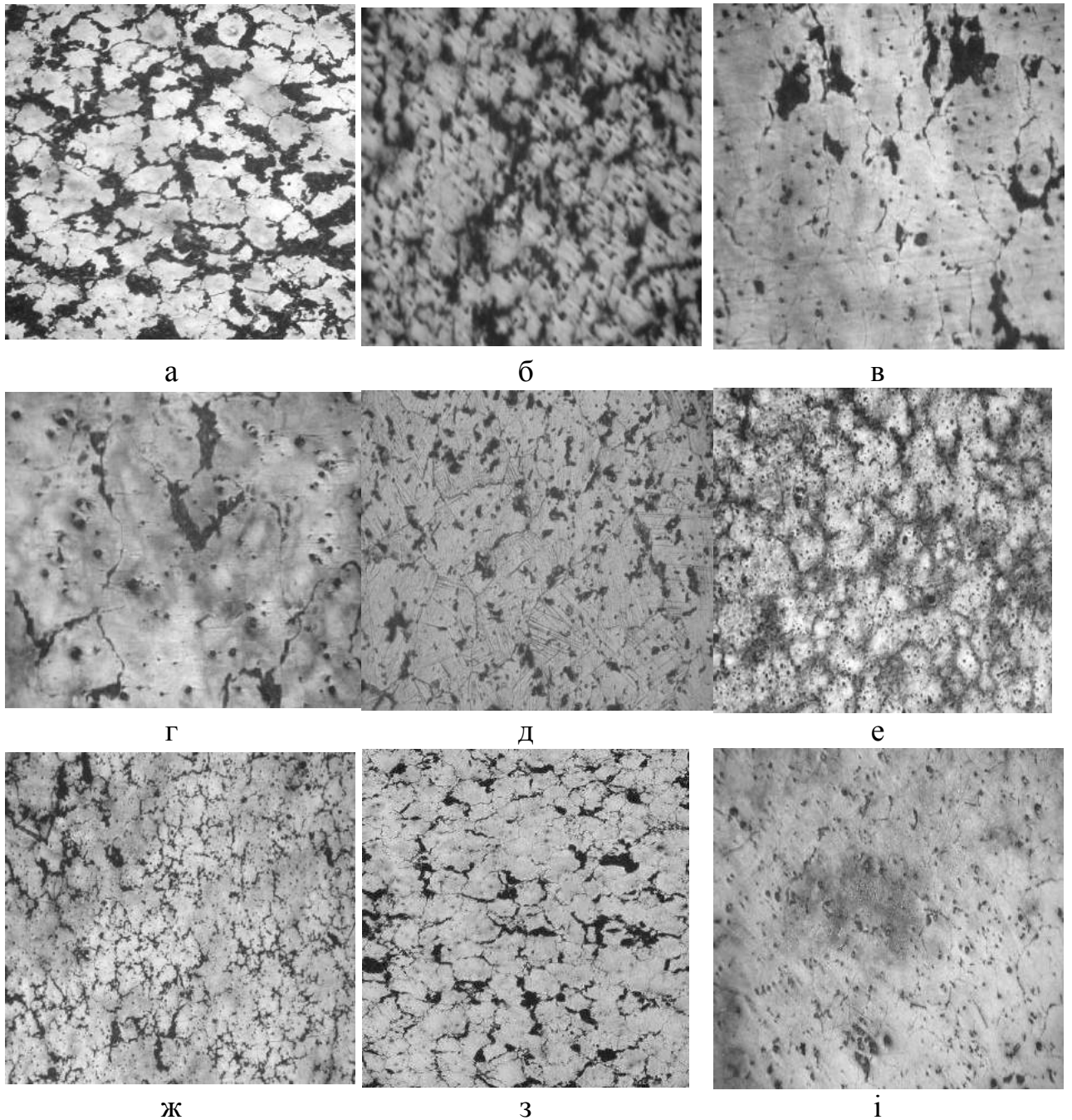


Рис. 3.11. Мікроструктура зразків зі сплаву MJ5 з Y, Nd і Sc; з б . 100:  
а) початковий сплав; б) 0,05 % Y; в) 0,1 % Y; г) 1,0 % Y; д) 0,05 % Nd; е) 0,1 % Nd; ж) 1,0 % Nd; з) 0,05 % Sc; і) 0,1 % Sc; к) 1,0 % Sc.

Таким чином, ітрій, неодим і скандій, позитивно змінюючи морфологію і топологію інтерметалідів в сплаві МЛ5, подрібнили макро- і мікрозерно, підвищували його міцність і пластичність (табл. 3.8).

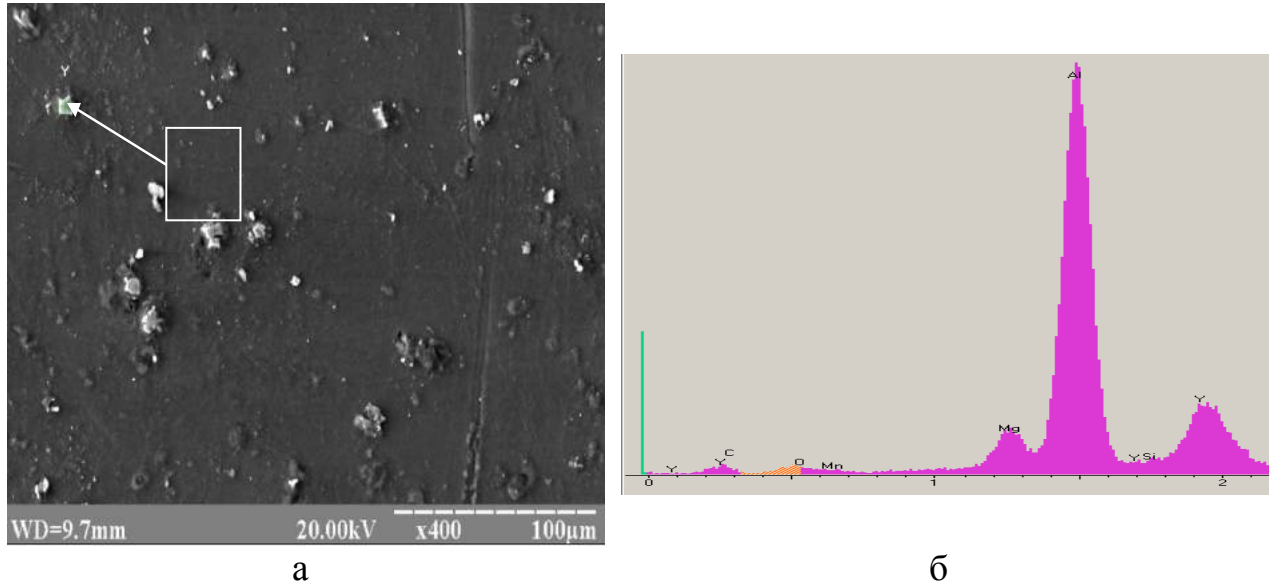


Рис. 3.12. Результати мікрорентгеноспектрального аналізу інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Y: а) місце аналізу; б) спектрограма аналізованого місця.

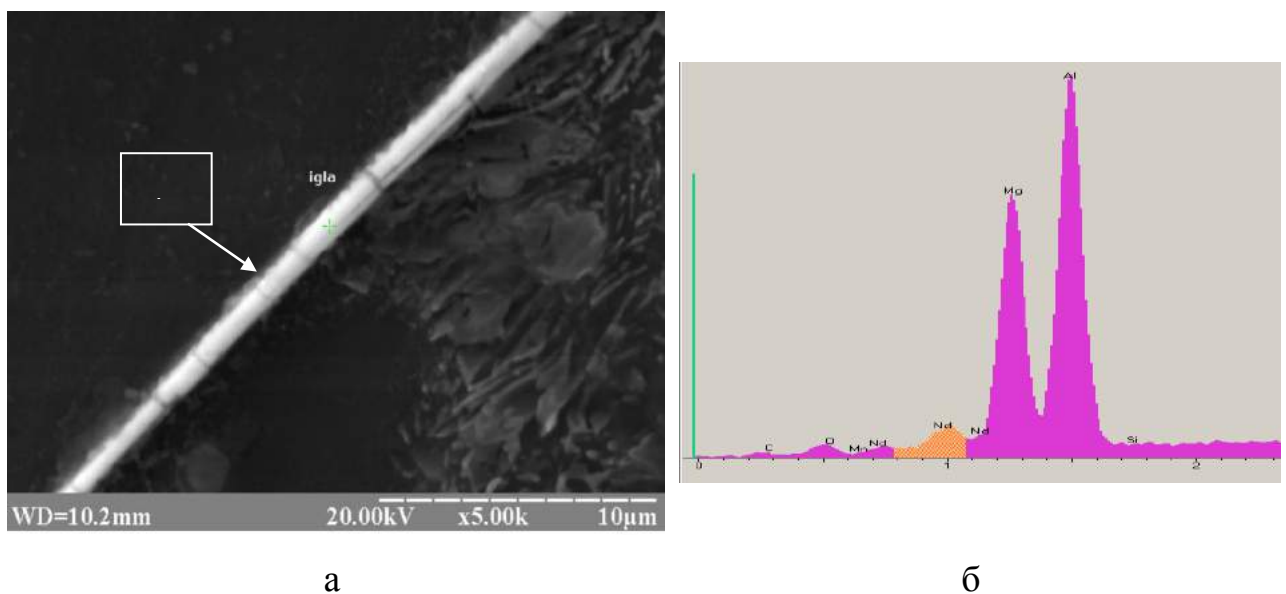


Рис. 3.13. Результати мікрорентгеноспектрального аналізу інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Nd: а) місце аналізу; б) спектрограма аналізованого місця.

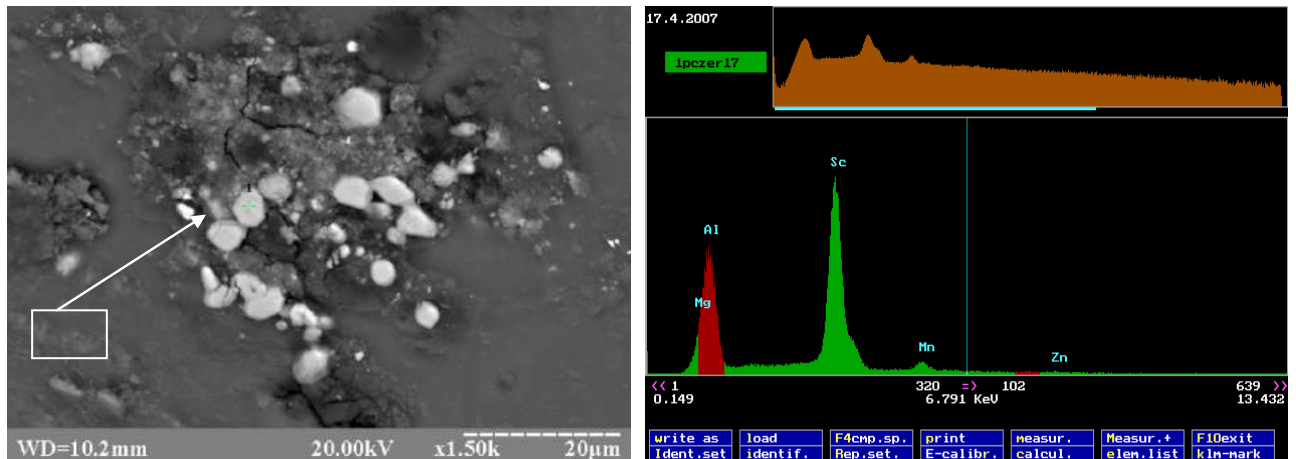


Рис. 3.14. Результати мікрорентгеноспектрального аналізу інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Sc: а) місце аналізу; б) спектрограма аналізованого місця.

Таблиця 3.8

Механічні властивості сплаву МЛ5 с Y, Nd и Sc

Елемент	Вміст. мас. % (розрах.)	Вих.		1 місяць		2 місяці		3 місяці		6 місяців	
		$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %
стандартний		232,7	2,9	200	2,4	155	2,3	110	1,9	80	1,7
Y	0,05	235,9	5,9	207	4,0	158	3,5	122	2,5	88	2,2
	0,1	240,2	6,1	189	4,1	153	3,7	118	2,3	86	2,1
	1,0	249,1	4,6	185	3,2	150	2,5	115	1,7	83	1,5
Nd	0,05	244,3	4,6	205	4,3	166	4,0	127	3,1	90	1,6
	0,1	250,2	5,5	200	4,7	160	4,2	120	3,4	85	1,4
	1,0	265,0	4,0	190	3,8	152	3,5	115	2,8	85	1,9
Sc	0,05	246,8	4,4	207	3,9	181	3,6	155	2,3	96	1,5
	0,1	258,3	5,3	198	4,0	174	3,9	150	2,5	90	2,0
	1,0	272,0	5,0	189	3,4	165	3,0	140	2,2	86	1,7

*Вплив елементів IV групи періодичної системи*

Вивчали вплив вмісту Ti, Zr і Hf (в межах 0,05...1,0 % кожного) на структуру і властивості сплаву МЛ5. Макрофрактографічне дослідження зламів зразків сплаву МЛ5 із титаном, цирконієм і гафнієм показало, що ці елементи подрібнюють макрозерно (рис. 3.15).

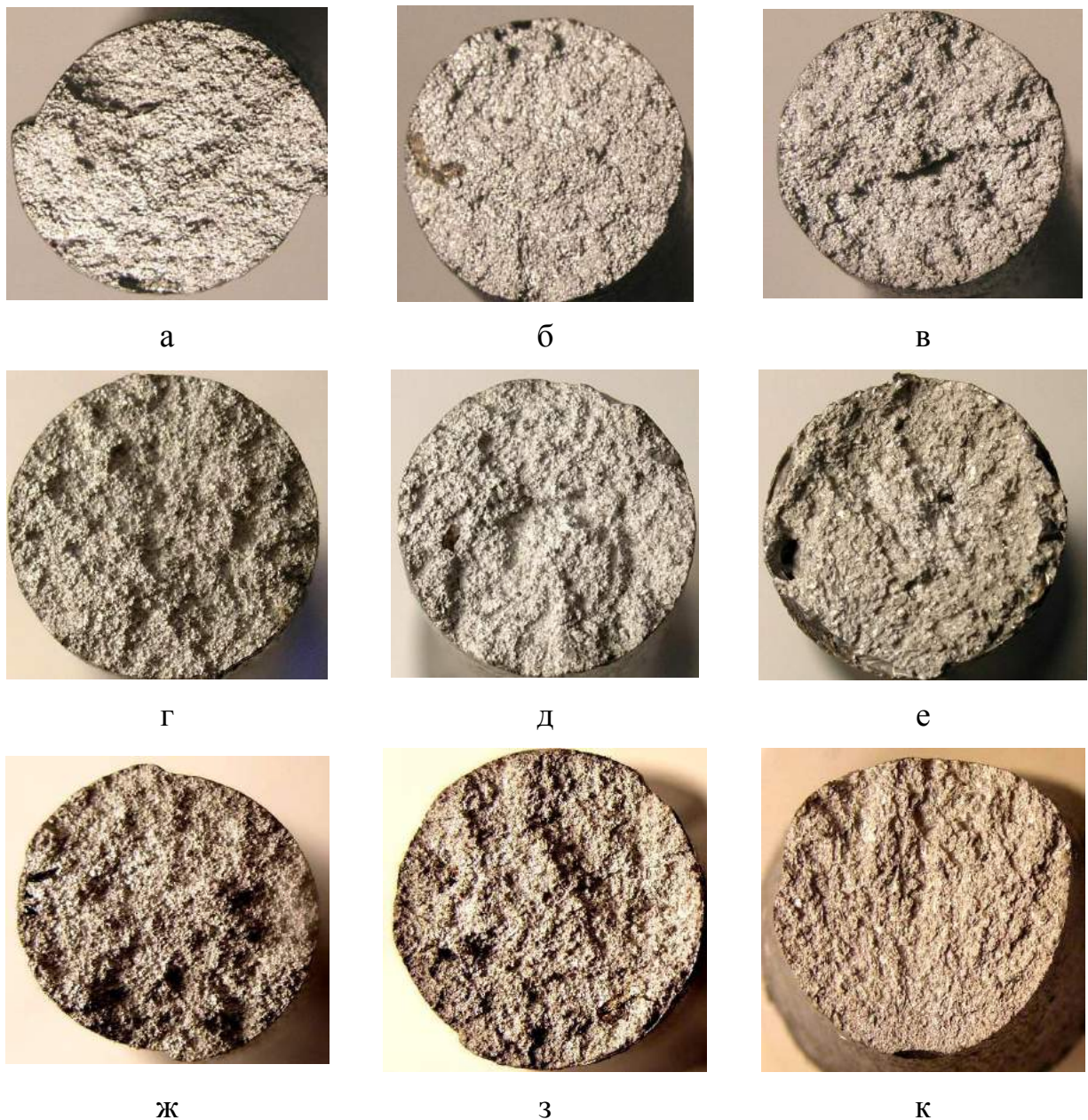


Рис. 3.15. Макрофрактограми зламів зразків зі сплаву МЛ5; зб. 5: а) стандартний сплав; б) 0,05 % Ti; в) 0,1 % Ti; г) 1,0 % Ti; д) 0,05 % Zr; е) 0,1 % Zr; ж) 1,0 % Zr; з) 0,05 % Hf; и) 0,1 % Hf; к) 1,0 % Hf.

Із зростанням вмісту Ti, Zr і Hf в сплаві зменшувалися кількість евтектики, розміри структурних складових (рис. 3.16) і відстані між осями дендриту другого порядку (табл. 3.9). У зразках сплаву МЛ5 с 1,0 % Zr спостерігалася дендритна ліквідація (рис. 3.16 ж).

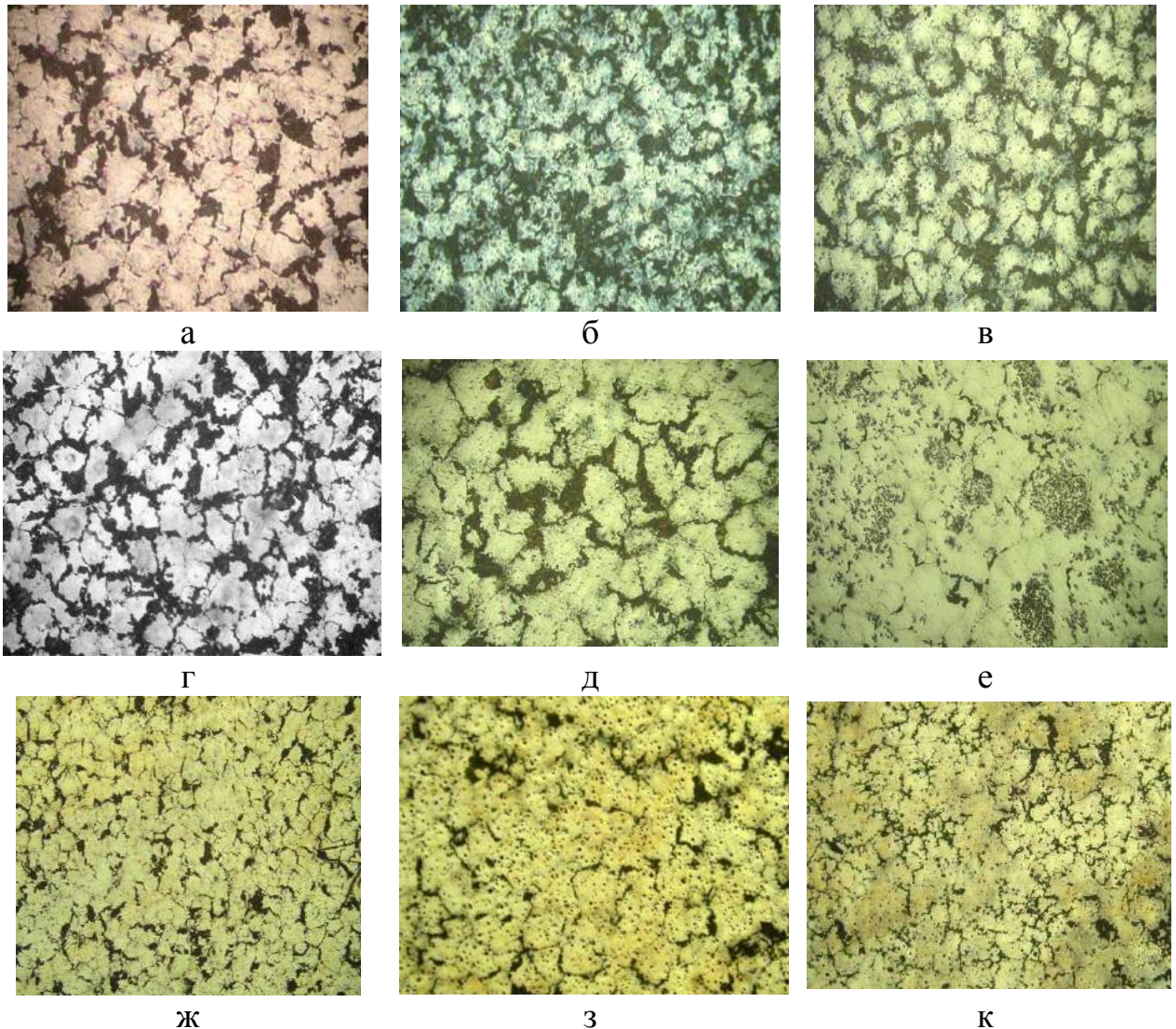


Рис. 3.16. Мікроструктура зразків зі сплаву МЛ5; зб. 100:

а) стандартний сплав; б) 0,05 % Ti; в) 0,1 % Ti; г) 1,0 % Ti; д) 0,05 % Zr; е) 0,1 % Zr; ж) 1,0 % Zr; з) 0,05 % Hf; і) 0,1 % Hf; к) 1,0 % Hf.

Вплив Ti, Zr і Hf на мікротвердість матриці збільшувався від титану до цирконію і гафнію (табл. 3.9). При цьому досліджувані елементи сприяли подрібненню інтерметалідної фази. Мікрорентгеноспектральний аналіз інтерметалідної фази сплаву МЛ5 із титаном, цирконієм і гафнієм показав

наявність цих елементів у складі інтерметалідів (рис. 3.17–3.19).

Таблиця 3.9

Характеристики структурних складових сплаву МЛ5 з Ti, Zr і Hf

Елемент	Вміст, % расч.	Розмір мікрозерна, мкм	Відстань між осями дендритів 2 <sup>го</sup> порядку, мкм	Мікротвердість матриці, НВ, МПа	
				до т/о	після т/о
стандартний		140	21	1115,9	1256,5
Ti	0,05	120	18	1120,2	1265,6
	0,1	100	16	1127,8	1270,7
	1,0	100	16	1135,5	1283,3
Zr	0,05	105	17	1166,8	1235,3
	0,1	100	16	1198,3	1265,6
	1,0	70	16	1215,4	1297,9
Hf	0,05	110	17	1188,9	1256,6
	0,1	100	16	1233,5	1294,4
	1,0	70	15	1270,4	1321,1

Примітка . У таблиці приведені середні значення.

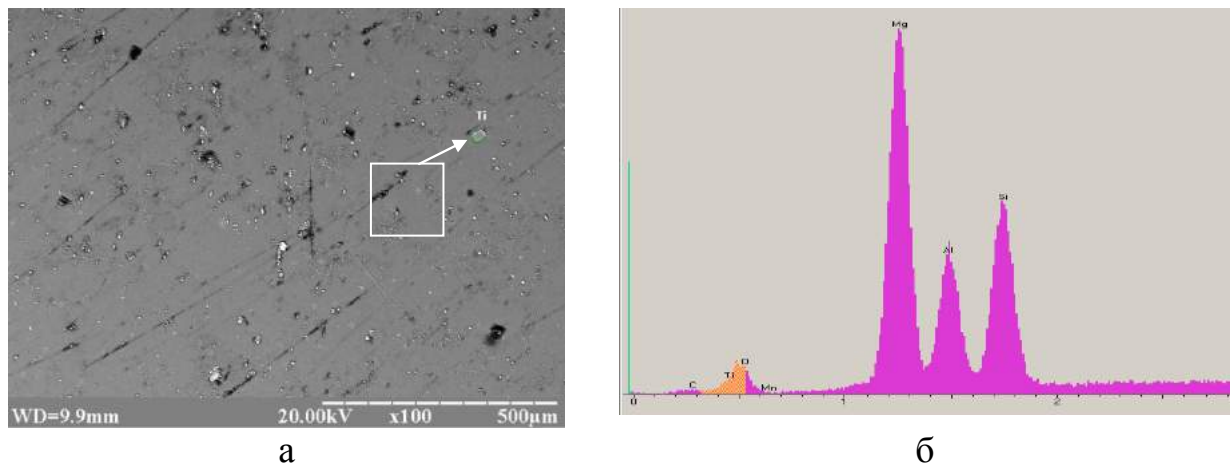


Рис. 3.17. Результати мікрорентгеноспектрального аналізу інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Ti: а) місце аналізу; б) спектрограма аналізованого місця. Хімічний склад ділянки (мас. %): Mg — 35,49; Al — 21,14; Si — 21,57; Ti — 21,80.



Вміст Ti, Zr і Hf в інтервалі 0,05...0,1 % підвищували пластичність сплаву МЛ5 за рахунок подрібнення зерна. Проте в разі вмісту їх в сплаві до 1,0 % цей показник зменшувався за рахунок утворення надмірної кількості інтерметалідної фази, що окрихчує метал.

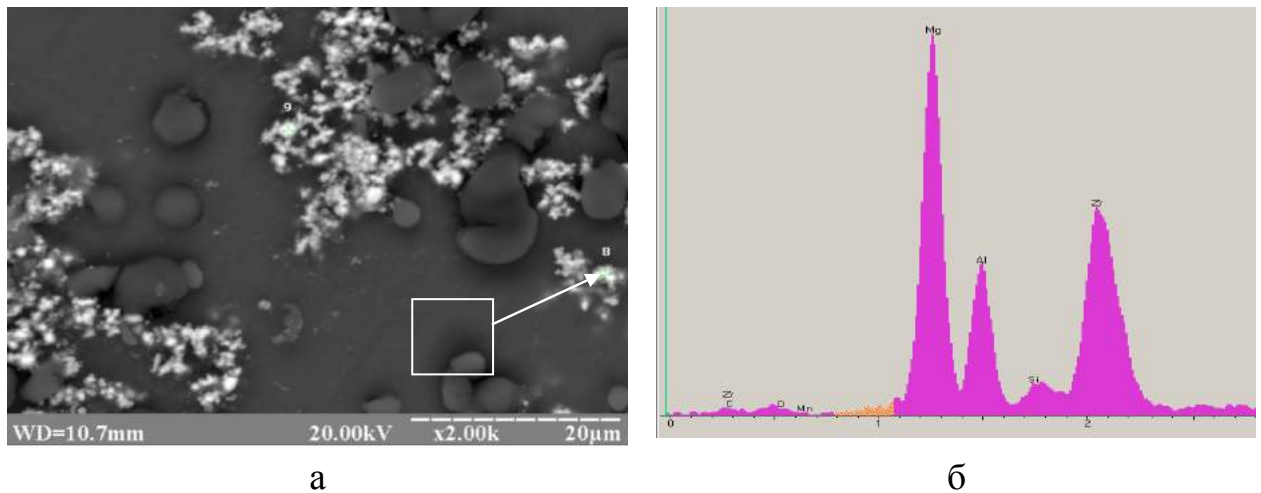


Рис. 3.18. Результати мікрорентгеноспектрального аналізу інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Zr: а) місце аналізу; б) спектрограма аналізованого місця. Хімічний склад ділянки (мас. %): Mg — 14,77; Al — 10,98; Si — 1,55; Mn — 1,30; Zr — 71,40.

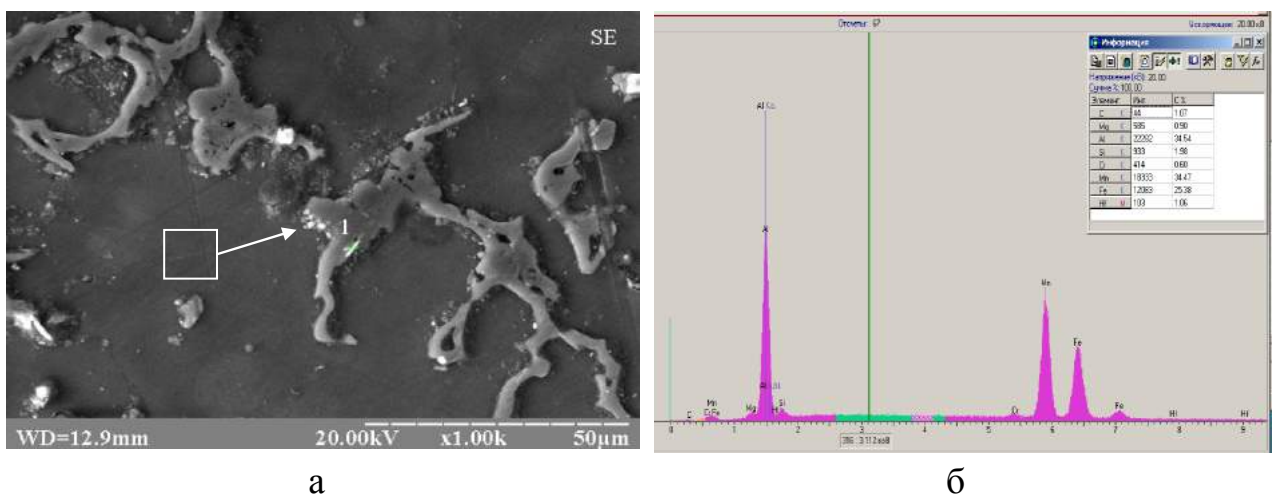


Рис. 3.19. Результати мікрорентгеноспектрального аналізу інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Hf: а) місце аналізу; б) спектрограма аналізованого місця. Хімічний склад ділянки (мас. %): Mg — 1,27; Al — 34,94; Si — 2,38; Mn — 34,67; Fe — 25,58; Hf — 1,16.

Титан, цирконій і гафній підвищували границю міцності сплаву. Ефективність їх впливу на властивості сплаву збільшувалася від титану до цирконію та гафнію та підвищувалася із зростанням їх вмісту (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

## Механічні властивості сплаву МЛ5 з Ti, Zr і Hf

Еле- мент	Вміст, % розрах.	Вих.		1 місяць		2 місяці		3 місяці		6 місяців	
		$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %
стандартний		232,7	2,9	200	2,4	155	2,3	110	1,9	80	1,7
Ti	0,05	240,3	5,1	200	4,3	159	3,5	117	1,8	91	1,6
	0,1	245,4	6,0	196	4,4	156	3,7	115	2,0	88	1,8
	1,0	258,5	4,4	190	3,6	151	3,0	111	2,1	85	1,9
Zr	0,05	269,0	3,8	203	3,5	161	3,2	120	3,0	95	2,0
	0,1	277,2	4,6	200	4,2	160	3,6	117	3,1	92	1,9
	1,0	280,4	3,6	196	3,3	154	2,9	112	2,5	90	1,8
Hf	0,05	254,4	4,0	200	3,2	158	3,0	123	2,3	98	1,6
	0,1	260,0	4,9	198	3,8	159	3,3	120	2,7	90	1,4
	1,0	278,2	4,2	190	3,0	152	2,7	115	2,2	87	1,3

Примітка. У таблиці приведені середні значення.

*Елементи IV- б підгрупи*

Вивчали вплив вмісту Si і Ge (в межах 0,05...1,0 % кожного) на структуру і властивості МЛ5. Хімічний склад сплаву МЛ5 досліджуваних варіантів задовольняв вимогам ГОСТ 2856-79 і за вмістом основних елементів знаходився приблизно на одному рівні (8,7 % Al; 0,32 % Mn; 0,35 % Zn; 0,015 % Fe; 0,006 % Cu; 0,025 % Si). Макрофрактографічне дослідження зруйнованих зразків сплаву МЛ5 показало, що з підвищенням вмісту Si і Ge помітно подрібнювалося макрозерно (рис. 3.20).

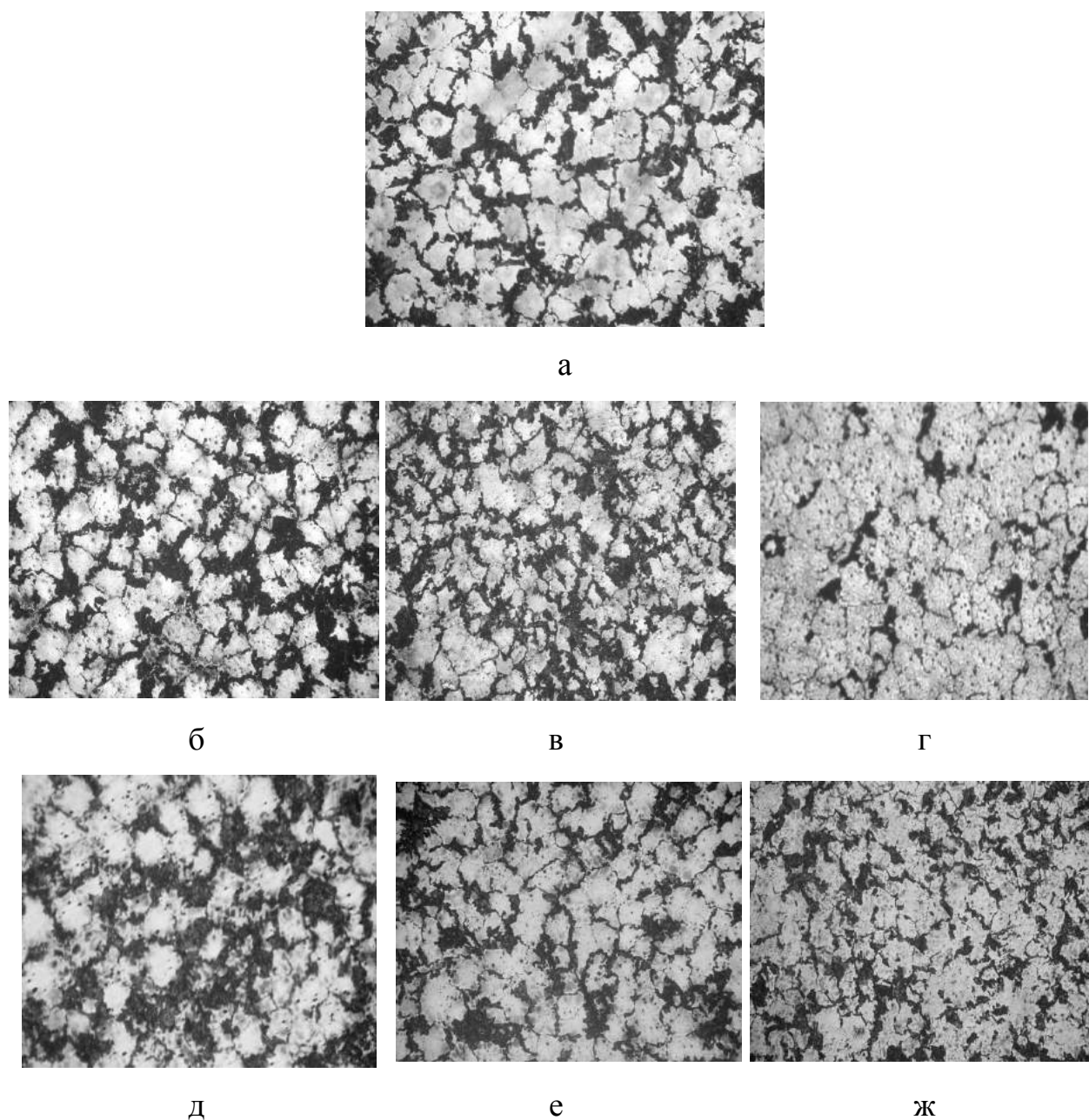


Рис. 3.20. Мікроструктура зразків із термообробленого сплаву МЛ5; зб. 100: а) стандартний сплав; б) 0,055 % Ge; в) 0,095 % Ge; г) 1,09 % Ge; д) 0,047 % Si; е) 0,12 % Si; ж) 1,05 % Si.

Підвищення вмісту досліджуваних елементів в сплаві зменшувало відстань між осями дендриту другого порядку і розміри структурних складових (табл. 3.11). При цьому, розміри і кількість евтектики  $\delta+\gamma$  помітно знижувалися (рис. 3.21), а кількість інтерметалідів збільшувалася при одночасному зменшенні їх розмірів (рис. 3.22).

## Характеристики структурних складових сплаву МЛ5 з Si і Ge

Елемент	Вміст, мас.%	Розмір мікрозерна, мкм	Відстань між осями ендритів 2 <sup>го</sup> порядку, мкм	Мікротвердість матриці HV, МПа		
				до термічної обробки	після термічної обробки	після 80 150
стандартний		140	21	1115,9	1256,5	1286,5
Ge	0,055	125	19	1122,4	1233,4	1287,4
	0,095	100	18	1129,5	1244,6	1308,5
	1,09	90	17	1145,9	1287,5	1345,5
Si	0,047	130	19	1116,6	1276,5	1305,5
	0,12	120	17	1141,3	1313,5	1334,6
	1,05	100	16	1166,4	1334,5	1378,8

Примітка. У таблиці приведені середні значення

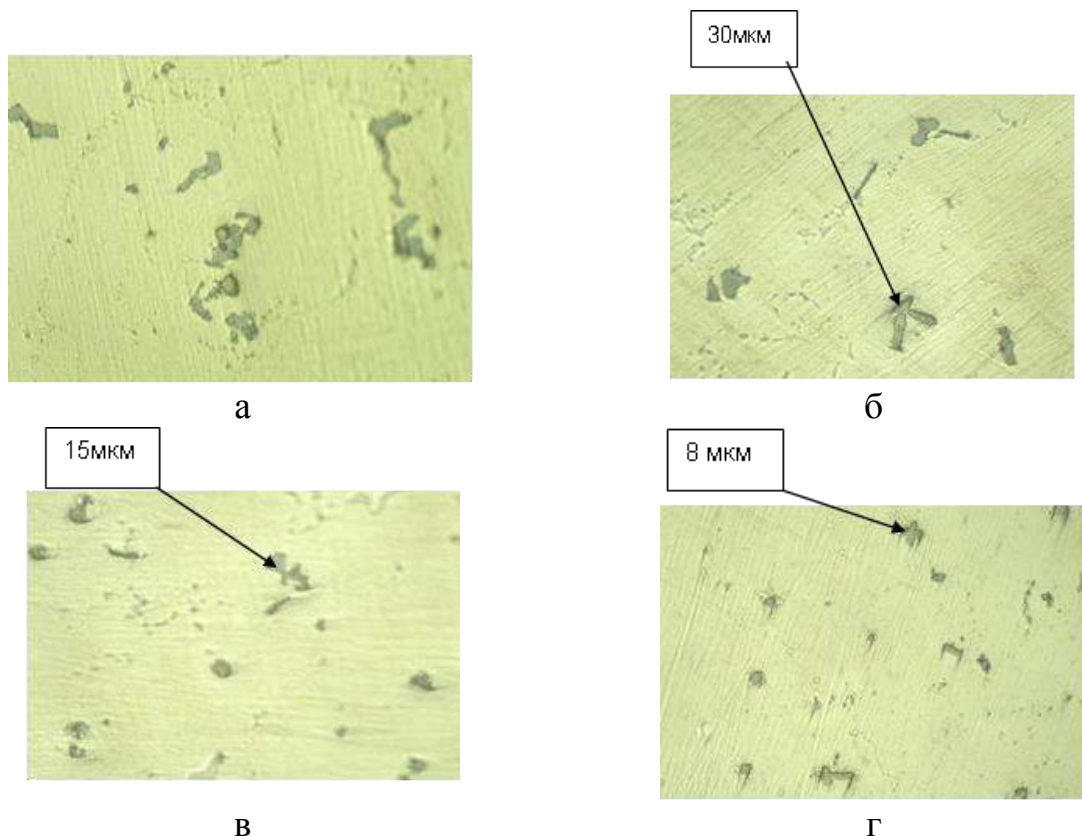


Рис. 3.21. Середня довжина інтерметалідів в сплаві МЛ5 з Si; зб. 500: а) стандартний сплав; б) 0,047 % Si; в) 0,12 % Si; г) 1,05 % Si.

Мікротвердість  $\delta$ -твердого розчину сплаву росла з підвищенням вмісту кремнію і германію. Стандартна термообробка сприяла підвищенню мікротвердості матриці і структурної однорідності сплавів. МРСА інтерметалідів у сплавах, що містять, Si і Ge показав, що усі ці елементи є присутніми у відповідних фазах, які мають складний склад (рис. 3.22, 3.23).

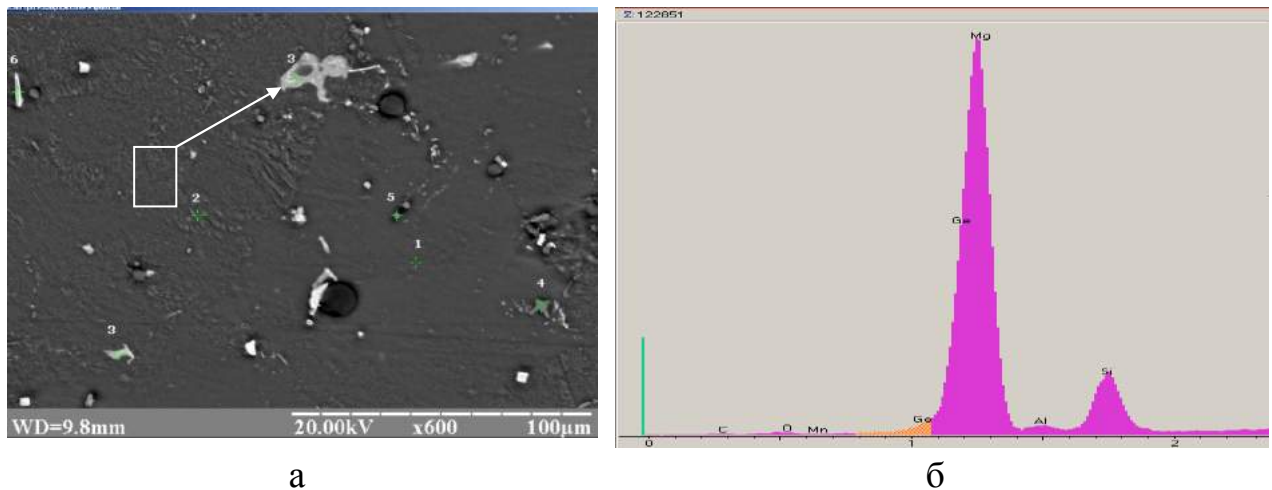


Рис. 3.22. Результати мікрорентгеноспектрального аналізу інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,09 % Ge: а) місце аналізу; б) спектрограма аналізованого місця. Хімічний склад ділянки 3 (мас. %): Mg — 60,65; Al — 2,68; Si — 16,83; Ge — 19,84.

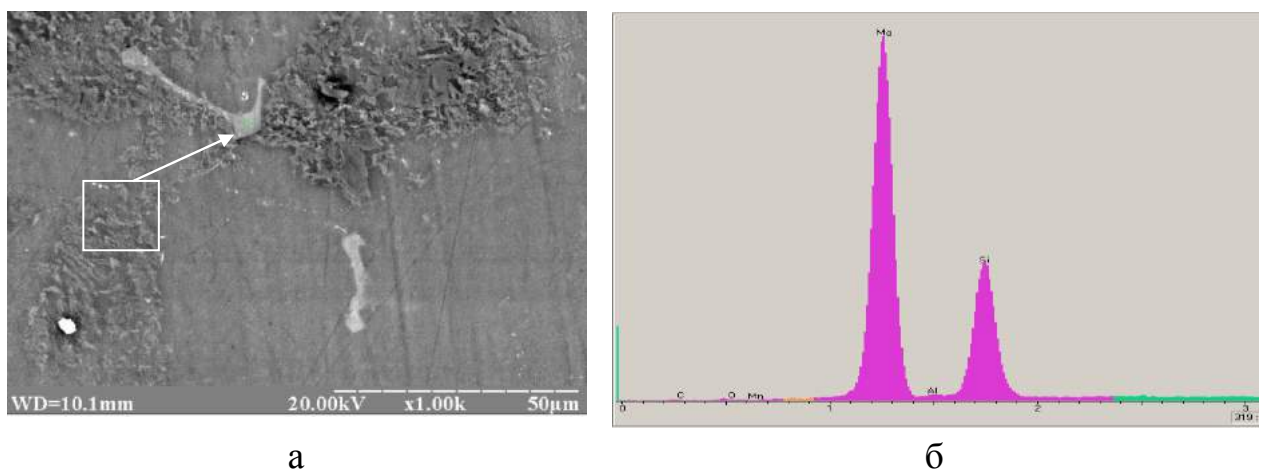


Рис. 3.23. Результати мікрорентгеноспектрального аналізу інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,05 % Si: а) місце аналізу; б) спектрограма аналізованого місця. Хімічний склад ділянки 5 (мас. %): Mg — 46,40; Al — 1,22; Si — 52,36; Mn — 0,02.

Кремній і германій підвищували межу міцності сплаву МЛ5 і його відносне видовження при вмісті елементів в межах 0,05...0,1 %. Подальше зростання вмісту цих елементів в сплаві окрихчувало метал і знижувало його пластичність (табл. 3.12). Таким чином, кремній і германій в сплаві МЛ5 змізерніли як макро-, так і мікроструктуру, підвищували мікротвердість матриці і межу міцності. При цьому модифікувальна дія цих елементів (0,05...0,1 %) підвищувала пластичність металу за рахунок подрібнення мікрозерна.

Таблиця 3.12

## Механічні властивості сплаву МЛ5 з Si і Ge

Еле- мент	Вміст, мас. %	Вих.		1 місяць		2 місяці		3 місяці		6 місяців	
		$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %
стандартний		232,7	2,9	200	2,4	155	2,3	110	1,9	80	1,7
Ge	0,055	238,2	4,0	180	3,5	150	3,0	120	2,1	83	1,6
	0,095	246,8	4,3	178	3,8	148	3,5	118	2,9	81	1,8
	1,09	258,6	4,0	173	3,5	143	2,9	112	2,2	77	1,4
Si	0,047	232,9	3,8	194	2,9	159	2,5	123	1,9	76	1,6
	0,12	241,4	4,3	188	3,7	154	3,4	120	2,8	78	1,7
	1,05	245,8	3,7	170	2,8	140	2,4	110	2,5	71	1,5

Примітка. У таблиці приведені середні значення.

### 3.3 Вплив зміненого хімічного складу на структуру і властивості магнієвих сплавів

Аналіз макрофрактограм зламів зразків зі сплаву МЛ5 із досліджуваними елементами показав, що усі елементи, що мають сприятливий чинник по відношенню до магнію, зменшували відстань

міжосями дендриту 2<sup>го</sup> порядку з 20 до 16 мкм. Зі збільшенням вмісту досліджуваних елементів розмір мікрозерна зменшувався. Усередині кожної з підгруп періодичної системи, вплив елементів на подрібнення зерна посилювався зі збільшенням порядкового номера цих елементів і був обумовлений збільшенням їх головного квантового числа. При цьому інтенсивніше змізерніли зерно елементи IVa підгрупи: Ti ( $3d^2 4s^2$ ), Zr ( $4d^2 5s^2$ ) і Hf ( $5d^2 6s^2$ ).

Якісний металографічний аналіз показав наявність в структурі сплаву МЛ5 як пластинчатих, так і сферичних інтерметалідних фаз, збагачених відповідними легувальними елементами. Кількісний металографічний аналіз показав, що підвищення вмісту досліджуваних легувальних елементів в сплаві МЛ5 збільшувало кількість інтерметалідної фази.

Встановлено, що більше зміцнення сплаву МЛ5 досягалося в разі легуванні його малими кількостями досліджуваних елементів (0,05...0,1 %).

Проводилась оцінка структурних складових сплаву МЛ10 легуваного різною кількістю срібла. Хімічний склад цього сплаву задовольняє вимогам ГОСТ 2856-79 (табл.3.13).

Таблиця 3.13

## Хімічний склад зразків згідно ГОСТ 2856-79

Сплав	Вміст елемента, % мас.							
	основні компоненти			домішки, не більше				
	Zn	Nd	Zr	Si	Fe	Cu	Ni	Al
МЛ10	0,30	2,59	0,45	0,002	0,004	0,0011	0,004	0,016
МЛ10 ГОСТ	0,1-0,7	2,2-2,8	0,4-1,0	0,03	1	0,03	0,5	0,02

Якісну, а потім кількісну оцінку структурних складових сплаву проводили на оптичному мікроскопі МІМ-8 при збільшенні 630 з використанням імерсійної рідини (кедрова олія) двома методами (методи Л і П), визначаючи об'ємний % та індекс інтерметалідів і розподіляючи їх по

розмірним групам. Зразки було виготовлено методом литтям у піщано-глиняну суміш.

Мікроструктура термообробленого сплаву МЛ10 являла собою  $\delta$  - твердий розчин з наявністю евтектики типу  $\delta+\gamma$  округлої форми, що розташовувалась в середині меж зерен (рис. 3.24). Легування сплаву МЛ10 сріблом сприяло деякому подрібненню мікроструктури і зменшенню розмірів зерна.

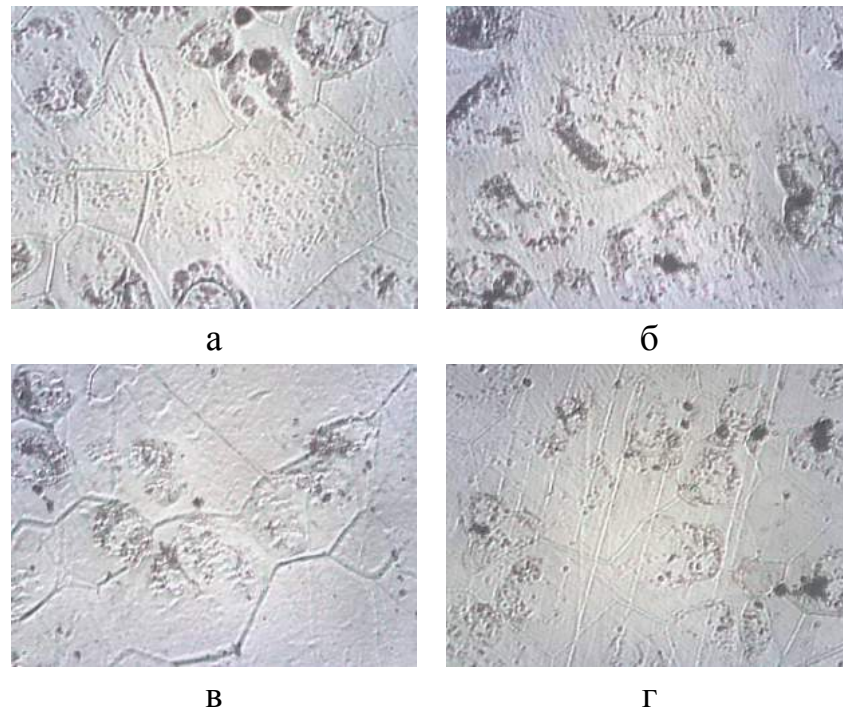


Рис. 3.24. Мікроструктура сплаву МЛ10 зі сріблом після (а,б,в,г х 200) термообробки: а – стандартний сплав; б – 0,05 % Ag; в – 0,1 % Ag; г – 1,0 % Ag .

Таблиця 3.14

Вміст інтерметалідів в магнієвих сплавах

Сплав	Вміст Ag (розрахунковий), масовий %	Індекс інтерметалідів, $I \cdot 10^{-3}$	Вміст інтерметалідів, об'ємний %
Mg	0	0,95	0,05
МЛ10	0	2,01	0,02
	0,05	1,58	0,02
	0,1	1,12	0,01
	1,0	2,41	0,04



Розподіл інтерметалідів і їх середнього розміру у магнієвих сплавах (табл. 3.15, 3.16) показав:

1. Легування сріблом сплаву МЛ10 сприяло подрібненню інтерметалідної фази, внаслідок чого більша кількість інтерметалідів потрапила у розмірну групу до 3,9 мкм. Проте, зростання вмісту срібла до 1,0 % збільшувало розміри інтерметалідів, а основна їх кількість була в розмірній групі 4,0-7,6 мкм (рис. 3.25, а). Розподіл інтерметалідів і їх середнього розміру у магнієвих сплавах за методом Л (рис. 3.25, а) був таким же як за методом П (рис. 3.25, б).

Таблиця 3.15

Розподіл інтерметалідів в магнієвих сплавах (метод Л) ГОСТ 1778-70

Сплав	Вміст Ag розрахун- ковий, мас. %	Кількість інтерметалідів на довжині 35мм							Середній розмір інтер- металідів, мкм
		Зага- льна	В тому числі по розмірних групах, мкм						
			< 3,9	4,0- 7,6	7,7- 11,3	11,4- 15,1	15,1- 18,9	> 19	
Mg	0	$\frac{5^*}{100}$	$\frac{2}{40}$	$\frac{2}{40}$	0	$\frac{1}{20}$	0	0	3,10
МЛ10	0	$\frac{23}{100}$	$\frac{19}{82,6}$	$\frac{3}{13,0}$	0	$\frac{1}{4,4}$	0	0	2,94
	0,05	$\frac{24}{100}$	$\frac{22}{91,7}$	$\frac{2}{8,3}$	0	0	0	0	2,27
	0,1	$\frac{16}{100}$	$\frac{14}{87,5}$	$\frac{2}{12,5}$	0	0	0	0	2,43
	1,0	$\frac{27}{100}$	$\frac{18}{66,7}$	$\frac{9}{33,3}$	0	0	0	0	3,23

Примітки: \*) чисельник – кількість включень на довжині 35 мм; знаменник – % від загальної кількості.

2. В сплаві МЛ10 більший відсоток інтерметалідів потрапив у розмірну групу від 0,9 до 1,7 мкм. В сплаві, що був легований 1,0 % срібла спостерігалось укрупнення інтерметалідів з появою окремих включень з розміром до 14,0 мкм.

Таблиця 3.16

Розподіл інтерметалідів в магнієвих сплавах (метод П) ГОСТ 1778-70

Сплав	Вміст Ag розрахунковий, мас. %	Кількість інтерметалідів на 50-ти полях зору									Середній розмір включення мкм
		Загальна	В тому числі по розмірних групах, мкм								
			0,9-1,3	1,4-1,7	1,8-2,6	2,7-3,4	3,5-4,7	4,8-6,8	6,9-9,8	9,9-14,0	
Mg	0	$\frac{63}{100}$ *	$\frac{13}{20,6}$	$\frac{14}{22,2}$	$\frac{15}{23,8}$	$\frac{5}{7,9}$	$\frac{5}{7,9}$	$\frac{4}{6,4}$	$\frac{4}{6,4}$	$\frac{3}{4,8}$	2,85
МЛ10	0	$\frac{70}{100}$	$\frac{24}{34,3}$	$\frac{20}{28,6}$	$\frac{12}{17,1}$	$\frac{5}{7,1}$	$\frac{6}{8,6}$	$\frac{2}{2,9}$	0	$\frac{1}{1,4}$	1,88
	0,05	$\frac{94}{100}$	$\frac{40}{42,6}$	$\frac{23}{24,5}$	$\frac{14}{14,9}$	$\frac{7}{7,4}$	$\frac{9}{9,6}$	0	$\frac{1}{1,0}$	0	1,66
	0,1	$\frac{96}{100}$	$\frac{50}{52,1}$	$\frac{22}{22,8}$	$\frac{12}{12,5}$	$\frac{6}{6,3}$	$\frac{4}{4,2}$	$\frac{2}{2,1}$	0	0	1,50
	1,0	$\frac{89}{100}$	$\frac{24}{27,0}$	$\frac{25}{28,1}$	$\frac{14}{15,7}$	$\frac{9}{10,1}$	$\frac{7}{7,8}$	$\frac{7}{7,8}$	$\frac{2}{2,5}$	$\frac{1}{1,0}$	1,98

Примітки: \*) чисельник – кількість інтерметалідів на 50-ти полів зору; знаменник – % від загальної кількості.

Вивчали вплив реагентів на швидкість корозії зразків із сплаву МЛ10 із різним вмістом срібла (табл. 3.17). Корозійні дослідження проводили в 3% водному розчині NaCl, розчині з вмістом 0,9 % NaCl та «Геллофузіні» – плазмозамінному засобі з вмістом 0,7 % NaCl

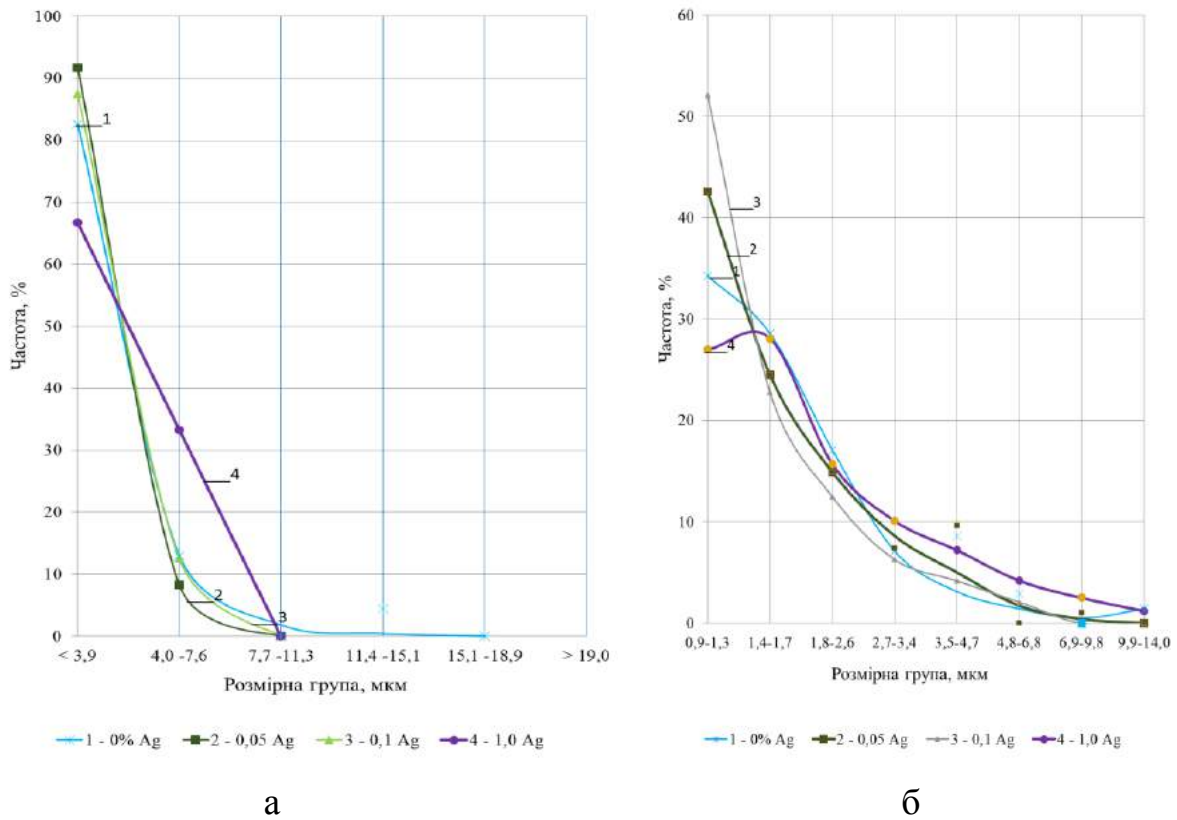


Рис. 3.25. Розподіл інтерметалідів в сплаві МЛ10 (метод Л) ГОСТ 1778-70: а) за методом Л; б) за методом П.

Таблиця 3.17

Швидкість корозії сплаву МЛ10, мікролегованого Ag, у розчині з 0,7 % NaCl

Вміст срібла розрахунковий, % мас.	Швидкість корозії, г/( м <sup>2</sup> ×д) впродовж часу, діб
0	1,88
0,05	3,35
0,1	4,11
1,0	4,20

Під час випробувань зразки зі сплаву МЛ10 практично не кородували. Швидкість корозії сплавів зі сріблом вища ніж у стандартного сплаву. Із збільшенням вмісту срібла в сплаві МЛ10 до 0,1% приблизно у 2 рази зростає

швидкість корозії, але подальша зміна вмісту срібла до 1,0% мало впливає на корозійну стійкість сплаву (рис. 3.26).

Проведені дослідження дозволяють дійти висновку, що хімічний склад сплаву МЛ10 впливає на їх корозійну стійкість. Легування сріблом суттєвого підвищує швидкість корозії сплаву МЛ10.

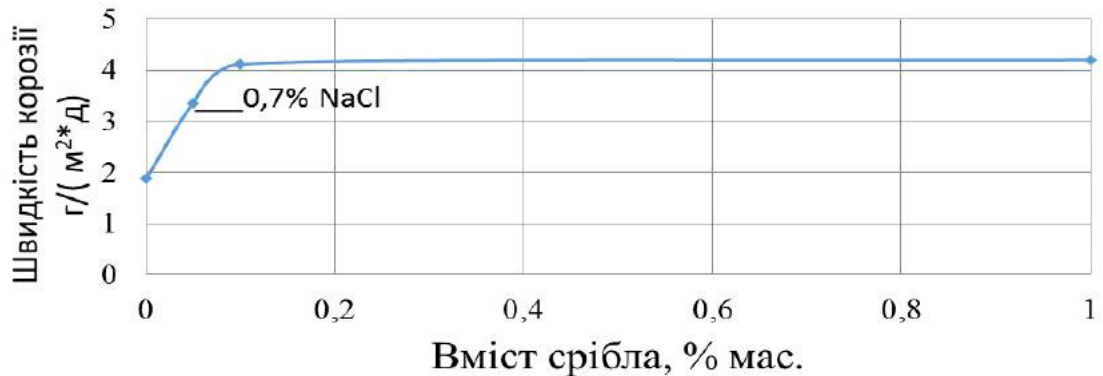


Рис. 3.26. Залежність швидкості корозії сплаву МД10 від вмісту Ag.

Вивчали вплив структурних складових на швидкість корозії сплаву МЛ10. Встановили, що немає чіткої залежності між структурними складовими і швидкістю корозії сплаву МЛ10 (рис. 3.27-3.29).

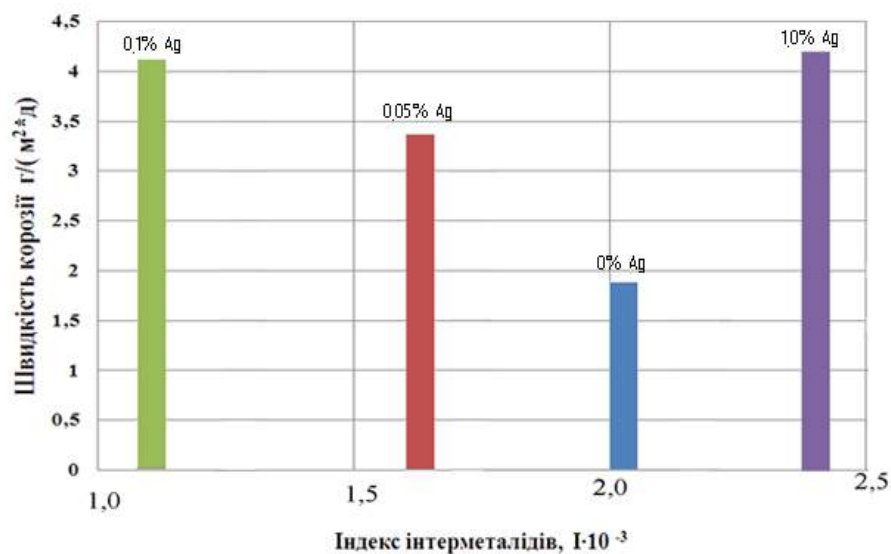


Рис. 3.27. Вплив індексу інтерметалідів на швидкість корозії сплаву МЛ10.

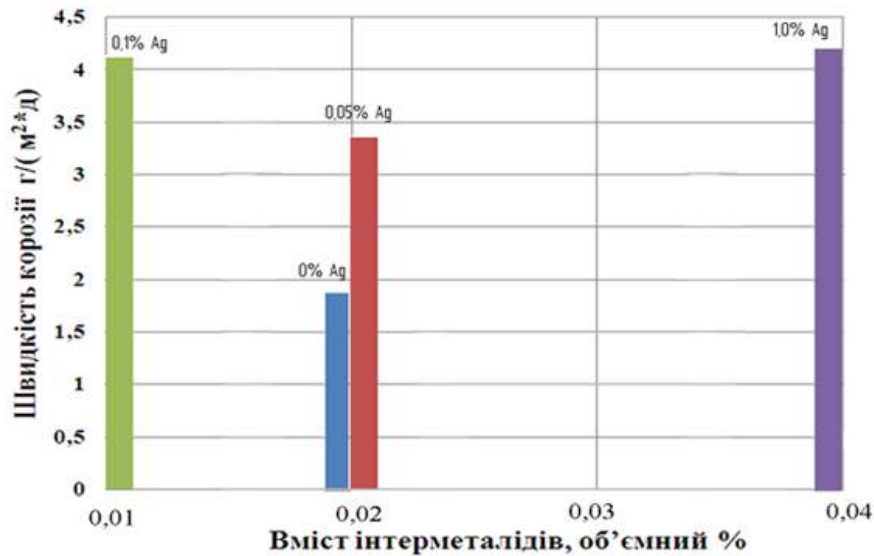


Рис. 3.28. Вплив вмісту інтерметалідів на швидкість корозії сплаву МЛ10.

Внаслідок проведенного дослідження можна стверджувати:

1. Легування сплаву МЛ10 сріблом сприяє подрібненню мікроструктури і зменшенню розмірів зерна.

Легування сплаву МЛ10 сріблом до 0,1% дещо подрібнювало інтерметалідну фазу. Проте зростання вмісту срібла до 1,0% викликало укрупнення інтерметалідної фази.

2. Чіткої залежності між структурними складовими і швидкістю корозії сплаву МЛ10 не встановлено.

3. Хімічний склад сплаву МЛ10 впливає на їх корозійну стійкість. Легування сріблом призводить до суттєвого підвищення швидкості корозії сплаву МЛ10 (приблизно у 2 рази).

4. Чіткої залежності між механічними властивостями і швидкістю корозії сплавів МЛ10 не встановлено.

5. Корозійному впливу підлягала матриця зразків зі сплаву МЛ10 та чистого магнію. Більш активно матриця кородувала по місцях деформації металу (шліфувальних рисках). Не підлягала корозії інтерметалідна фаза зразків. Усі зразки зазнали суттєвих корозійних вражень у вигляді западин.

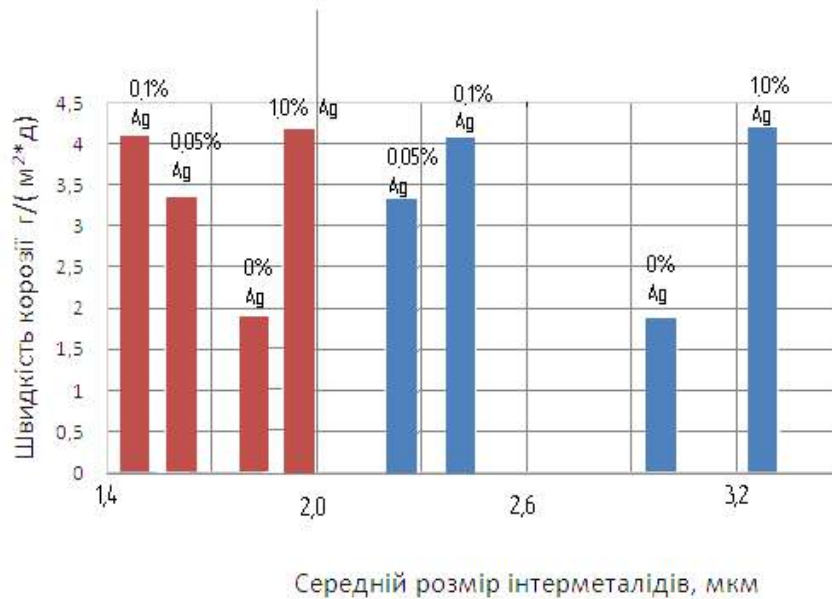


Рис. 3.29. Вплив середнього розміру інтерметалідів на швидкість корозії сплаву МЛ10 у 0,7 % розчині NaCl.

Після випробування зразків з досліджуваних сплавів, витриманих в гелофузині після 1, 2, 3 і 6 місяців, було встановлено що їх механічні властивості знижувалися зі збільшенням часу витримки.

При цьому лише сплави з 0,05...0,1 % срібла, цинку, неодиму та цирконію після 3-місячної витримки в гелофузині мали механічні властивості, що відповідали матеріалу кістки і задовольняли вибраним критеріям.

Оскільки, спочатку сплав МЛ10 мав вищі показники міцності в порівнянні із сплавом МЛ5 (табл. 3.18), а також той факт, що в його склад входять цинк, неодим і цирконій, провели плавку сплаву МЛ10 зі вмістом срібла 0,05...0,1 %.

Встановлено, що цей сплав, як до, так і після витримки в гелофузині, мав вищий рівень механічних властивостей порівняно зі сплавом МЛ5 зі сріблом (табл. 3.18).

Таким чином, в якості остаточного був вибраний сплав МЛ10 зі вмістом срібла 0,05...0,1% і рекомендований для подальших медико-біологічних досліджень.

Таблиця 3.18

Механічні властивості сплавів МЛ15 і МЛ10 з сріблом після витримки в гелофузині

Матеріал	Вихідний		1 місяць		2 місяці		3 місяці		6 місяців	
	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %	$\sigma_B$ , МПа	$\delta$ , %
МЛ15 + 0,05% Ag	235,6	4,5	205	4,3	182	4,1	160	3,8	100	2,5
МЛ10 + 0,06 % Ag	247	5,0	211	4,6	196	4,3	180	4,0	110	2,8

Примітка. У таблиці приведені середні значення.

### 3.4 Резюме

Узагальнено закономірності вибору критеріїв оцінки сприятливих факторів для виробництва імплантів при остеосинтезі (токсичність елементів, схожість їхніх атомних радіусів ( $< 15\%$ ) і електронегативності ( $< 0,4$ )), що створюють умови для поліпшення властивостей магнієвих сплавів. На підставі цього, перспективними елементами для поліпшення магнієвих сплавів прийняті Nd, Ge, Ag, Si, Y, Sc, Zr, Ti, Zn і Hf.

Отримані нові експериментальні дані і достовірні закономірності впливу мікролегування на зміни структури і рівня властивостей виливків з магнієвих сплавів. Встановлено, що при введенні досліджених легувальних елементів від 0,05 до 1,0 мас. % зменшується відстань між осями дендритів 2 порядку до 1,5 раз і розмір мікрозерна — до 2 разів.

Показано, що легування магнієвих сплавів Ag, Nd, Zr і Zn в кількості 0,05...0,1 % кожного забезпечує необхідний рівень їхньої міцності після трьох місяців витримки в гелофузині. При цьому, найбільш високий рівень властивостей забезпечував сплав МЛ10 з вмістом срібла 0,05...0,1 %, який рекомендований для подальших медико-біологічних досліджень.

На підставі доклінічних експериментальних даних можна зробити висновок про доцільність застосування в остеосинтезі біодеградуєчих

імплантатів, виготовлених з розробленого сплаву на основі магнію.

**За матеріалами розділу опубліковано:**

[2] Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Лукінов, В. В., Клочихін, В. В., & Зеленюк, О. М. (2019). *Ливарний сплав на основі магнію з підвищеними властивостями*. Патент України на корисну модель № 133878.

[3] Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Клочихін В. В., Силенко, С. А., Зеленюк, О. М., & Лук'яненко, О. С. (2020). *Ливарний сплав на основі магнію з покращеною пластичністю*. Патент України на корисну модель № 141769.

[4] Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Табунщик, Г. В., Клочихін, В. В., & Зеленюк, О. М. (2020). *Ливарний магнієвий сплав підвищеної міцності*. Патент України на корисну модель № 142203.

[13] Богуслаєв, В. О., Цивірко, Е. І., Шаломєєв, В. А., & **Чорний, В. М.** (2016). Новий біодеградуєчий ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування»* (рр. 11–12). Запоріжжя.

[98] **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Головаха, М. Л., & Шаломеев, В. А. (2016). Новый растворимый сплав на основе магния для применения в травматологии. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (4), 26–33. <https://doi.org/10.15674/0030-59872016426-33>

[101] **Чорний, В. М.** & Яцун, Є. В. (2019). Механічні властивості імплантів на основі сплавів магнію для остеосинтеза. *Збірник матеріалів XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України* (9-11 жовтня, рр. 192). Івано-Франківськ.

[105] Шаломеев, В., Айкин, М., Черный, В., & Наумик, В. (2019). Разработка и исследование нового биорастворимого литейного сплава системы Mg–Zr–Nd для остеосинтеза. *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*, 1 (12), 40–48. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2019.157495>



## РОЗДІЛ 4

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ТВАРИН І РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКИ В РАЗІ ІМПЛАНТАЦІЇ РОЗРОБЛЕНОГО МАГНІЄВОГО СПЛАВУ MS-10

#### **4.1 Особливості поведінки дослідних тварин після імплантації магнієвих сплавів**

Спостереження за щурами, яким у масив м'язів стегна введено зразки з магнієвого сплаву, тривало 6 міс. Для виявлення можливих ознак інтоксикації тварин регулярно (двічі на місяць) зважували, стежили за їхньою руховою та дослідною активністю. Також постійно спостерігали за характером вживання ними води та їжі, станом шкірного покриву та слизових оболонок.

У процесі оцінювання змін, які відбувались у тварин під час хронічного токсикологічного експерименту, необхідно було виключити можливість впливу всіх побічних чинників, не пов'язаних із предметом вивчення (захворювання тварин, їхнє харчування, утримання тощо), тому умови утримання та характер харчування лабораторних щурів відповідали чинним стандартам.

Для вивчення поведінкових реакцій в аспекті токсикології виконували тест «відкрите поле», що полягає в дослідженні рухового компонента орієнтовної реакції та емоційної реактивності тварин, яким виконано операцію з імплантації магнієвих фіксаторів. Тест дозволяє оцінити вираженість і динаміку окремих поведінкових елементів, рівень емоційно-поведінкової реактивності тварини («седацію-ажитацію»), звикання, симптоми неврологічного дефіциту, локомоторну стереотипію, рухову активність, дослідну активність та емоційний стан. «Відкрите поле» часто використовують як скринінговий тест. У токсикологічних дослідженнях метод застосовують для виявлення мінімальних відхилень, викликаних

токсичними агентами, в організмі тварини. Зазвичай у тесті «відкрите поле» реєструють горизонтальну та вертикальну рухову активність, грумінг (чистку шерсті), обнюхування отворів, дефекацію. Крім того, у ВП зручно спостерігати за такими відхиленнями в моторній сфері, як хиткість ходи, тремор тощо.

Горизонтальна рухова активність (ГРА) тварин у ВП включає пробіжки різними траєкторіями, аж до кружляння навколо одного місця. Основним критерієм для ідентифікації такої форми поведінки є участь усіх чотирьох лап у переміщенні тварини.

Вертикальна рухова активність (ВРА) тварин у ВП представлена двома видами стійок: задні лапи тварини залишаються на підлозі арени, а передні впираються у стінку поля (climbing) або залишаються у вільному положенні (rearing). Рівень дефекації вважається індексом «емоційності» тварини.

Оскільки серед продуктів біодеградації використаного в експерименті магнієвого сплаву МЛ-10 переважає іон магнію, науковий інтерес викликало дослідження можливого його впливу на поведінкові реакції прооперованих щурів.

У нейрохімії стало класичним розглядати магній як іон з чіткими нейроседативними властивостями, оскільки магній — це природний ізоляційний матеріал на шляху проведення нервового імпульсу.

За даними літератури частота і ступінь дефіциту магнію за умов неврологічної патології зростає. V. Bruno у своїх фундаментальних дослідженнях продемонстрував антидигенеративну дію препаратів магнію на культуру церебральних нейронів. Із дефіцитом магнію пов'язують синдром хронічної втоми, вегетативну дисфункцію, зниження уваги, депресії, страх, тривогу, запаморочення, головний біль, порушення сну, парестезії, тетанії.

Магній — обов'язковий учасник синтезу всіх нейропептидів у головному мозку. Він входить до складу 13 металопротейнів, більше ніж 300 ферментів, у тому числі глутатіонсинтетази, що перетворює глутамат на глутамін. За даними D. Wagner, нейронна пам'ять, що реалізується через

потенціалзалежні N-метил-D-аспартатчутливірецептори, регулюється магнієм. Найважливіша роль магнію полягає і в тому, що він служить природним антистресовим фактором, гальмує розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі та знижує чутливість організму до зовнішніх впливів.

Операція імплантації — безумовно стресовний фактор для тварин і як будь-який стрес супроводжується підвищеною втратою магнію. До того ж, больовий синдром може значно вплинути на поведінку щурів. Оскільки за попередніми дослідженнями встановлено, що магнієвий сплав МЛ-10 досить швидко резорбується в організмі, передбачалось виявити можливі нейрогенні ефекти іону: седативний, аналгезивний, нейротоксичний або нейропротективний.

Основним критерієм для ідентифікації певної форми поведінки є участь у переміщенні тварини всіх чотирьох лап. Вертикальна рухова активність тварин у відкритому полі представлена двома видами стійок: задні лапи тварини залишаються на підлозі арени, а передні впираються в стінку поля (підйом) або залишаються на вазі. Рівень дефекації прийнято вважати індексом «емоційності» тварини.

Реєстрація динаміки ваги прооперованих тварин (рис. 4.1) показала, що протягом перших двох тижнів після імплантації у щурів дослідної групи визначено деяке зниження показника (на 7 %), що, імовірно, було пов'язано з операційною травмою та болем у місці втручання, а не спричинено токсичним впливом продуктів біодеградації імплантатів.

При цьому слід зазначити, що обидві групи щурів мали вільний доступ до води та їжі, отримуючи стандартний раціон харчування. Подальші спостереження за щурами дослідної групи показали істотне поліпшення апетиту та значний приріст живої маси (рис. 4.1) порівняно з первинними значеннями досліджуваного показника. Крім того, регулярне спостереження за станом шерстки та слизових не виявило жодних відхилень від норми.

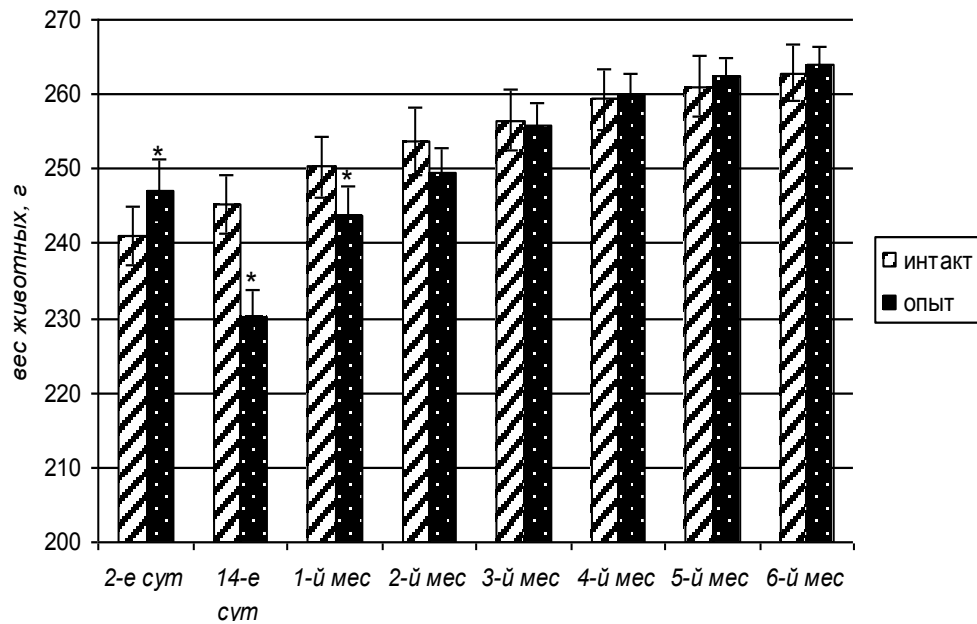


Рис. 4.1. Динаміка ваги тварин дослідної та контрольної груп після операції. Зміни достовірні по відношенню до групи інтактних щурів ( $p < 0,05$ ).

Додатково про відсутність ознак токсичного впливу на сечовидільну систему продуктів біодеградації магнієвого сплаву свідчить той факт, що в сечі тварин, зібраної за допомогою метаболічної камери, виявлено лише сліди білка (рис. 4.2).

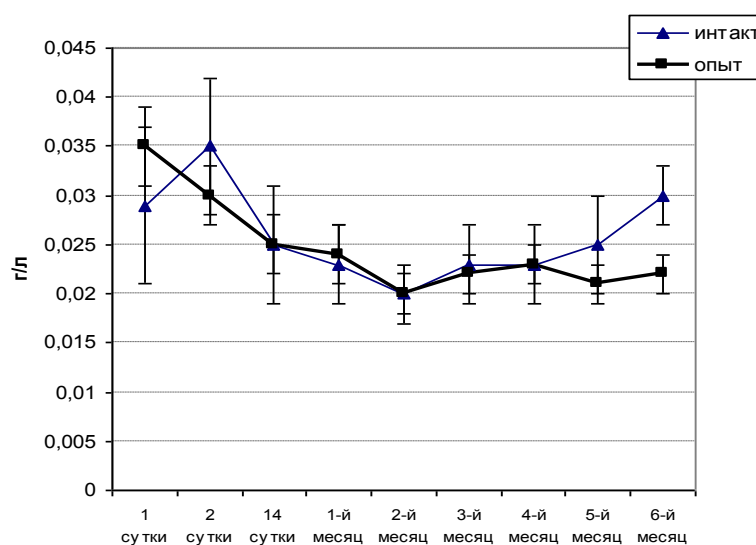


Рис. 4.2. Кількість загального білка в добовій сечі щурів.

Протеїнурія – одна з важливих лабораторних ознак патології нирок. Через мембрану ниркових клубочків у нормі більша частина білків не проходить, що пояснюється великим розміром білкових молекул, а також їхнім зарядом і будовою. За умов мінімальних ушкоджень у клубочках нирок спостерігають, насамперед, втрату низькомолекулярних білків (переважно альбуміну), тому в разі значної втрати білка часто розвивається гіпоальбумінемія. У випадку більш виражених патологічних змін до складу сечі потрапляють і більші білкові молекули. У наших токсикологічних дослідженнях достовірних відмінностей за цим критерієм між інтактними та прооперованими щурами не виявлено (рис. 4.2).

Вивчення вмісту нітритів (стабільних метаболітів оксиду азоту) показало відсутність достовірних відмінностей між тваринами інтактною та дослідною груп у 1-й день експерименту, а також на 4, 5 і 6-му місяцях після хірургічного втручання (рис. 4.3). Найбільш значуще зростання показника встановлено на 2 і 14-й дні експерименту, а також через 1 місяць після операції, перевищуючи відповідні показники групи інтакта на 63; 52; 61 % (рис. 4.3). Таку тенденцію можна вважати сприятливим прогнозом за умови відсутності ознак оксидативного стресу, оскільки оксид азоту на сьогодні вважають одним з основних вазодилататорів, сприяючи поліпшенню трофіки тканин і органів.

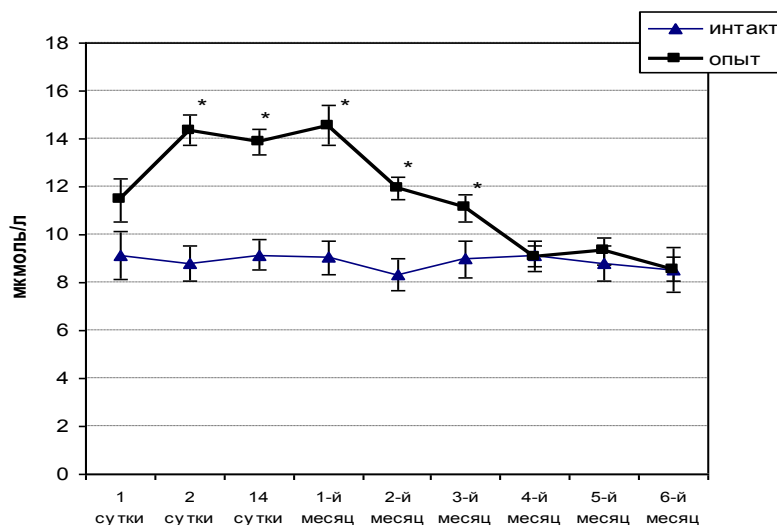


Рис. 4.3. Кількість нітритів у добовій сечі щурів.

Досліджено показник обсягу добового діурезу (рис. 4.4), який також достовірно перевищував відповідні значення у групі інтактних щурів лише через 1 та 2 місяці після хірургічного втручання (на 23 і 31 % відповідно). На пізніших термінах спостереження достовірних відмінностей не виявлено, що свідчить про відсутність значного впливу імплантатів і продуктів їхньої біодеградації на функціональну активність нирок піддослідних щурів.

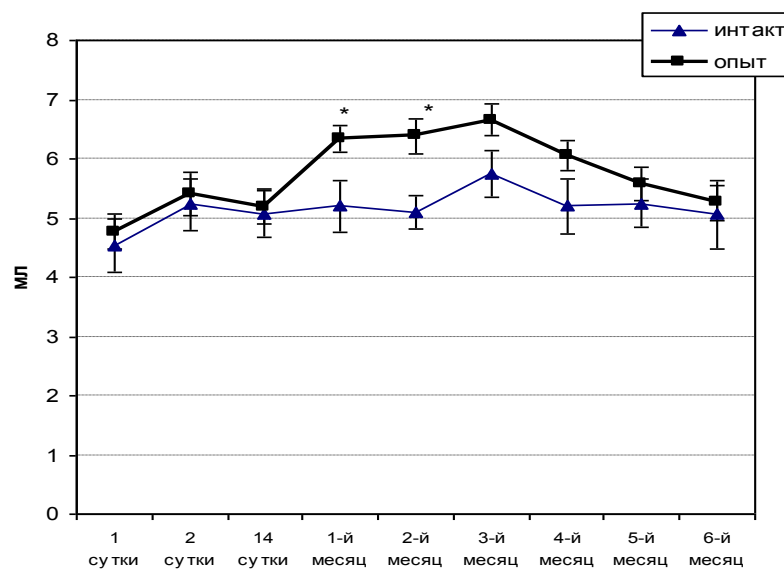


Рис. 4.4. Об'єм добового діурезу щурів.

Вивчення орієнтовно-дослідної поведінки в умовах «відкритого поля» (рис. 4.5) показало, що на 2-у добу після операції у щурів з імплантатами відзначено зниження сумарного показника рухової активності та дослідницької поведінки на 60,6 %. На 14-й день після операції, активність тварин з дослідної групи трохи підвищилася, але була достовірно нижче (на 35,3 %), ніж у групі інтактних щурів (рис. 4.5).

Це явище можна пояснити операційною травмою. Надалі показники рухової активності дослідної та інтактної груп істотно не відрізнялися. Особливо це показово у термін з 2 по 6 місяці після операції, коли можна було очікувати максимальний токсичний ефект біодеградації сплаву на основі магнію.

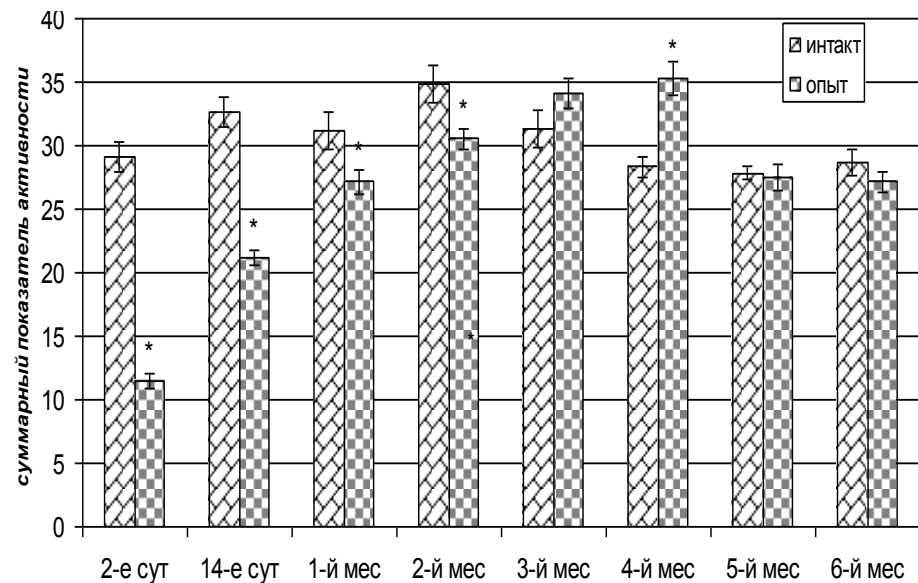


Рис. 4.5. Динаміка сумарної рухової та дослідницької активності щурів.

Аналіз окремо взятих показників рухової активності у «відкритому полі» виявив найменшу горизонтальну і вертикальну рухову активність у щурів з імплантатами на 2-й день після операції (табл. 4.1). Зокрема, ГРА була достовірно ( $p < 0,05$ ) у 3,5 разу нижчою ніж у інтактній групі, а ВРА — у 2,5 разу.

Дослідницька активність (обстеження отворів) також істотно знизилася на 2-у добу після операції (в 3,9 разу). Аналогічна тенденція збереглась і на 14-у добу експерименту (табл. 4.1), хоча слід зазначити, що досліджувані показники дещо зросли.

Результати аналізу горизонтальної рухової активності показали, що протягом перших двох місяців експерименту прооперовані тварини уникали центру арени, переміщаючись в основному по периферії. Щури інтактної групи в процесі обстеження простору достовірно частіше перетинали квадрати в центральній частині арени. Вихід тварини у центр арени в тесті «відкрите поле» вважається показником відносно низького рівня мотивації страху-тривоги. І визначена на початкових етапах спостереження боязнь відкритого простору у щурів з магнієвими імплантатами, яка змушувала тварин утримуватися від виходу до центру поля, істотно знизилася починаючи з другого місяця спостережень. На 4-му місяці горизонтальна

рухова активність у щурів з магнієвими імплантатами вже достовірно перевищувала аналогічний показник у групі інтакту на 31,8 %. При цьому значно зросла кількість виходів оперованих щурів у центр арени, що найімовірніше свідчить про незначні седативні ефекти продуктів біодеградації імплантатів.

Таблиця 4.1

Орієнтовно-дослідницька поведінка та рухова активність щурів в умовах «відкритого поля»

Група тварин	ГРА	ВРА	Грумінг	Обстеження отворів	Кількість актів дефекації
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
2-а доба після операції					
Дослід (n = 14)	4,07 ± 0,32*	1,86 ± 0,25*	2,43 ± 0,33	1,14 ± 0,23*	2 ± 0,21
Інтакт (n = 6)	14,33 ± 0,71	4,67 ± 0,49	3,33 ± 0,33	4,5 ± 0,43	2,33 ± 0,33
14-а доба після операції					
Дослід (n = 14)	6,21 ± 0,41*	4,64 ± 0,36*	4,36 ± 0,37	3 ± 0,26*	2,93 ± 0,19
Інтакт (n = 6)	14,17 ± 0,94	6,33 ± 0,49	5,33 ± 0,49	4 ± 0,37	2,83 ± 0,31
1-й місяць після операції					
Дослід (n = 14)	10,43 ± 0,57	5,57 ± 0,39	5 ± 0,28	3,64 ± 0,25*	2,5 ± 0,14
Інтакт (n = 6)	12 ± 0,58	5,83 ± 0,48	6,17 ± 0,54	5 ± 0,37	2,17 ± 0,31
2-й місяць після операції					
Дослід (n = 14)	12,5 ± 0,5	5,93 ± 0,37	5,5 ± 0,39	4,21 ± 0,26*	2,43 ± 0,20



Продовження табл. 4.1

1	2	3	4	5	6
Інтакт (n = 6)	13,33 ± 0,80	6,5 ± 0,43	5,83 ± 0,54	6,33 ± 0,49	2,33 ± 0,33
3-й місяць після операції					
Дослід (n = 14)	13,86 ± 0,58*	6,64 ± 0,37	5,86 ± 0,39	5,5 ± 0,25	2,21 ± 0,21
Інтакт (n = 6)	11,67 ± 0,84	7 ± 0,58	6 ± 0,45	4,67 ± 0,61	2 ± 0,26
4-й місяць після операції					
Дослід (n = 14)	14,5 ± 0,51*	7 ± 0,42	5,71 ± 0,37	6,14 ± 0,33*	1,93 ± 0,22
Інтакт (n = 6)	11 ± 0,52	6,33 ± 0,42	5,33 ± 0,33	4,33 ± 0,49	1,33 ± 0,21
5-й місяць після операції					
Дослід (n = 14)	11,21 ± 0,63	5,43 ± 0,37	4,86 ± 0,21	3,71 ± 0,32	2,28 ± 0,22
Інтакт (n = 6)	12 ± 0,58	5,17 ± 0,31	4,83 ± 0,31	4 ± 0,58	1,83 ± 0,31
6-й місяць після операції					
Дослід (n = 14)	10,78 ± 0,48	5,5 ± 0,31	5 ± 0,26	3,93 ± 0,32	1,93 ± 0,22
Інтакт (n = 6)	11,67 ± 0,56	5,83 ± 0,48	5,33 ± 0,42	4,17 ± 0,48	1,67 ± 0,21

Примітка: \* — відмінності достовірні порівняно з групою інтактних щурів ( $p < 0,05$ )

Подібна тенденція спостерігається і щодо рівня емоційності, який у досліді виявляється за кількістю актів дефекації (табл. 4.1). Найбільші значення показника емоційності відзначалися на 14-й день після операції,

причому достовірних відмінностей між контрольною та дослідною групами в цьому терміні відзначено не було. Надалі рівень емоційності як у контрольній, так і в дослідній групах поступово знижувався, що можливо пов'язано зі звиканням тварин до умов тестування.

Ще одним показником прояву мотивації страху – тривоги у гризунів є кількість епізодів «завмирання», коли тварина зберігає повну нерухомість протягом більш-менш тривалих проміжків часу. За нашими спостереженнями, до 3-4-го місяця експерименту істотно зменшилася кількість «завмирань» у щурів дослідної групи.

Статистична обробка показала відсутність достовірних відмінностей у дослідній та інтактній групах ще за одним із найважливіших критеріїв емоційності тварин — грумінгу (чищенні шерсті) на всіх етапах спостереження (табл. 4.1).

Акт чищення шерсті (грумінг) — важливий компонент поведінки щурів взагалі, а в тесті «відкрите поле» — зокрема. Грумінг, як елемент вродженої поведінки гризунів, має біологічне значення для підтримки чистоти волосяного покриву. Проте вже давно було показано, що у гризунів епізоди грумінгу частішають в умовах, які викликають у тварини переляк і тривогу. Відповідно до класичних поглядів Н. Тінберген, висловлено припущення, що грумінг, особливо в умовах потрапляння тварини до нової незнайомої обстановки, є проявом конфлікту між дослідницькою мотивацією і мотивацією страху – тривоги. Вважають, що у щурів грумінгумірно «лякаючому» оточенні відображає рівень тривоги тварини, точніше певний баланс між тривогою та дослідницькою активністю, будучи «зміщеною реакцією» (за термінологією етологів).

Подальші спостереження за вираженістю та динамікою окремих поведінкових елементів показали поступове збільшення всіх видів рухової та дослідницької активності у щурів із магнієвими імплантатами. Вже починаючи з другого місяця після операції, практично за всіма досліджуваними критеріями активності не було достовірних відмінностей

між дослідною та інтактною групами. Реєстрація ГРА у дослідній групі показала достовірне ( $p < 0,05$ ) її збільшення на третьому та четвертому місяці експерименту (у 1,2 та 1,3 разу відповідно) порівняно з групою інтакту. У 1,4 разу підвищилася активність обстеження отворів у групі оперованих тварин на 4-му місяці експерименту порівняно з інтактом.

Відсутність нейротоксичності продуктів біодеградації імплантатів підтверджується загальним неврологічним статусом тварин (високим рівнем емоційно-поведінкової реактивності, відсутністю симптомів неврологічного дефіциту, високою руховою та дослідницькою активністю, локомоторною стереотипією й емоційним станом).

#### **4.2 Показники метаболізму в дослідних тварин з імплантатами із сплавів магнію**

Для виявлення порушень сечовидільної системи досліджували сечу тварин на вміст білка та нітритів. Для встановлення факту, чи не є продукти біодеградації імплантата причиною виникнення ендогенної інтоксикації, у плазмі щурів оцінювали показники: ступінь окислювального ушкодження білків, вміст молекул середньої маси (МСМ), а також нуклеїнових кислот (НК).

В основі визначення ступеня окислювального ушкодження білків (окисної модифікації білків) лежить реакція взаємодії окислених амінокислотних залишків із 2,4-динітрофенілгідразином із утворенням альдегідфенілгідразонів (АФГ), що мають максимум поглинання при 270 нм, і кетонфенілгідразонів (КФГ), що мають максимум поглинання при 363 нм. Результати виражали в умовних одиницях оптичної щільності у перерахунку на загальний білок з урахуванням коефіцієнта розведення проби. Загальний білок визначали стандартним біохімічним методом, використовуючи біуретовий реактив.

В основі методу спектрофотометрії визначення сумарного вмісту

нуклеїнових кислот, розробленого А.С. Спіріним, лежить екстракція їх із біологічного матеріалу гарячою хлорною кислотою з подальшим визначенням поглинання екстрактів в ультрафіолетовій області спектру за 270 і 290 нм.

Метод визначення молекул середньої маси ґрунтується на осадженні білків із досліджуваної рідини 10 % розчином трихлороцтової кислоти з подальшим центрифугуванням і визначенням абсорбції світла супернатантом у 10 разів розведеним дистильованою водою. Завдяки наявності в структурі МСМ пептидних зв'язків і циклічних амінокислот, вміст МСМ може бути встановлений за реєстрацією ефекту поглинання монохроматичного світлового потоку, викликаного ними. При цьому можливе виділення кількох фракцій МСМ, що виявляються в разі довжини хвилі 280; 272; 254 нм.

Кількісне визначення стабільних метаболітів оксиду азоту ґрунтується на спектрофотометрії барвника, що утворюється в ході реакції нітрит-іона з компонентами реактиву Грісса (розчин сульфаніlamіду і N-(1-нафтил)-етилендіаміду в 2,5 % оцтовій кислоті) у видимій і ультрафіолетовій частині спектра, оскільки азобарвник, що утворюється, має оптичну щільність, пропорційну концентрації нітрит-іонів.

Як відомо, явище ендогенної інтоксикації супроводжується підвищеним розпадом тканин, посиленими процесами катаболізму, недостатністю функції печінки та нирок, зниженням процесів мікроциркуляції, деструкції клітинних і тканинних структур, руйнуванням білкових молекул. Як зазначає ряд авторів, підвищення рівня молекул середньої маси є несприятливою прогностичною ознакою. У цьому зв'язку наш інтерес до визначення вмісту МСМ пояснюється високою біологічною активністю їхніх окремих фракцій, що мають здатність пригнічувати гліколіз, глюконеогенез, пентозний цикл, синтез гемоглобіну, нуклеїнових кислот, мембранний транспорт, фагоцитоз, еритропоез, мікроциркуляцію. Описані імунодепресивні, цитотоксичні, нейро- і психотропні властивості МСМ.

У результаті проведених досліджень виявлено достовірне (по

відношенню до групи інтакту) підвищення вмісту всіх фракцій середньо-молекулярних пептидів у плазмі білих щурів, яким у м'язовий масив стегна імплантували зразок із модифікованого магнієвого сплаву МЛ-10 (табл. 4.2). Зокрема, фракція пептидів із максимумом поглинання за 254 нм у дослідній групі збільшилася в 1,19 разу; за 272 нм — у 1,3 разу, а за 280 нм — у 1,27 разу. Таке підвищення може свідчити про реактивний стан імунної системи тварин із магнієвими імплантатами, який супроводжується незначним викидом біологічно активних субстанцій у кровотік іммунокомпетентними клітинами. За умов ендогенної інтоксикації цей показник зазвичай збільшується в десятки разів, чого не спостерігали у наших тварин.

Таблиця 4.2

Вміст деяких маркерів ендогенної інтоксикації в крові білих безпородних щурів

Група тварин	Нуклеїнові кислоти	Молекули середньої маси, у.о.			Стабільні метаболіти оксиду азоту, мкмоль/ л
		254 нм	272 нм	280 нм	
Інтактна (n = 6)	3,55 ± 0,205	0,143 ± 0,003	0,066 ± 0,002	0,059 ± 0,001	9,786 ± 0,39
Дослідна, (n = 14)	3,852 ± 0,202	0,17 ± 0,002*	0,086 ± 0,002*	0,075 ± 0,002*	13,696 ± 0,62*

Примітка: \* — зміни достовірні по відношенню до групи інтакту ( $p < 0,05$ ).

Згідно з даними раніше проведених досліджень точкою докладання ендотоксинів є ендотеліальні клітини судинного русла, активація яких призводить до вивільнення ряду прозапальних факторів. Для регулювання судинного тонуусу та мікроциркуляції в ендотеліоцитах підтримується фоновий рівень експресії ендотеліальної NO-синтази. У фізіологічних умовах цей фермент продукує монооксид азоту — універсальний вазодилататор, але

за умов стресових впливів фермент може перемикатися на продукцію токсичних метаболітів кисню. Метаболічним результатом цього є посилення окисного ушкодження білків, ліпідів, посилення клітинної деструкції та інших патологічних процесів.

Відповідно до результатів нашого експерименту (табл. 4.2) виявлено незначне (у 1,4 разу) підвищення вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту, що, найімовірніше, свідчить про запуск адаптаційних сигнальних процесів, ніж про патологічний стан. Підтвердженням цього припущення служать експериментальні дані, що стосуються вмісту нуклеїнових кислот у плазмі крові тварин із магнієвими імплантатами (табл. 4.2). Зокрема, у щурів дослідної й інтактною груп не виявлено достовірних відмінностей за цим показником, відповідно, немає підстав вважати, що продукти біодеградації імплантата провокують загибель клітин, адже тривалий час вважали, що в плазмі крові РНК не можуть довго циркулювати у зв'язку з високим рівнем рибонуклеазної активності. Механізми, які призводять до виникнення та забезпечують довгострокову циркуляцію позаклітинних нуклеїнових кислот, так само як і їхні біологічні функції на сьогодні досліджені недостатньо. На думку одних авторів, основними процесами, які спричиняють появу циркулюючих нуклеїнових кислот, є апоптоз і некроз. Інші дослідники вважають, що клітини можуть активно секретувати нуклеїнові кислоти і цей процес також робить внесок у появу позаклітинних нуклеїнових кислот у кровотоку.

Одним із простих пояснень появи позаклітинних нуклеїнових кислот у крові можуть бути фізіологічні для організму процеси загибелі клітин і деградації їхнього хроматину. Таким чином, у першу чергу джерелом позаклітинної ДНК крові може бути некроз або апоптоз ядерних клітинних елементів крові, ендотеліальних клітин. Проте у деяких випадках, наприклад у разі травми, некроз може сприяти генерації циркулюючих ДНК крові.

Інтерес до позаклітинної ДНК плазми крові натепер все більше зростає, що пов'язано з прогностичною та діагностичною значимістю цього

показника за умов посттравматичного синдрому. Крім того, відзначена діагностична значимість концентрації ДНК, що циркулює в крові, для оцінювання тяжкості травми. Визначення концентрації ДНК в крові може бути використано для моніторингу ефективності хірургічного лікування. У проведеному експерименті через півроку після операції вміст нуклеїнових кислот у плазмі крові тварин із магнієвими імплантатами повністю нормалізувався, що свідчить про відсутність в них інтенсивної клітинної деструкції.

Для більш повної оцінки про- і антиоксидантних процесів, які перебігають в організмі на фоні вживання імплантата, було вивчено ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ) плазми експериментальних тварин (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

## Ступінь окисної модифікації білків плазми

Група	Спонтанна ОМБ, у.о./г білка		Стимульована ОМБ, у.о./г білка	
	АФГсп	КФГсп	АФГст	КФГст
Інтактна, n = 6	2,84 ± 0,12	1,90 ± 0,08	5,19 ± 0,13	2,87 ± 0,12
Дослідна, n = 14	3,56 ± 0,12*	2,04 ± 0,08	5,68 ± 0,34	2,54 ± 0,10

Примітка: \* — зміни достовірні по відношенню до групи інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

Як відомо, показник спонтанного окиснення білка характеризує окиснювальний потенціал організму. Стимульована ОМБ характеризує ступінь резервно-адаптаційних можливостей організму. Альдегідфенілгідразони вважають більш ранніми маркерами окисної деструкції білків, кетондинітрофенілгідразони — пізнішими. Останні в разі спонтанної ОМБ характеризують ступінь окиснювальної деструкції білкової молекули, а за

умов стимульованої ОМБ свідчать про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму.

Суттєвих відмінностей за вмістом у плазмі тварин дослідної й інтактної груп таких маркерів оксидативного стресу, як молекули середньої маси, рівень нуклеїнових кислот і стабільних метаболітів оксиду азоту не визначено. Лише вміст АФГ у спонтанній пробі в 1,25 разу був підвищеним у щурів із біодеградуєчими магнієвими імплантатами порівняно з інтактними тваринами. Ураховуючи все різноманіття функцій, виконуваних білками в організмі, відсутність посилення їхнього окиснення свідчить про фізіологічний перебіг метаболічних процесів і відсутність ознак ендогенної інтоксикації.

#### **4.3 Морфологічні особливості реакції кісткової тканини в зоні імплантації магнієвих сплавів**

У процесі спостереження за тваринами впродовж експерименту не виявлено інфекційних післяопераційних ускладнень. Кролі навантажували обидві кінцівки з другого дня після операції. Не відмічено порушень рухової активності, споживання їжі та води. В одного кроля визначено міграцію спиці з іржостійкої сталі на правій кінцівці через 1 міс. після операції, тому її було виключено з гістологічного аналізу.

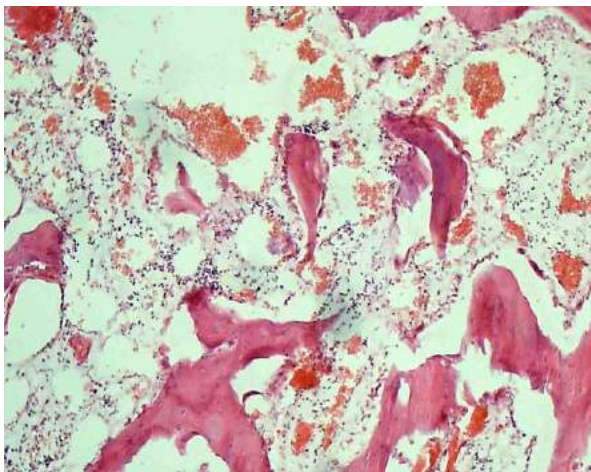
Під час вивчення макроскопічних препаратів встановлено, що загоєння переломів стегнової кістки у тварин у разі застосування імплантатів зі сплавів магнію істотно не відрізнялося від процесів остеорепації, яку спостерігали в контрольних тварин (для стабілізації перелому використано інтрамедулярний стрижень з іржостійкої сталі). Консолідація перелому відбулася в однакові терміни та без будь-яких патологічних змін. Тому під час гістологічного дослідження нас більше цікавила не власне ділянка перелому та утворення мозолу, а формування та перебудова тканин у кістковомозковому каналі, навкруги інтрамедулярних фіксаторів – з



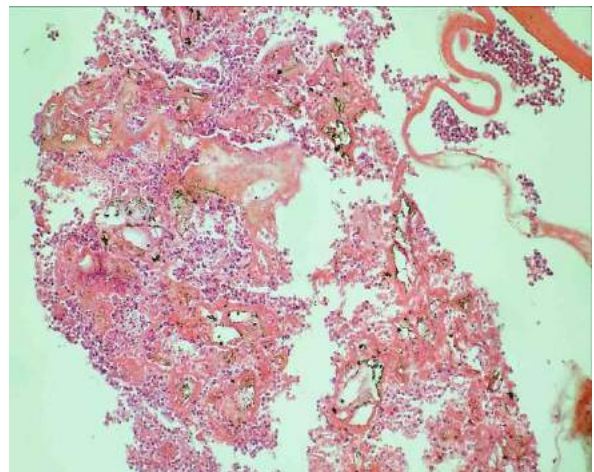
іржостійкої сталі або магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом.

У результаті виконання гістологічного дослідження у тварин, яким у кістковомозковий канал імплантовано штифти зі сплаву МЛ-10, легованого сріблом, визначено низку особливостей загоєння перелому порівняно з контрольною групою, які спостерігали вже через 2 тижні після операції.

У ранні терміни експерименту (4-а доба) значних відмінностей у гістологічній картині в ділянці травми не спостерігали. У кістковомозковому каналі між фіксувальним стрижнем і корковим шаром виявлено дрібні кісткові фрагменти, які утворилися під час моделювання перелому, сітку тонких фібринових волокон, між якими містилися клітини крові (еритроцити, нейтрофіли, лімфоцити), поодинокі макрофаги та малодиференційовані клітини (рис. 4.6). Відмінною рисою в разі використання інтрамедулярних стрижнів із магнієвого сплаву була наявність у зазначеній ділянці його мікрочасточок, які розподілялися дифузно між клітинами без будь-якої запальної реакції (рис. 4.6, б).



а



б

Рис. 4.6. Фрагмент стегнової кістки кроля в зоні травматичного ушкодження через 4 доби. Кісткові фрагменти, сітка тонких фібринових волокон, між ними – клітини крові (еритроцити, нейтрофіли, лімфоцити), поодинокі макрофаги та малодиференційовані клітини: а) між імплантатом з іржостійкої сталі та кортексом; б) часточки магнієвого сплаву в разі його використання. Гематоксилін і еозин. Зб. 100.

Слід зазначити, що на ранніх етапах репаративного остеогенезу зареєстровано наявність малодиференційованих клітин. Уже протягом першого тижня в наявному запальному інфільтраті поряд зі згустками крові, масами фібрину, тромбоцитами, визначено блідо забарвлені клітини, які характеризувалися ядрами великих розмірів із дифузно розподіленим хроматином. Вони часто розташовувалися у вигляді ланцюжка і були спрямовані в бік фібринового згустку (рис. 4.7).

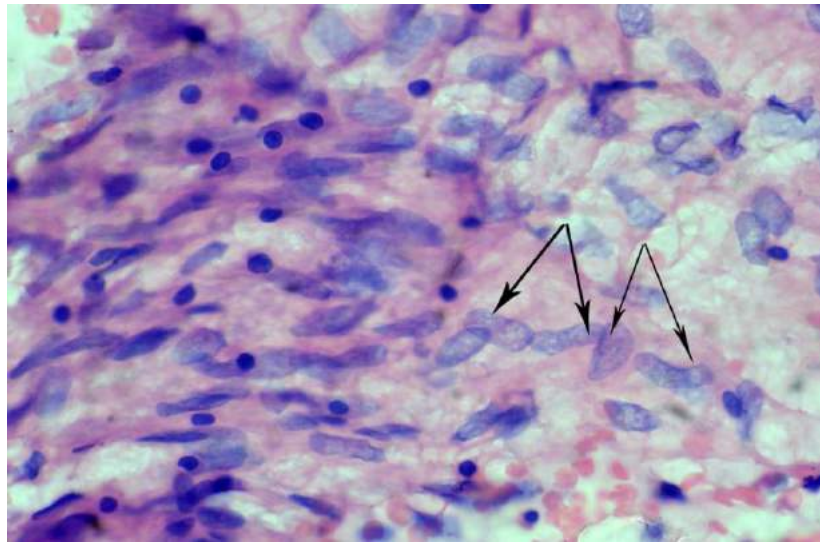


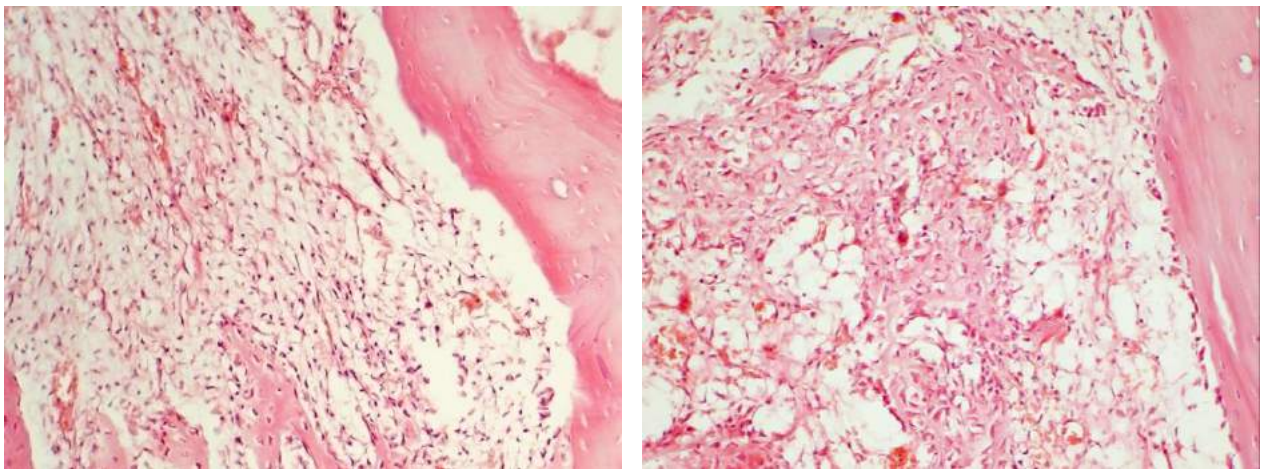
Рис. 4.7. Малодиференційовані клітини (стрілки) джерело репаративного остеогенезу. 4-та доба після введення імплантата зі сплаву магнію МЛ-10. Гематоксилін і еозин. Зб. 1000.

#### *Морфологічна картина через 2 тижні після операції*

На гістологічних препаратах стегнових кісток кролів обох експериментальних груп поблизу ділянки травматичного ушкодження в інтрамедулярному каналі спостерігали утворення грануляційної тканини різного ступеня зрілості та молодій кістковій (рис. 4.8). Грануляційна тканина складалася з тонких пучків колагенових волокон, між якими дифузно розташовувалися тонкостінні кровоносні капіляри з активною мікроциркуляцією, про що свідчить наповнення їх еритроцитами, клітини фібробластичного диферону, малодиференційовані клітини, незначна

кількість лімфоцитів і плазмоцитів, макрофаги. Фібробласти мали веретеноподібну форму, містили видовжені гіпохромні ядра з ядерцями, базофільну цитоплазму, що відображує їхню високу функціональну активність, спрямовану на синтез компонентів матриксу. Довга вісь більшості фібробластів, як і напрямок росту кровоносних капілярів, була паралельною довгої осі кістки.

Новоутворена кісткова тканина була представлена сіткою грубоволокнистих кісткових трабекул, які характеризувалися значною густиною остеоцитів великого розміру, котрі не формували лакун. По зовнішній поверхні молодих кісткових трабекул розташовувався шар функціонально активних остеобластів – з великими ексцентричними ядрами та розвиненою базофільною цитоплазмою. Описані гістологічні особливості відображують активний перебіг репаративного остеогенезу.



а

б

Рис. 4.8. Фрагмент стегнової кістки кроля. Утворення грануляційної тканини та грубоволокнистих кісткових трабекул у кістковомозковому каналі поблизу з інтрамедулярним стрижнем із іржостійкої сталі (а) та магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом (б). Гематоксилін і еозин. Зб. 100.

У тварин, яким імплантовано стрижень із магнієвого сплаву, разом з описаним, відмічено активізацію ендостального остеогенезу – на внутрішній

поверхні материнського кортексу виявлено нашарування остеоїду, шар функціонально активних остеобластів (рис. 4.8, б), що має сприяти скорішому утворенню кісткової тканини та збільшенню міцності фіксації. При цьому в кролів обох дослідних груп материнський кортекс поблизу ділянки перелому містив території без клітин, невеличкі вогнища розшарування матриксу, деструктивні тріщини, що є реакцією на нанесення травми. Як репаративний прояв спостерігали проліферацію попередників остеогенних клітин в окісті.

У результаті проведення гістоморфометричних досліджень визначено, що відносна площа кісткової тканини, яка утворилася в кістковомозковому каналі стегнової кістки в разі остеосинтезу стрижнем із магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом, становила 23,42 % (21,43; 25,73), а у випадку використання для остеосинтезу стрижня з іржостійкої сталі була статистично значуще меншою у 2,7 разу ( $p < 0,001$ ) – 8,79 % (7,3;10,05) (табл. 4.4).

*Таблиця 4.4*

Відносна площа кісткової тканини (%), яка утворилася в кістковомозковому каналі стегнової кістки щурів навколо імплантатів у кролів дослідних груп

Імплантат	Термін спостереження		
	2 тижні	1 міс.	4 міс.
Іржостійка сталь 12X18M10T	8,79 ± 2,62	34,55 ± 3,11 $p2 < 0,001$	78,61 ± 5,69 $p2 < 0,001$
Магнієвий сплав МЛ-10	23,62 ± 2,52 $p1 < 0,001$	41,05 ± 3,53 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,001$	87,05 ± 3,83 $p1 > 0,05$ $p2 < 0,001$

Примітки:  $p1$  – порівняння між групами кролів з різними імплантатами для остеосинтезу на однаковий термін спостереження;

$p2$  – порівняння з показником попереднього терміну спостереження в групі тварин з однаковим імплантатом.

Виражена проліферація клітин грануляційної тканини в процесі її дозрівання через 2 тижні з моменту операції добре документувалась на імуногістохімічних препаратах за наростанням експресії маркера клітинної проліферації Ki-67 (рис. 4.9). Коричневим кольором виявилися забарвленими фібробласти – проліферуючий компонент сполучної тканини. Імунозабарвлення з маркером KiG7 в коричневий колір характерно для клітин сполучної тканини, що перебувають у G1 фазі клітинного циклу. Також виявлено поодинокі остеобласти із коричневим забарвленням.

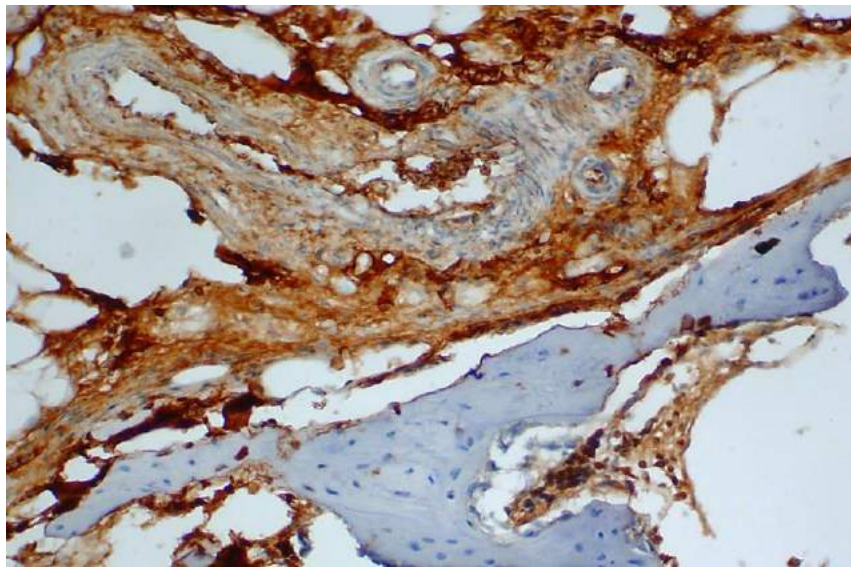


Рис. 4.9. Ділянка перелому стегнової кістки кроля. Позитивне забарвлення клітин грануляційної тканини на фазі G1 клітинного циклу. 2 тижні після перелому, імплантат зі сплаву МЛ-10. Імуногістохімічна реакція з маркером KiG7. Зб. 200.

В окремих кістках тварин обох дослідних груп в інтрамедулярному каналі, в зоні утвореної грануляційної тканини, виявлено формування великих судинних порожнин з ущільненими стінками, які розташовувалися між кістковими фрагментами. Середня площа поперечного перерізу таких порожнин становила на гістологічних препаратах  $(4391,0 \pm 1099,25)$  мкм. Імовірно, це пов'язано зі зміною умов живлення кістки, а саме кровопостачання внаслідок виконання вертлюгового перелому та введення

внутрішньокісткового фіксатора. Поряд з такими порожнинами спостерігали пучки колагенових волокон, залишки фібрин-кров'яного згустку у вигляді тяжів фібрину та розташованих між ними еритроцитами, поодинокими лімфоцитами. Із плином часу окремі кісткові трабекули виявилися з'єднаними поміж собою клітино-волокнистими тяжами, у складі яких переважали молоді форми фіброblastів з великими гіпохромними ядрами, що містили ядерця та значною базофільною цитоплазмою (рис. 4.10).

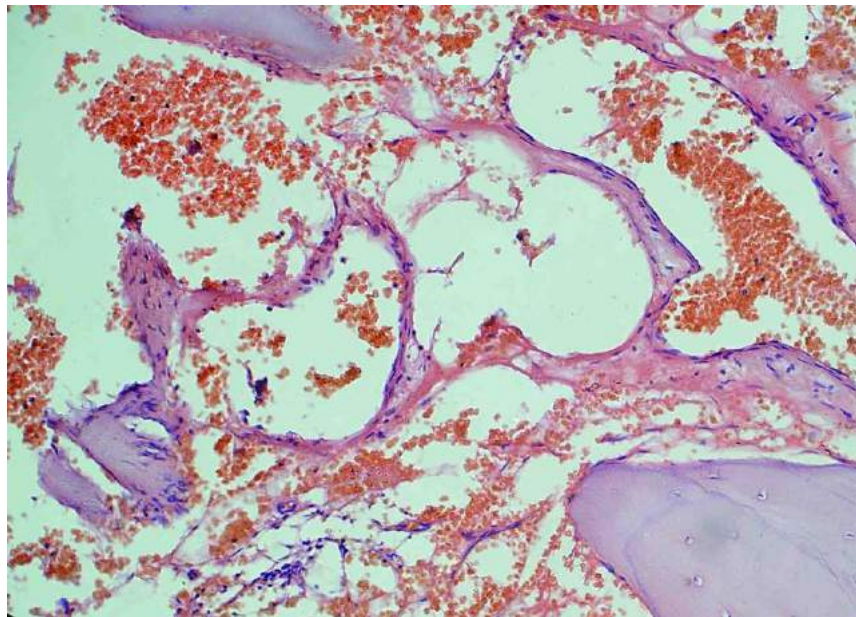


Рис. 4.10. Ділянка перелому стегнової кістки кроля. Формування судинних порожнин, тяжів сполучної тканини з пучків колагенових волокон та фіброblastів. 2 тижні після перелому, імплантат зі сплаву МЛ-10. Гематоксилін і еозин. Зб. 100.

У разі використання для остеосинтезу інтрамедулярного імплантата з магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом, у прилеглій до нього зновсформованій кістковій тканині виявляли багатоядерні макрофаги (клітини чужорідних тіл), які брали участь у біодеградації матеріалу (рис. 4.11). Їхнє виникнення розцінюють як реакцію макрофагальної системи на чужорідне тіло неорганічної природи, яке не може бути перероблено ферментами макрофагів. Проте слід зазначити, що разом зі збільшенням

кількості макрофагів у зоні резорбції визначали багатоядерні клітини макрофагального диферону — остеокласти, які також можуть брати участь у біодеградації магнієвого сплаву, крім участі в процесах ремоделювання кісткової тканини за післятравматичного остеогенезу. Враховуючи іноді подібну морфологічну структуру багатоядерних макрофагів, або клітин чужоріжних тіл з остеокластами доцільно проводити визначення перших за допомогою імуногістохімічного дослідження.

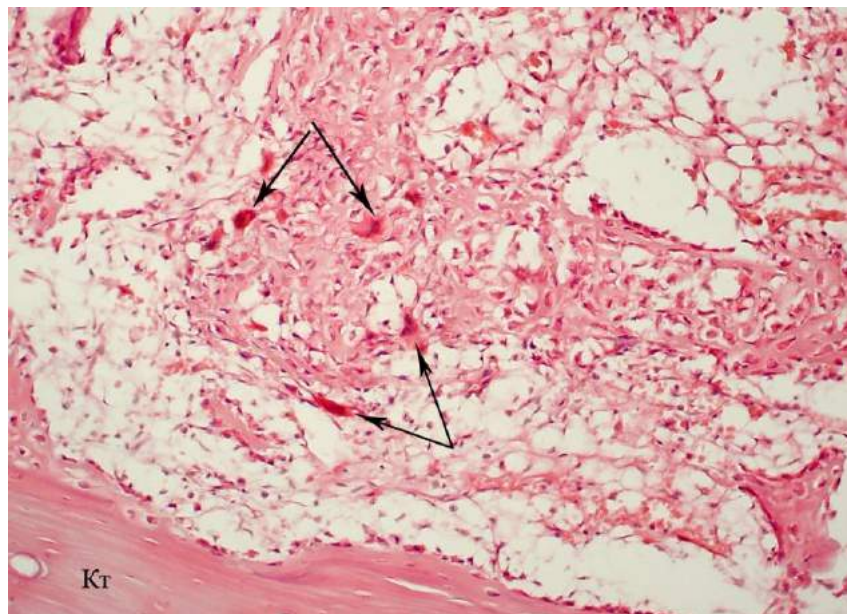


Рис. 4.11. Ділянка перелому стегнової кістки кроля. Багатоядерні клітини (стрілки) в зоні резорбції магнієвого імплантата через 2 тижні після травми. Кт — кісткова тканина. Гематоксилін і еозин. Зб. 200.

У ділянках імплантації внутрішньо кісткових фіксаторів з обох досліджуваних матеріалів практично не спостерігали інфільтрацію поліморфноядерними лейкоцитами, а також розвиток імунного або іншого запалення.

Лише подекуди в разі використання стрижнів з іржостійкої сталі для остеосинтезу по ходу пучків колагенових волокон, навколо окремих кісткових трабекул і кровоносних судин виявлено дифузну інфільтрацію поліморфно-ядерними лейкоцитами. У мононуклеарних інфільтратах

спостерігали зменшення відносної частки зрілих Т-лімофцитів, тобто клітин, які забарвлювалися коричневим кольором у результаті імуногістохімічної реакції з маркерами до Т-лімофцитів, асоційованих з передачею міжклітинних сигналів (CD3+-клітини). При цьому збільшувалася кількість В-лімоцитів (використано імуногістохімічний маркер CD20 до антигену специфічного для активованих форм В-лімоцитів, CD20+-клітини) (рис. 4.12), що може відображувати послаблення запальних процесів і часткове заміщення Т-лімофцитів на В-лімоцити.

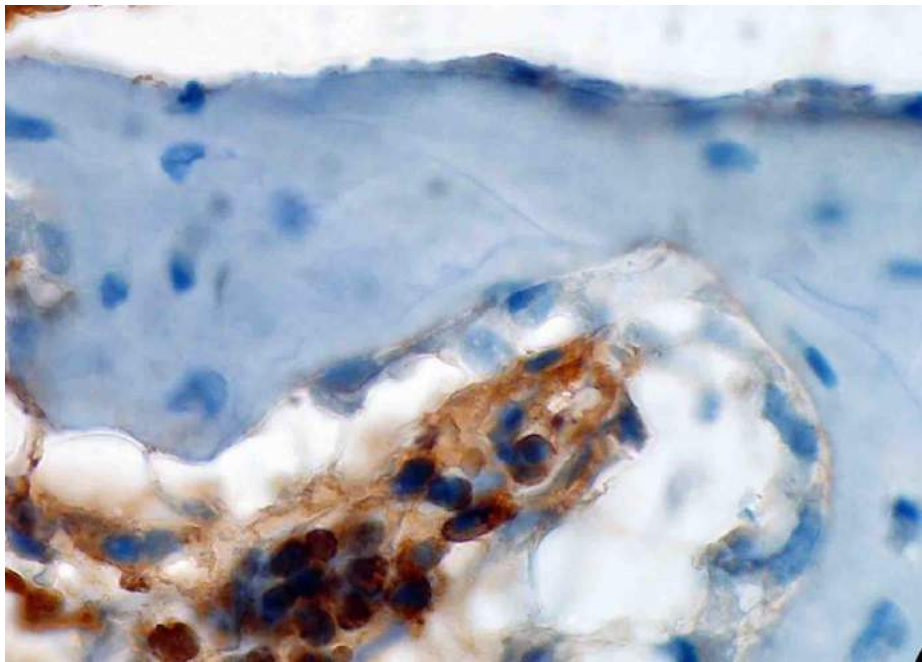


Рис. 4.12. Накопичення CD20+ лімфоцитів (коричневий колір) у зоні остеосинтезу. 2 тижні після імплантації стрижня з іржостійкої сталі. Імуногістохімічна реакції з маркерами CD20. Зб. 400.

У разі використання стрижнів з іржостійкої сталі визначено скупчення значної кількості лімфоцитів навколо новоутворених кровоносних судин у безпосередній близькості від дрібних крововиливів, які завжди спостерігали в місці перелому, а також у перифокальних зонах некротизованої кісткової тканини. Імовірно, фрагменти некротизованої кістки стали наслідком хірургічного втручання з моделювання перелому та введення внутрішньо-



кісткового фіксатора. Зауважимо, що запальну інфільтрацію зазвичай спостерігали в ділянках, де утворилася щільніша сполучна тканина, значно менше клітин макрофагально-моноцитарного ряду розташовувалося поміж новоутворених кісткових трабекул, між якими містилася пухка сполучна або фіброретикулярна тканина остеогенного типу.

Ділянки некрозу кісткової тканини, які траплялися в одиничних випадках, можна було побачити на гістологічних препаратах до 2 тижнів після перелому. Проте такі ділянки були досить обмеженими за розмірами та надалі піддавалися повній резорбції (рис. 4.13).

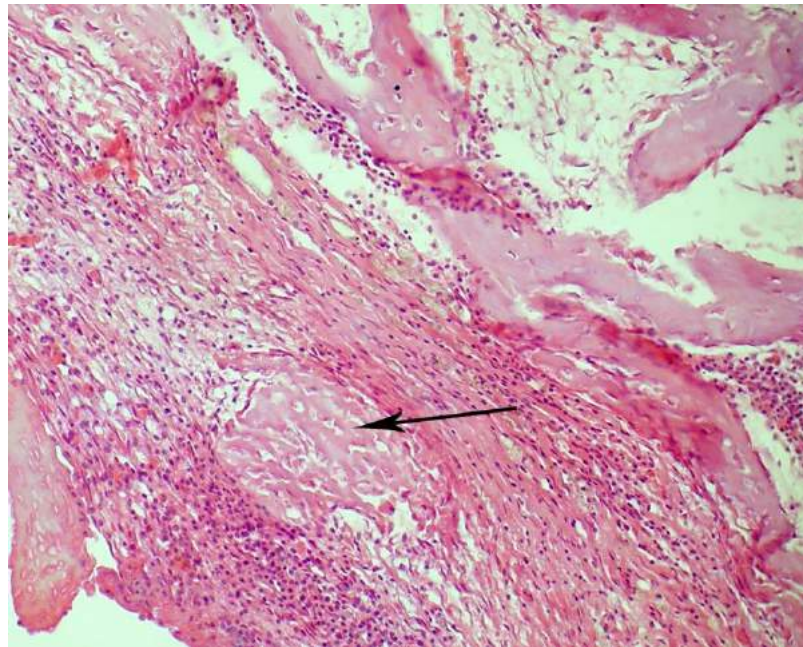


Рис. 4.13. Новоутворені кісткові трабекули. сполучна тканина різного ступеня зрілості, скупчення лімфоцитів навколо новоутворених судин, ділянка некрозу кісткової тканини (стрілка) в зоні перелому. 2 тижні після стабілізації перелому імплантатом з іржостійкої сталі 12X18M10T. Гематоксилін і еозин Зб. 100.

#### *Морфологічна картина через 1 міс. після операції*

У термін спостереження 1 місяць після моделювання перелому й остеосинтезу імплантатами зі сплаву магнію МЛ-10, легованого сріблом, або іржостійкої сталі на гістопрепаратах виявлено ознаки процесу регенерації,

яка проявлялася утворенням кісткової тканини у вигляді великопітлястих кісткових трабекул. Щільність остеоцитів на них була високою. Клітини розташовувалися рівномірно, утворювали лакуни. По зовнішній поверхні кісткових трабекул здебільшого розміщувалися функціонально активні остеобласти. Крім того, виявляли трабекули з нерівними краями, резорбційними лакунами, в яких містилися остеокласти, що свідчить про реорганізацію регенерату. У міжтрабекулярних просторах виявляли сполучну тканину, заповнені еритроцитами кровоносні капіляри, червоний та жовтий кістковий мозок (рис. 4.14).

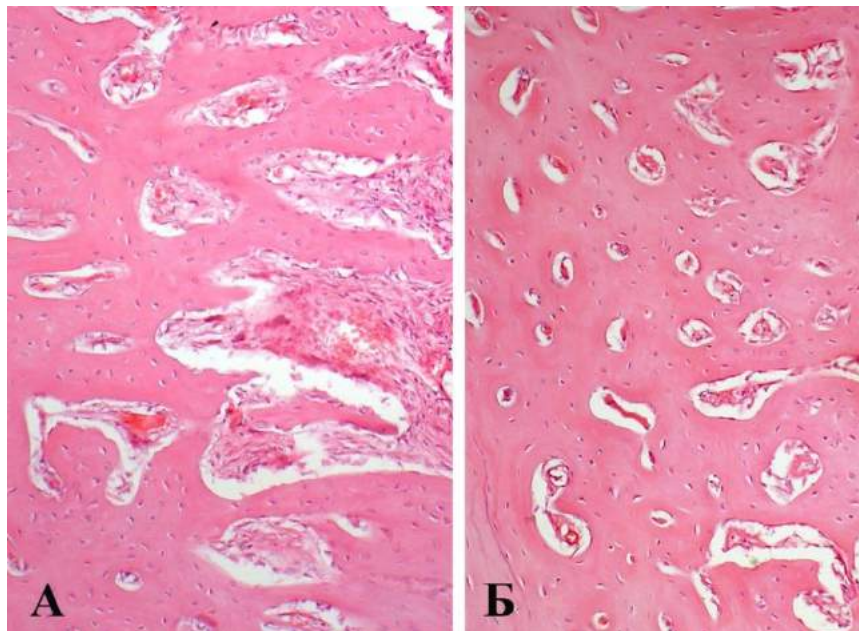


Рис. 4.14. Фрагмент стегнової кістки кроля поблизу ділянки ушкодження. Кісткові трабекули з високою густиною остеоцитів. Активні остеобласти на зовнішній поверхні. Сполучна тканина, кровоносні капіляри, червоний та жовтий кістковий мозок у міжтрабекулярних просторах. 1 міс. після експериментальної травми: а) імплантат з іржостійкої сталі; б) імплантат з магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом. Гематоксилін і еозин. Зб. 100.

Проліферативна активність клітин, які беруть участь у формуванні кісткової тканини, є основним механізмом як фізіологічної, так і

репаративної регенерації кістки. Її наочно визначали на гістологічних препаратах після імуногістохімічної реакції з маркером до антигену Кі67, асоційованому з фазами клітинного циклу. У структурних компонентах сполучної тканини, кісткового мозку в міжтрабекулярних просторах новоутвореної кісткової тканини визначено посилену експресію Кі-67. Імунопозитивний матеріал становив від 50 до 70 % поля зору, а в окремих випадках до 85 %, що розцінено як високий рівень експресії. Зі збільшенням зрілості тканини кількість імунопозитивних клітин знижується. Позитивне забарвлення (коричневий колір) виявлено в активних остеобластах на поверхні кісткових трабекул, фібробластих сполучнотканинної стромі кісткової мозку, а також у клітинах, які супроводжують кровоносні капіляри (рис. 4.15).

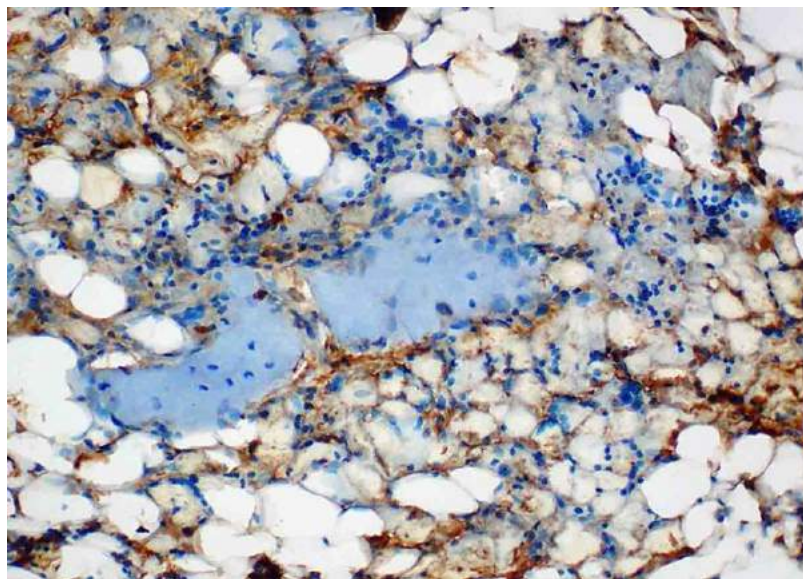


Рис. 4.15. Позитивне забарвлення (коричневий колір) в остеобластах на поверхні кісткової трабекули, фібробластих сполучнотканинної стромі кісткової мозку, клітинах, що супроводжують кровоносні капіляри. Імплантат зі сплаву МЛ-10. 1 міс. після операції. Імуногістохімічна реакція з маркером до антигену Кі67. Зб. 400.

Це підтверджує їхню участь у формуванні кісткового регенерату як джерела мало диференційованих клітин. Їх спостерігали ще на ранніх

термінах спостереження (4-а доба), а з плином часу вони під впливом оточення диференціювалися в остеобласти, які формувалися навколо судин, що вросли у фібрин-кров'яний згусток.

Під час аналізу контакту кісткової тканини та матеріалу імплантата визначено, що на більшій території периметра штифта з магнієвого сплаву МЛ-10 новоутворена кістка безпосередньо розташовувалася на його поверхні, заповнюючи її нерівності, які сформувалися внаслідок біорезорбції цього матеріалу (рис. 4.16, а). У випадку використання іржостійкої сталі визначено ділянки, де кісткова тканина відмежовувалася від стрижня прошарком сполучної тканини або хрящової тканини (рис. 4.15, б). В обох випадках у прилеглій до імплантату тканині визначали часточки імплантованого матеріалу.

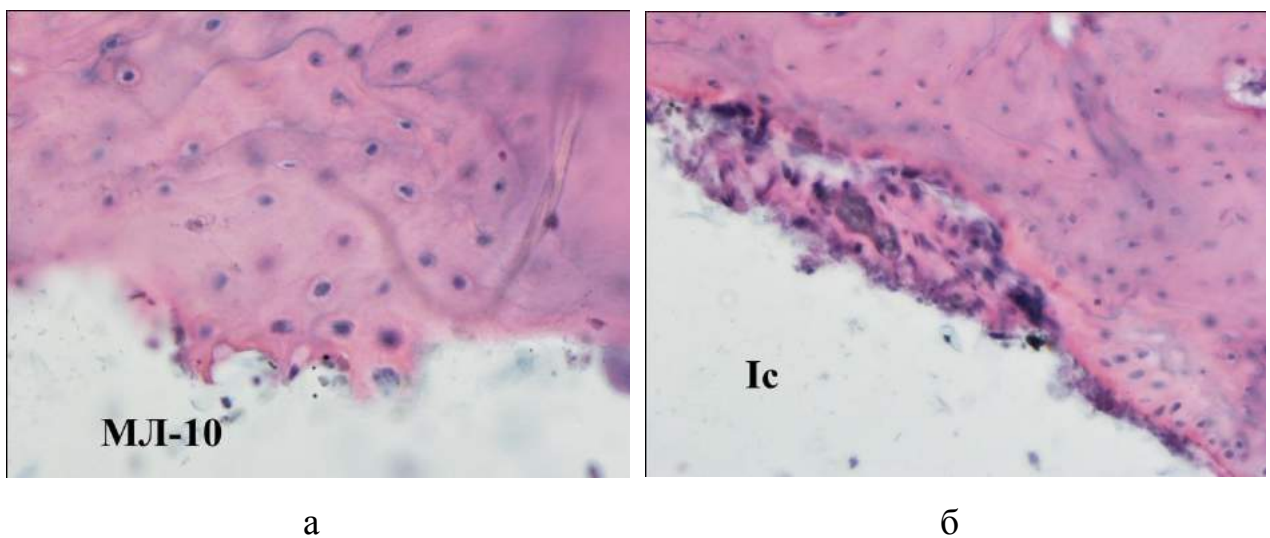


Рис. 4.16. Фрагмент стегнової кістки кроля поблизу ділянки ушкодження, 1 міс. після експериментальної травми: а) кісткова тканина на поверхні імплантату з магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом; б) прошарок сполучної тканини між кісткою та імплантатом з іржостійкої сталі (Ic). Гематоксилін та еозин. Зб. 400.

У результаті виконання гістоморфометрії встановлено, що відносна площа новоутвореної кісткової тканини в разі використання стрижнів із

магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом, збільшилася порівняно з попереднім терміном дослідження в 1,74 разу ( $p < 0,001$ ), з іржостійкої сталі — в 3,9 ( $p < 0,001$ ), проте залишалася меншою (в 1,18 разу,  $p < 0,05$ ) порівняно з групою, де використано магнієвий сплав (табл. 4.4).

*Морфологічна картина через 4 міс. після операції*

У ділянці травми та поблизу неї в кістково-мозковому каналі навколо стрихнів з обох матеріалів на цей термін спостереження виявлено утворення кісткової тканини пластинчастої структури (рис. 4.17). Це були товсті кісткові трабекули з середньою площею поперечного перетину ( $11891,24 \pm 5365,81$ ) мкм. Наявність остеонних конструкцій в яких свідчить про стадію реорганізації регенерату. У міжтрабекулярних просторах містився червоний та жовтий кістковий мозок. Значно зменшувалися порожнини, заповнені сполучною тканиною.

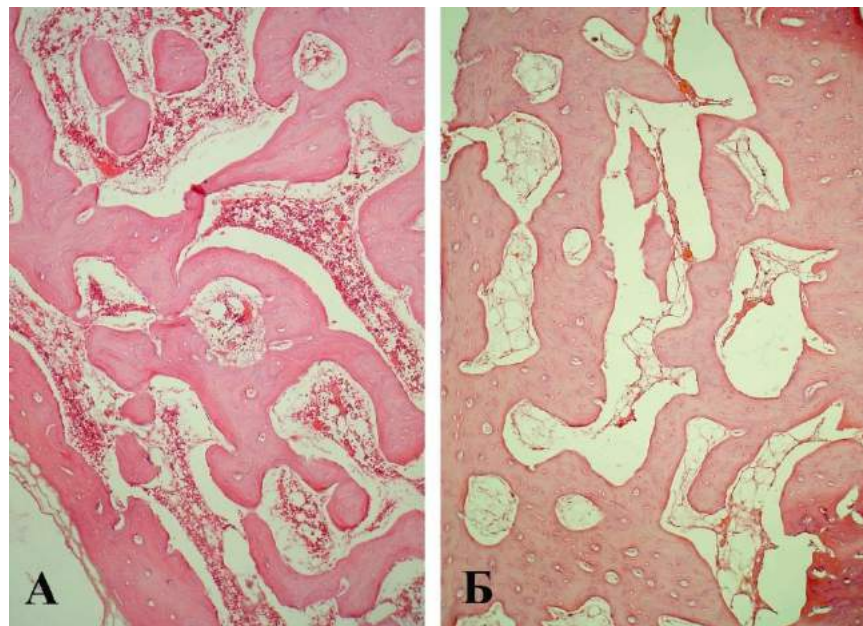


Рис. 4.17. Кісткові трабекули пластинчастої структури через 4 міс. після перелому: а) імплантат зі сплаву МЛ-10, легованого сріблом; б) імплантат з іржастікої сталі. Гематоксилін і еозин. Зб. 100.

Для визначення точного гістогенезу клітин, які оточують кісткові

трабекули, проведено імуногістохімічне дослідження, оскільки на них можуть розташовуватися клітини, які обмежують або покривають кістку. Вони мають плоску видовжену форму, покривають більшу частину кісткової поверхні. Такі клітини знаходяться в тих місцях кістки, де не відбувається процес ремоделювання. Ці клітини з'єднуються одна з одною і з прилеглими остеоцитами через каналці, в яких проходять відростки клітин. Передбачається, що це — потенційні попередники остеобластів, вони можуть регулювати мінералізацію, виконувати бар'єрну функцію. На гістологічних препаратах після імуногістохімічної реакції з маркером до антигену Ki67 визначено позитивне забарвлення в остеобластах, розташованих на поверхні кісткових трабекул, що свідчить про їхню функціональну активність і перебіг процесів реорганізації регенерату (рис. 4. 18).

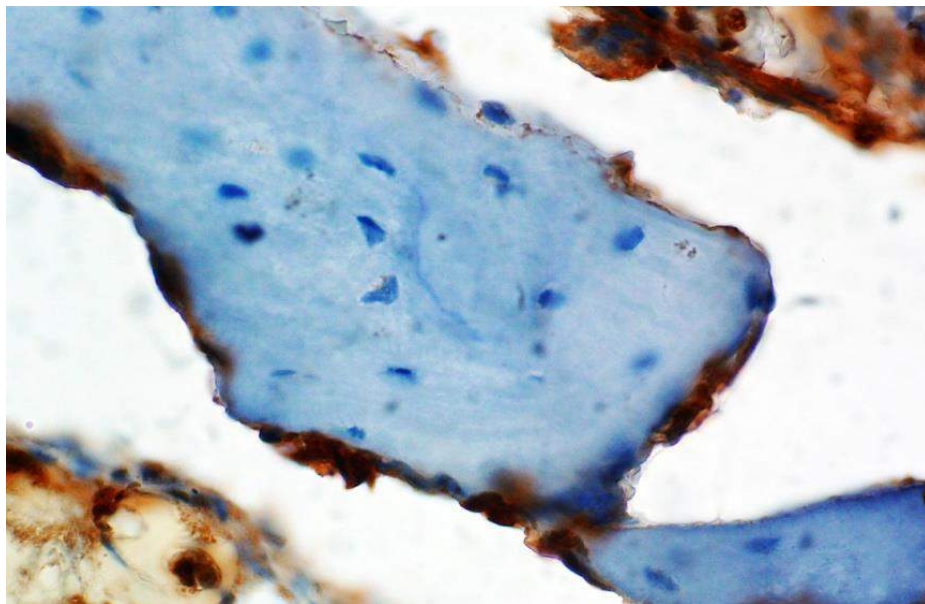


Рис. 4.18. Кісткова трабекула, оточена активними остеобластами. 4 міс. після імплантації стрижня зі сплаву МЛ-10, легованого сріблом. Імуногістохімічна реакція з маркером до антигену Ki67. Зб. 900.

Під час вивчення зони контакту кістки з імплантованим стрижнем встановлено, що кістковий мозок міжтрабекулярних просторів та власне кісткова тканина безпосередньо контактували зі сплавом МЛ-10, легованим

сріблом. Хоча часточки цього матеріалу виявлено поміж клітинами кісткового мозку, ніякої запальної або імунної реакції ми не спостерігали (рис. 4.19, а). У разі використання іржостійкої сталі на її поверхні відмічено формування тонкої смужки (до 10-12 мкм) некротизованої тканини, а в кістковій тканині поряд із нею визначено деструктивні зміни у вигляді ущільнення запусілих лакун остеоцитів із різко базофільними краями (рис. 4.19, б), що в подальшому може негативно відобразитися на стабільності фіксації.

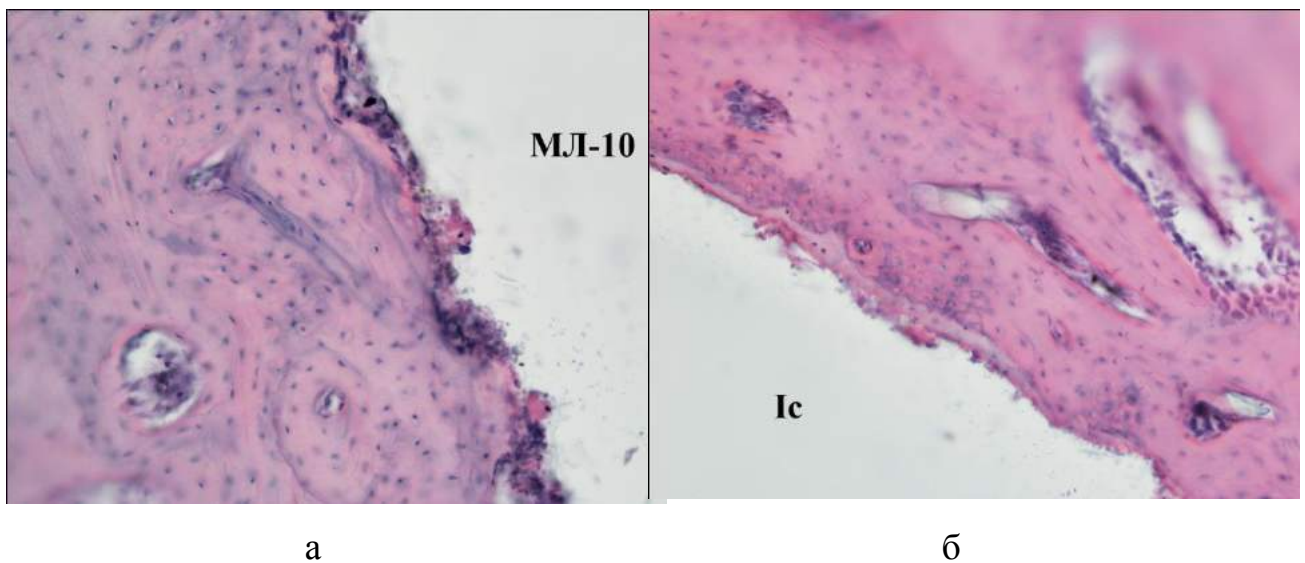


Рис. 4.19. Фрагмент стегнової кістки кроля поблизу ділянки ушкодження, 4 міс. після експериментальної травми: а) кісткова тканина на поверхні імплантату з магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом; б) прошарок некротизованої тканини на поверхні імплантата з іржостійкої сталі (Ic). Гематоксилін та еозин. Зб. 400.

У результаті виконання гістоморфометрії встановлено, що відносна площа новоутвореної кісткової тканини в разі використання стрижнів із магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом, збільшилася порівняно з попереднім терміном дослідження у 2,12 разу ( $p < 0,001$ ), з іржостійкої сталі — у 2,27 разу ( $p < 0,001$ ). Статистично значущих відмінностей за цим показником між групами не встановлено (табл. 4.4).

Таким чином, у результаті гістологічного дослідження встановлено, що використання магнієвих імплантатів не порушувало в зонах перелому процесів васкуляризації й ангиогенезу, як основного чинника диференціювання клітин-попередників в остеобласти, і, відповідно перебігу репаративного остеогенезу. У всіх спостереженнях виявлено поширена мережа мікросудин, щільність яких збільшувалася відповідно до інтенсивності та термінів репаративного процесу.

У результаті аналізу проліферативної активності клітин у зоні репаративного остеогенезу після імуногістохімічної реакції з маркером до антигену Ki67, асоційованому з фазами клітинного циклу, посилену експресію (50–85 %) визначено в структурних елементах грануляційної та сполучної тканини, кісткового мозку в міжтрабекулярних просторах новоутвореної кісткової тканини. Тобто, за умов остеосинтезу переломів стрижнями зі сплаву магнію МЛ-10 не встановлено затримку/порушення проліферативної активності клітин, які беруть участь у формуванні кісткової тканини. Зі збільшенням зрілості тканини кількість імунопозитивних клітин знижувалася: позитивне забарвлення виявляли в активних остеобластах на поверхні кісткових трабекул, фібробластих сполучнотканинної стріми кісткової мозку, а також у клітинах, які супроводжують кровonosні капіляри

На підставі гістоморфометричного аналізу визначено, що темпи утворення кісткової тканини навколо імплантатів були вищими в разі використання магнієвого сплаву МЛ-10 порівняно з іржостійкою сталлю: через 14 діб після операції відносна площа новоутвореної кістки була більшою у 2,7 разу ( $p < 0,001$ ), через 1 міс. — в 1,18 разу ( $p < 0,05$ ). Через 4 міс. після імплантацій в обох випадках навколо стрижнів і в зоні перелому сформувалася кісткова тканина пластинчастої структури без статистично значущих відмінностей між групами за показником відносної площі. При цьому кісткова тканина розташовувалася безпосередньо на поверхні магнієвого сплаву. І хоча часточки цього матеріалу містилися поміж клітинами кісткового мозку ані запальної, ані імунної реакції на них не



спостерігали. Зазначене свідчить про високу біосумісність магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом, та його значні інтеграційні властивості.

*Вивчення біодеградації імплантатів із магнієвого сплаву*

Процеси біодеградації магнієвих імплантатів проаналізовані нами з використанням растрової мікроскопії з системою енергодисперсійного мікроаналізу хімічних елементів. Зокрема, вміст магнію в імплантаті в масовій частці в на момент початку експерименту становив 98,38 % (рис. 4.20, а).

Із плином часу відбувалося зниження процентного вмісту магнію в середньому на 0,27 % на добу (рис. 4.20, б-д).

Як видно з наведених діаграм, біодеградація магнієвого імплантата на 50 % відбувається через 6 міс. При цьому відповідно зростає вміст С, N і O (кисню), основних елементів, які є складовою основою органічного матриксу.

На електроннограмах при цьому відмічено збільшення сполучнотканинного матриксу, волокна якого фіксуються до остеїдних мас, у такий спосіб формуючи механічні властивості кістки (рис. 4.21).

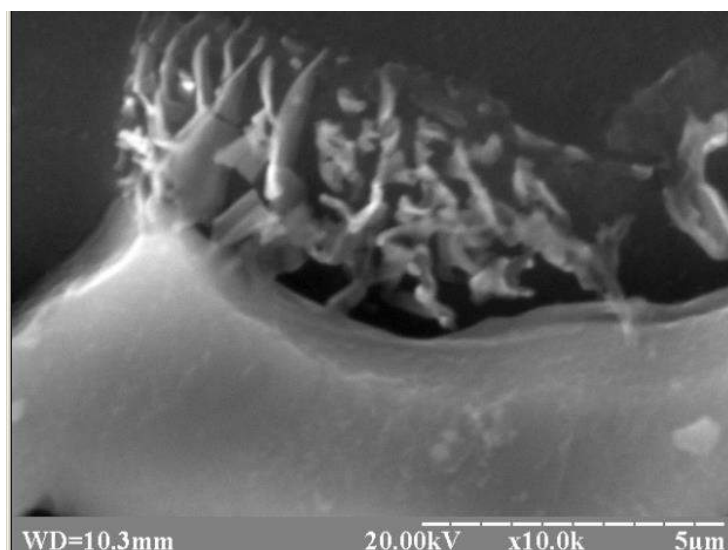
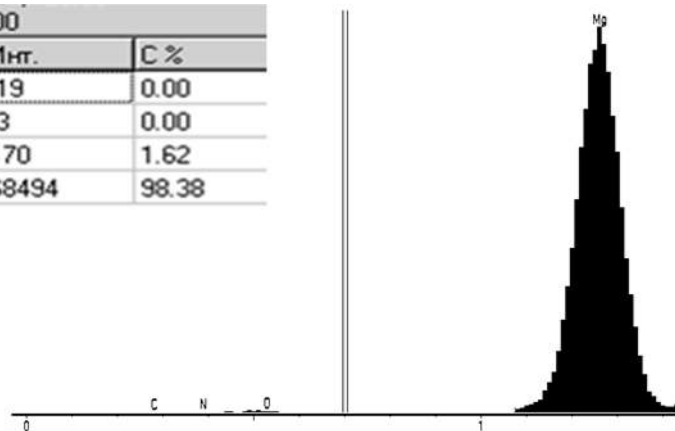
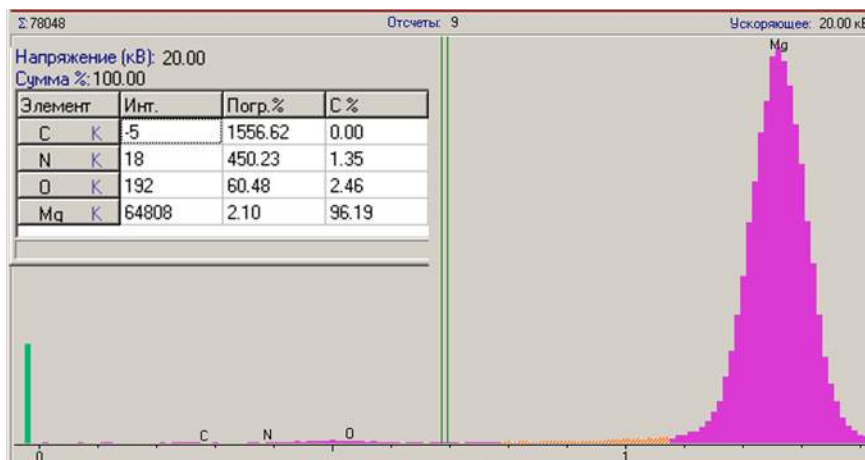


Рис. 4.21. Фіксація сполучної тканини до остеїдних мас. Растрова електронна мікроскопія.

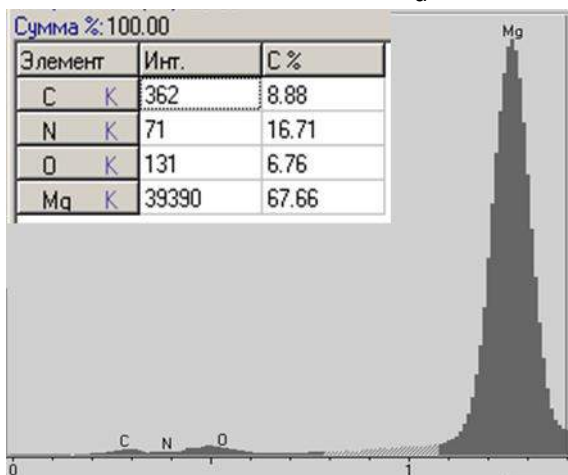
Сумма %: 100.00		
Элемент	Инт.	С %
С К	-19	0.00
N К	-3	0.00
О К	170	1.62
Mg К	68494	98.38



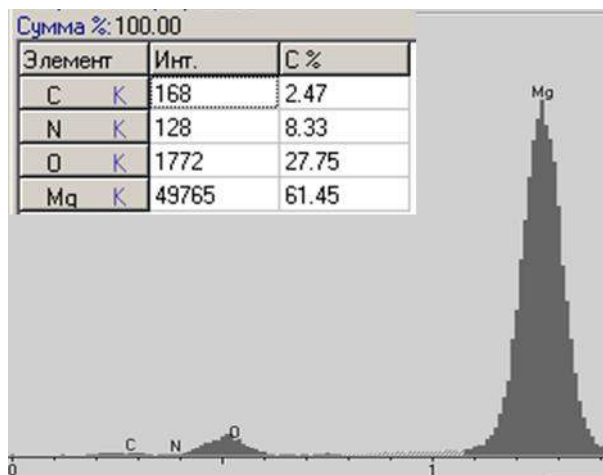
а



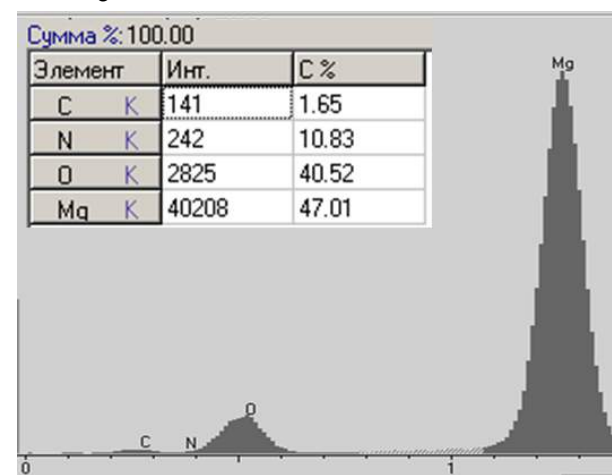
б



в



г



д

Рис. 4.20. Розподіл основних хімічних елементів в імплантаті (масова частка) у тварин, яким встановлено стрижень з магнієвого сплаву: на початок експерименту (а), на 4-ту добу (б), через 1 (в), 4 (г) та 6 місяців (д) після імплантації.

Розроблення імплантатів, які в організмі розпадаються, передбачає оцінювання клітинних і тканинних відповідей, які пов'язані з їхнім введенням і деградацією, що й визначає біосумісність матеріалів. Тому в нашій роботі проведено ретельний аналіз клітинних і тканинних змін у кістках зі застосуванням комплексу морфологічних досліджень, яке включало гістологічне, імуногістохімічне й ультраструктурне дослідження з використанням растрової мікроскопії з системою енергодисперсійного мікроаналізу хімічних елементів. Проте слід зазначити, що навіть в умовах чистого експерименту реакція тканин на матеріал, який застосовано для остеосинтезу, може відрізнятися в кожній тварини. У людини терміни репарації кістки можуть залежати від багатьох факторів, таких як похилий вік, стать, вживання тютюну та/або алкоголю, наявність хронічних захворювань, використання деяких ліків. На чинники, які на місцевому, або на системному рівні можуть пригнічувати репаративні процеси в кістках, вказує багато.

Тканинні та клітинні зміни в разі використання певних імплантатів для остеосинтезу збігаються з еволюцією репаративного остеогенезу, який перебігає у фізіологічних умовах.

У наших спостереженнях початковою реакцією після перелому, в ранні терміни, була запальна реакція. Визначали набряк, лейкоцитарну й геморагічну інфільтрацію. Упродовж першого тижня відбувалася дезінтеграція кісткової тканини. При цьому деструктивні зміни в ній носять у собі позитивний елемент, який є передумовою для подальшої активації остеогенезу. Зокрема, після ушкодження кістки відбувається втрата матриксних металопротеїназ, коннексинів, що сприяє розвитку остеоцитарних лакунарно-каналцевих дефектів, дезорганізації колагену, кристалів гідроксилапатиту та клітинно-матриксних контактів, зниження тріщиностійкості кістки. Проте такі зміни остеоцитів і осколків матриксу не є показником їх остаточної загибелі.

Можливість вивільнення з міжклітинної речовини під час її

демінералізації факторів росту неколагенових протеїнів, мітогенних субстанцій сприяє індукованому остеогенезу, тому альтеративні зміни кісткової тканини в ранні терміни після переломів можна розглядати як реактивні зміни тканини, які передують регенерації.

Як вказує низка авторів, гостра запальна реакція після травми розвивається досить швидко і досягає максимуму в перші 24-48 год, а завершується к кінцю першого тижня. При гострому запаленні резидентні клітини тканини, включаючи тканинні макрофаги, дендритні клітини, лімфоцити, ендотеліальні клітини, фібробласти розпізнають патогени або побічні продукти ушкодження тканини та вивільняють різні прозапальні медіатори, включаючи цитокіни, хемокіни та інші фактори, що призводить до інфільтрації поліморфноядерними нейтрофілами, моноцитами і лімфоцитами ушкоджених ділянок.

Незважаючи на здавалося б негативний вплив процесів запалення тканин за їх ушкодження, наявність певного клітинного представництва в інфільтратах є необхідною умовою подальшого ефективного загоєння кістки.

Наявність лімфоцитів у клітинних інфільтратах, що було нами підтверджено на імуногістохімічних препаратах з маркерами CD 3 та CD20 вказує на зсув процесу запалення в сторону адаптивного імунітету, що є позитивним моментом в плані поліпшення процесів репарації.

Відносно біоматеріалів відомо, що моноцити / макрофаги, є одними з перших типів клітин, які контактують з імплантованими біоматеріалами. Вони здатні диференціюватися в бік класичних макрофагів M1 або M2, або згодом зливатися з остеокластами, або багатоядерними гігантськими клітинами. У наших дослідженнях ми також спостерігали накопичення гігантських багатоядерних макрофагів у зоні резорбції магнієвого імплантату. Такі гігантські клітини раніше характеризувалися як гігантські клітини сторонніх тіл і були пов'язані з процесами відторгнення біоматеріалу. Проте останнім часом їх фенотип був пов'язаним зі загоєнням ран і регенерацією тканин. Кісткові макрофаги, як особливий підтип макрофагів, що

знаходяться в кісткових тканинах, не лише сприймають вихідний ушкоджувальний стимул й ініціюють запальний каскад, але також є джерелом молекул, які запускають важливі клітинні процеси, вельми необхідні для загоєння. Також відзначено, що індукція макрофагів M2 через інтерлейкіни 4 і 13 значно покращує формування кісткової тканини протягом тритижневого періоду дослідження.

У наших дослідженнях, впродовж другого тижня формувалася волокнисто-тканинний компонент. При цьому формувалася добре васкуляризована грануляційна тканина, що є неодмінною умовою успішного загоєння. Новоутворення мікросудин й, отже, активне надходження кисню до тканин необхідно для певного напрямку диференціювання остеогенних попередників. Коли парціальний тиск кисню високий, клітини-попередники розвиваються в остеогенному напрямку. За умов низького тиску, навпаки, утворюється хрящова тканина. У нашому дослідженні реєструвалася поява значної кількості в тканинах камбіальних клітин, які супроводжували зростаючі судини. Але в людини васкуляризація ділянок загоєння кістки може суттєво порушуватися внаслідок багатьох супутніх захворювань.

Важливим питанням залишаються терміни початку диференціації клітин-попередників в остеобласти в разі використання імплантатів. Єдиної думки з цього питання в науковій літературі ми не знайшли. Не виключно, що використання різних імплантатів, різні методичні підходи до вивчення даного питання як на експериментальних моделях, так і у людини призводить до різних результатів. У наших дослідженнях малодиференційовані клітини реєструвались на першому тижні після імплантації остеогенезу, що в цілому узгоджується з даними інших дослідників.

Нині вивчені певні гени, експресія яких підвищується після переломів. Зокрема, ідентифікований маркер остеобластичної лінії, антиген E11. Експресія мРНК E11 постійно підвищується під час відновлення перелому, з підвищеними рівнями (в 10 разів), які спостерігають вже на 3-й день.

На швидкість репаративного остеогенезу у людини, безумовно, можуть

впливати різні чинники. Цими факторами можуть бути як захворювання, так і різні терапевтичні впливи. В експериментах з використанням гістологічного дослідження підтверджена затримка новоутворення мінералізованої кістки навколо імплантатів, встановлених тваринам з діабетом. Авторами зроблений висновок, що за умов діабету відзначається затримка початку проліферації клітин і диференціація остеобластів в порівнянні з нормальною кісткою.

Виявлено, що асоціація вітамінів D3 і K1 здатна модулювати *in vitro* диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин людини в напрямку остеобластичного фенотипу, що відбувається із ділянок перелому.

Виражені проліферативні потенції волокнистого сполучно-тканинного компонента, який оточував місце перелому були підтверджені в результаті проведення імуногістохімічного дослідження з моноклональними антитілами до Ki-67. Новоутворення сполучної тканини сприяло з'єднанню кісткових трабекул. Також нами відмічено більш виражені репаративні зміни в місці перелому при використанні магнієвих імплантатів порівняно з імплантатами з іржостійкої сталі. Проте у процесі проведення патоморфологічного дослідження нами оцінено лише якісні зміни. Водночас аналіз літератури підтверджує, що магнієві сплави дійсно можуть посилювати регенерацію кісток за допомогою мінералізації позаклітинного матриксу, а також посилювати експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF), що є необхідною умовою успішної васкуляризації тканин. Показано, що магній може посилювати остеогенну диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку людини, впливати на зростання та проліферацію остеобластів, за якою може слідувати регенерація кістки, що є важливою властивістю ортопедичних імплантатів.

Додаткові дані останніх років свідчать про те, що ефекти іонів магнію розвиваються в залежності від дози. За концентрації близько 1-3 мМ іони  $Mg^{2+}$  стимулюють міжклітинну комунікацію щільних з'єднань остеобластів, тоді як життєздатність, проліферація та диференціація мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку людини забезпечується

концентраціями в діапазоні 2,5-10 мМ.

Аналізуючи результати патоморфологічного дослідження, не можна не зупинитися на питанні про терміни біодеградації імплантатів. Відразу можна сказати, що час їх деградації пов'язаний з їх фізико-хімічними властивостями й інтенсивністю перебігу репарації в кістках. Треба відзначити, що поряд із забезпеченням механічних властивостей кістки, імплантати можуть посилювати остеогенез через молекулярні механізми ремоделювання кісткової тканини та регуляцію цих процесів. Зокрема, нещодавно було показано, що біорозчинні покриття імплантатів сприяють проліферації й експресії генів BMP-2 (кісткові морфогенетичні білки) [177], VEGF (фактор росту ендотелію судин) і TGF- $\beta$ 2 (трансформуючий фактор росту  $\beta$ ) і, відповідно, підсилюють регуляторні ефекти BMP-2, VEGF та TGF- $\beta$ 2 на різних стадіях репаративного остеогенезу. При цьому можна відзначити, що незважаючи на велику кількість досліджень присвячених вивченню матеріалів для остеосинтезу, характеристик матеріалу, необхідних для ефективного співвідношення між утворенням нової кісткової тканини і деградацією матеріалу, до сих пір не були виявлені.

У нашому дослідженні, паралельно зі змінами на клітинному і тканинному рівнях, відбувається зниження процентного вмісту магнію в зоні імпланта в середньому на 0,27 % в день. Через 6 міс. відзначався в середньому зниження на 50% концентрації магнію при наростанні концентрації хімічних елементів, які входять до складу органічної матриці кістки. Це, як ми вважаємо, достатній термін для того, щоб спостерігалася динамічна рівновага між зниженням механічних властивостей імплантата і, відповідно, якістю сформованої кістки. На нашу думку, різні терміни деградації імплантатів на основі магнію можуть залежати від складу сплавів і розмірів самих імплантатів.

#### **4.4 Резюме**

Дослідження токсичного впливу продуктів біорезорбції сплаву MS-10

в експерименті на лабораторних щурах довело відсутність змін поведінки та несприятливого впливу на загальний стан (не було патологічних змін очей, вовни, слизових оболонок, змін ваги тіла), зберігалась висока рухова і дослідницька активність, не було неврологічного дефіциту і відхилень в емоційному стані.

Експериментальне біохімічне дослідження показало достовірне підвищення вмісту всіх фракцій середньо-молекулярних пептидів у плазмі білих щурів після імплантації в стегнову кістки фіксатора із нового магнієвого сплаву МС-10. Фракція пептидів з максимумом поглинання при 254 нм у дослідній групі збільшилася в 1,19 разу; за 272 нм — у 1,3 разу, а при 280 нм — у 1,27 разу. Це свідчить про реактивний стан імунної системи тварин з незначним викидом біологічно активних субстанцій у кровотік і вказує на відсутність ендогенної інтоксикації, за якої цей показник збільшується в десятки разів. Таким чином, продукти біорезорбції модифікованого магнієвого сплаву МЛ-10 не чинять токсичної дії на тканини організму та не посилюють клітинну деструкцію.

Вивчення поступової (протягом семи місяців) метаболізації металевих фіксаторів із біорезорбованого магнієвого сплаву МЛ-10 організмом білих безпородних щурів-самців показало відсутність розбіжностей рівня стабільних метаболітів оксиду азоту між тваринами дослідної та групи порівняння з 1-ї доби протягом 6 міс. після імплантації сплаву. Найбільш значуще зростання показника визначено на 2 і 14-ту добу та через місяць після операції, відповідно на 63 %, 52 % і 61 %, що свідчить про відсутність оксидативного стресу.

У результаті експериментального морфологічного дослідження доведено, що імплантати із сплаву МЛ-10 не порушували процеси репаративної регенерації кісткової тканини, не пригнічували процеси васкуляризації та ангіогенезу, не впливали на проліферативну активність клітин, що беруть участь у формуванні кісткової тканини лабораторних кролів.



Виходячи з результатів експерименту, можна зробити сприятливий прогноз для можливості вивчення застосування металевих фіксаторів, виготовлених із біорезорбційного магнієвого сплаву МЛ-10 у людини.

**За результатами розділу опубліковано:**

[14] Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., Жерновая, Г. А., **Черный, В. Н.**, & Яцун, Е. В. (2014). Экспериментальная оценка общетоксического действия имплантатов из сплава на основе магния. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 10–15. <https://doi.org/10.15674/0030-59872014310-15>

[15] Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., **Черный, В. Н.**, & Яцун, Е. В. (2013). Особенности метаболизма лабораторных крыс при биодеградации имплантата из сплава на основе магния. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 43–46. <https://doi.org/10.15674/0030-59872013343-46>

[16] Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., **Чорний, В. М.**, & Яцун, С. В. (2013). Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації оригінального магнієвого сплаву в експерименті на щурах. *Проблеми військової охорони здоров'я*, (3), 152–158.

[17] Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., Жернова, Г. А., **Чорний, В. М.**, & Яцун, Е. В. (2013). Влияние продуктов биодеградации имплантов из сплава на основе магния на организм лабораторных щуров. *Запорожский медицинский журнал*, (5), 15–18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.5.18769>

[18] Головаха, М. Л., **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Тертышный, С. И., & Дикий, К. Л. (2013). Регенерация костной ткани при остеосинтезе имплантатами из сплавов на основе магния в эксперименте. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 45–50. <https://doi.org/10.15674/0030-59872013245-50>

[65] Нерянов, Ю. М., Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., **Чорний, В. М.**, & Яцун, Е. В. (2013). Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву в експерименті. *Патологія*, (2), 68–71. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2013.2.17795>

[79] Тертишний, С. І., Дикий, К. Л., Головаха, М. Л., **Чорний, В. Н.**, & Яцун, Є. В. (2012). Морфогенез репаративної регенерації кісткової тканини в умовах застосування магній-резорбуючих імплантів. *Патологія*, 1, 85–88. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2012.1.15861>

[80] Тертышный, С. И., Дикий, К. Л., Головаха, М. Л., **Черный, В. Н.** & Яцун, Е. В. (2012). Морфогенез репаративной регенерации костной ткани в условиях применения магний-резорбируемых имплантов. *Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти травматології та ортопедії»* (24-25 травня, pp. 28–30). Донецьк.

[96] **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., & Головаха, М. Л. (2013). Влияние имплантатов из сплава на основе магния на костную ткань и организм лабораторных животных. *Збірник наукових праць XVI з'їзду ортопедів-травматологів України* (3-5 жовтня, pp. 552–554). Харків.

[104] **Чорний, В. М.**, Яцун, Є. В., & Головаха, М. Л. (2012). Особливості регенерації кісткової тканини при остеосинтезі імплантатами зі сплавів на основі магнію у експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2, 333–336.

[143] Golovakha, M., **Chorniy, V.**, & Yatsun, E. (2012). Experimental research of magnesium alloys resorption of in vitro. *Abstracts of the 15 th ESSKA Congress* (May 2-5, pp. 354). Geneva, Switzerland.

## РОЗДІЛ 5

### ДОСЛІДЖЕННЯ БАКТЕРІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛЕГОВАНИХ СРІБЛОМ МАГНІЄВИХ СПЛАВІВ

#### 5.1 Результати ідентифікації клінічних штамів мікроорганізмів, використаних у дослідженнях

У результаті цілеспрямованих досліджень детально вивчені тинкторіальні, морфологічні, культуральні та біохімічні властивості мікроорганізмів із метою подальшого їхнього використання в експериментах із вивчення антибактеріальних властивостей магнієвого сплаву, легovanого сріблом.

##### 5.1.1 Біохімічні властивості ентеробактерій

Детальну ідентифікацію 27 культур мікроорганізмів — представників родини *Enterobacterales* (15 штамів *Klebsiella pneumoniae*, 3 штами *Escherichia coli*, 4 – *Enterobacter agglomerans*, 2 – *Enterobacter sakazakii*) проведено за комплексом ознак: культуральних, тинкторіальних, морфологічних, біохімічних.

Після інкубації посівів ентеробактерій протягом 16-20 год на середовищі Ендо виявлено зростання лактозопозитивних червоних із металевим блиском колоній ешерихій і блідо-рожевих лактозонегативних колоній клебсіел та ентеробактерій. За тинкторіально-морфологічними ознаками всі названі мікроорганізми представляли собою грамнегативні палички.

Штами *E. coli* не утворювали цитохромоксидазу та сірководень, фенілаланіндезаміназу, уреазу, ацетілметілкарбінол (реакція Фогес-Проскауера від'ємна); володіли рухливістю, каталазною активністю, лізиндекарбоксілазою, орнітиндекарбоксілазою, розкладали 4 % лактозу,

сорбіт, з утворюванням газу глюкозу; продукували індол, утилізували ацетат натрію, не розкладали цитрат Симонса і малонат натрію; ферментували вуглеводи на бульйоні Кларка (реакція на метил-рот – позитивна).

Культури ентеробактерів (4 – *E. agglomerans*, 2 – *E. sakazakii*) були рухливими, володіли каталазою, не продукували цитохромоксидазу, сірководень, фенілаланіндезаміназу, лізиндекарбоксилазу, індол, уреазу; продукували на бульйоні Кларка ацетілметілкарбінол (реакція Фогес-Проскауера позитивна); утилізували цитрат Симонса, сахарозу і рамнозу, утворювали кислоту з газом на середовищі з глюкозою; не ферментували вуглеводи на бульйоні Кларка (реакція на метил-рот негативна). Штами *E. agglomerans* на відміну від *E. sakazakii* не синтезували аргініндегідролазу й орнітиндекарбоксилазу, не розкладали лактозу, не утилізували ацетат натрію і, навпаки, утилізував малонат натрію.

Ізоляти *P. mirabilis* володіли рухливістю, ферментом каталазою, продукували сірководень, фенілаланіндезаміназу, уреазу, орнітиндекарбоксилазу; ферментували вуглеводи на бульйоні Кларка (реакція на метил-рот позитивна); утилізували цитрат Симонса та утворювали кислоту з газом на середовищі з глюкозою.

У результаті проведення досліджень із вивчення біохімічних властивостей ентеробактерій можна зробити висновок, що обрані ізоляти володіли типовими культуральними, морфологічними, тинкторіальними і біохімічними ознаками.

### *5.1.2 Біохімічні властивості неферментуючих грамнегативних бактерій*

Для проведення експериментальних робіт нами було обрано 15 ізолятів *A. baumannii* та 15 культур *P. aeruginosa*, виділених з клінічного біоматеріалу від хворих, які перебували на лікуванні у відділеннях хірургічного профілю.

За своїми тинкторіально-морфологічними ознаками всі культури

*P. aeruginosa* представляли собою дрібні грамнегативні палички. На середовищі Ендо псевдомонади утворювали дрібні блідо-рожеві колонії зі специфічним запахом жасмину, на середовищі МПА – синьо-зелені слизові колонії. Культури *P. aeruginosa* володіли рухливістю, каталазною, цитохром-оксидазною та протеолітичною активністю, відновлювали нітрати в нітрити, не ферментували мальтозу, не утворювали індол, сірководень, зростали за температури  $(42 \pm 1) ^\circ\text{C}$  (за відсутності росту при  $4 ^\circ\text{C}$ ), розщеплювали глюкозу до кислоти без утворення газу на середовищі Хью-Лейфсона лише в аеробних умовах.

Мікроорганізми виду *Acinetobacter baumannii* під час мікроскопічного дослідження визначено як грамнегативні дрібні палички кокбацилярної форми. На МПА формували гладкі слизові непігментовані колонії. Досліджувані ацинетобактері не володіли рухливістю і цитохромоксидазною активністю, були каталазопозитивними; не розщеплювали глюкозу до кислоти на середовищі Хью-Лейфсона в анаеробних умовах, не гідролізували желатину, не продукували індол, не утилізували сечовину уреазу, утилізували малонат і манозу.

Відібрані для експериментальних робіт штами *A. baumannii* та *P. aeruginosa* володіли типовими культуральними, морфологічними, тинкторіальними і біохімічними ознаками, що надало можливість використовувати їх в подальших дослідженнях.

### 5.1.3 Біохімічні властивості стафілококів

За результатами вивчення культуральних, морфологічних, тинкторіальних і біохімічних властивостей були обрані 6 ізолятів *S. aureus*, 1 ізолят *S. haemolyticus* і 1 штама *S. epidermidis*. Вказані стафілококи під час мікроскопії були означені як грампозитивні коки, розташовані у вигляді скупчень («грона винограду»), що є характерним для представників роду *Staphylococcus*. Усі культури володіли каталазною активністю, разом із цим

види різнились між собою за сукупністю інших біологічних ознак. Культури золотистого стафілококу зростали на середовищі ЖСА у вигляді жовтих пігментованих колоній, оточених зоною лецитиназної активності, а на кров'яному агарі – зоною  $\beta$ -гемолізу. Непігментовані колонії епідермального та гемолітичного стафілококів на ЖСА лецитиназною активністю не володіли, на кров'яному агарі зона  $\beta$ -гемолізу була наявна лише у *S. haemolyticus*.

Культури *S. aureus* розкладали в аеробних та анаеробних умовах глюкозу і маніт, ферментували до кислоти в аеробних умовах сахарозу, мальтозу, маніт і манозу, а також, були позитивними в реакції плазмокоагуляції з цитратною кролячою плазмою, що, у свою чергу, свідчило про здатність до синтезування даними штамами плазмокоагулази.

Епідермальний стафілокок ферментував в аеробних та анаеробних умовах лише глюкозу, розкладав манозу, сахарозу, мальтозу, не продукував плазмокоагулазу.

Гемолітичний стафілокок ферментував в аеробних та анаеробних умовах глюкозу, маніт розкладав лише у присутності кисню, утилізував до кислоти в аеробних умовах лише сахарозу і мальтозу, не продукував плазмокоагулазу.

#### 5.1.4 Біохімічні властивості ентерококів

Для проведення подальших досліджень обрано 4 штами грампозитивних коків, які за своїми культуральними, морфологічними, тинкторіальними і біохімічними ознаками були приналежні до виду *E. faecalis* родини *Enterococcaceae*. Ці мікроорганізми зростали на агарі для виділення ентерококів («Ентероккагар») у вигляді блискучих бордового кольору колоній. На молочно-інгібіторному середовищі в присутності телуриту калію спостерігався ріст чорних колоній, характерних для *E. faecalis*. Чисті культури ентерококів володіли  $\beta$ -гемолітичною активністю,

були рухливими, росли на середовищі із додаванням 6,5 % натрію хлориду, редукували 0,1 % метиленовий синій у молоці, продукували аргінідегідролазу, не розкладали арабінозу, рафінозу, ксилозу, утилізували рамнозу, мальтозу, манозу та глюкозу.

Таким чином, завдяки використанню загально прийнятих методик бактеріологічних досліджень ми визначили, що обрані штами ентеробактерій (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*), неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*), стафілокоїв (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*) та ентерококів (*E. faecalis*) повністю володіли притаманними для них морфологічними, тинкторіальними, культуральними ознаками та ферментативними властивостями. Отримані результати дозволили використовувати зазначені культури в подальших дослідженнях.

## **5.2 Чутливість до антибактеріальних препаратів клінічних штамів мікроорганізмів**

### *5.2.1 Антибіотикочутливість клінічних штамів ентеробактерій*

За результатами вивчення чутливості 27 представників родини *Enterobacterales* визначено, що 15 штамів *K. pneumoniae*, 3 штами *E. coli*, 4 – *E. agglomerans*, 2 – *E. sakazakii*, 3 – *P. mirabilis* визначені як нечутливі до пеніцилінів: діаметри зон затримки росту мікроорганізмів за дискодифузійного методу з використанням дисків, що містили ампіцилін та ампіцилін-сульбактам, відповідали показникам «резистентний». Необхідно зазначити, що стійкими до всіх антибіотиків, які використано в дослідженні, у тому числі й до пеніцилінів, виявились 2 штами — № 65 *K. pneumoniae* і № 32 *E. agglomerans*. Разом із цим чутливість інших ентеробактерій до антибіотиків різнилась.

Культури *K. pneumoniae* характеризувались множинною антибіотико-

резистентністю. Зокрема, препарати цефалоспоринового ряду показали свою неактивність щодо досліджуваних клебсієл. Резистентними до аміноглікозидів були 27 % клебсієл, чутливими – 13 %, інші 60 % культур проявили нечутливість тільки до гентаміцину. Стійкими до обох карбапенемів виявились 27 % культур і лише до іміпенему – 20 %. 93 % клебсієл проявили резистентність до фторхінолонів і тільки один штам був чутливий до ципрофлоксацину.

Штами *E. coli* зберігали чутливість лише до карбапенемів і фторхінолонів (табл.5.1). Два ізоляти *P. mirabilis* характеризувались чутливістю до амікацину, цефтазідиму та карбапенемів, одна культура — до амікацину та карбапенемів.

У процесі вивчення антибіотикорезистентності *E. agglomerans* виявлено, що активними по відношенню до цих мікроорганізмів були лише карбапенеми та амікацин. Три культури *E. sakazakii* характеризувались відсутністю стійкості до цефепіму і цефтазідиму из групи цефалоспоринів та до карбапенемів. Один штам проявив резистентність до фторхінолонів (табл. 5.1).

Отримані результати вивчення антибіотикорезистентності ентеробактерій свідчать про втрату ефективності багатьох груп антибактеріальних препаратів. Такі біологічні властивості культур *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*, *P. mirabilis* надали нам можливість використовувати їх для подальших досліджень по вивченню їх чутливості до екстракту магнієвого сплаву.

### 5.2.2 Антибіотикочутливість клінічних штамів *A. baumannii* та *P. aeruginosa*

Для проведення повного комплексу мікробіологічних досліджень обирали культури за таким важливим критерієм, як чутливість до антибактеріальних препаратів.



Таблиця 5.1

Чутливість штамів – представників родини *Enterobacteriaceae* до антибактеріальних препаратів

№ з/п	Штам		Антибіотик, вміст в диску мкг												
			Пеніциліни		Аміноглікозиди		Цефалоспори́ни				Карбапенеми		Фторхінолони		
	назва	№	Ампіцилін, 10 мкг	Ампіцилін-сульбактам, 10-10 мкг	Гентаміцин, 10 мкг	Амікацин, 30 мкг	Цефоксітін (скрін), 30 мкг	Цефепім, 30 мкг	Цефтріаксон, 30 мкг	Цефотаксім, 5 мкг	Цефтазідім, 10 мкг	Меропенем, 10 мг	Іміпенем, 10 мкг	Ципрофлоксацин, 5 мкг	Офлоксацин, 5 мкг
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	<i>K. pneumoniae</i>	33	р	р	р	р	р	р	р	р	р	ч	ч	р	р
2		40	р	р	ч	ч	р	р	р	р	р	р	р	р	р
3		41	р	р	р	ч	р	р	р	р	р	ч	ч	р	р
4		42	р	р	р	р	р	р	р	р	р	ч	ч	р	р
5		53	р	р	р	р	р	р	р	р	р	ч	р	р	р
6		63	р	р	р	ч	р	р	р	р	р	ч	р	р	р
7		64	р	р	р	ч	р	р	р	р	р	ч	р	р	р
8		65	р	р	р	р	р	р	р	р	р	р	р	р	р
9		66	р	р	р	ч	р	р	р	р	р	ч	ч	р	р

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
10	<i>K. pneumoniae</i>	67	p	p	p	ч	p	p	p	p	p	ч	ч	p	p	
11		68	p	p	p	ч	p	p	p	p	p	ч	ч	p	p	
12		70	p	p	p	ч	p	p	p	p	p	ч	ч	ч	p	
13		71	p	p	p	ч	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p
14		72	p	p	p	ч	p	p	p	p	p	ч	ч	p	p	
15		73	p	p	ч	ч	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p
16	<i>E.coli</i>	30	p	p	p	p	p	p	p	p	p	ч	ч	ч	ч	
17		56	p	p	p	p	p	p	p	p	p	ч	ч	ч	ч	
18		93	p	p	p	p	p	p	p	p	p	ч	ч	ч	ч	
19	<i>P.mirabilis</i>	34	p	p	p	ч	p	p	p	p	p	ч	ч	p	p	
20		43	p	p	p	ч	p	p	p	p	ч	ч	ч	p	p	
21		74	p	p	p	ч	p	p	p	p	ч	ч	ч	p	p	
22	<i>E.agglo- merans</i>	31	p	p	p	ч	p	p	p	p	p	p	p	p	p	
23		32	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p	
24		36	p	p	p	ч	p	p	p	p	p	ч	ч	p	p	
25		37	p	p	p	ч	p	p	p	p	p	ч	ч	p	p	
26	<i>E.saca -sakii</i>	38	p	p	p	p	p	ч	p	p	ч	ч	ч	p	p	
27		39	p	p	p	p	p	ч	p	p	ч	ч	ч	ч	ч	

Примітки: «p» – штам резистентний (не чутливий) до антибіотика, «ч» – штам чутливий до антибіотика.

Тому під час вибору культур, у першу чергу, спирались на результати визначення чутливості або резистентності досліджуваних штамів до антибіотиків з використанням диско-дифузійного методу.

Визначення чутливості ацинетобактерів і псевдомонад до колістину проводили методом серійних розведень у рідкому живильному середовищі. Такий вибір методу пов'язаний із низкою здатністю цього антибіотику дифундувати в агар.

МПК колістину для 15 штамів *A. baumannii* склала 04,9 ( $\approx 0,5$ ) мкг/мл, що свідчить про збереження їх чутливості до поліміксинів.

У процесі вивчення чутливості культур ацинетобактерів до аміноглікозидів (гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин), карбапенемів (меропенем, іміпенем) та фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин) визначено, що 12 ізолятів (80 %) (№№ 50, 51, 52, 57, 59, 60, 61, 62, 76, 77, 78, 79) володіли резистентністю до всіх вивчених препаратів, 1 штаму (№ 46) був чутливий лише до іміпенему та нетилміцину, 1 (№ 47) — до тобраміцину, одна культура (№ 48) виявилась чутливою лише до іміпенему (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Чутливість штамів *A. baumannii* до антибактеріальних препаратів

№ з/п	№ штаму	Антибіотик, вміст в диску, мкг							
		Аміноглікозиди				Карбапенеми		Фторхінолони	
		Гентаміцин, 10 мкг	Амікацин, 30 мкг	Тобраміцин, 10 мкг	Нетилміцин, 10 мкг	Меропенем, 10 мкг	Іміпенем, 10 мкг	Ципрофлоксацин, 5 мкг	Левовфлоксацин, 5 мкг
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	46	р	р	р	ч	р	ч	р	р
2	47	р	р	ч	р	р	р	р	р

Продовження табл. 5.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	48	p	p	p	p	p	ч	p	p
4	50	p	p	p	p	p	p	p	p
5	51	p	p	p	p	p	p	p	p
6	52	p	p	p	p	p	p	p	p
7	57	p	p	p	p	p	p	p	p
8	59	p	p	p	p	p	p	p	p
9	60	p	p	p	p	p	p	p	p
10	61	p	p	p	p	p	p	p	p
11	62	p	p	p	p	p	p	p	p
12	76	p	p	p	p	p	p	p	p
13	77	p	p	p	p	p	p	p	p
14	78	p	p	p	p	p	p	p	p
15	79	p	p	p	p	p	p	p	p

Примітки: «р» – штам резистентний (не чутливий) до антибіотика, «ч» - штам чутливий до антибіотика.

У результаті проведенні диско-дифузійного методу дослідження виявлено, що 5 ізолятів *P. aeruginosa* (№№ 22, 27, 28, 86, 90) були нечутливими до всіх п'яти груп антибактеріальних препаратів, а саме, до аміноглікозидів, цефалоспоринів, монобактамів, карбапенемів та фторхінолонів (табл. 5.3).

Три штами (№№ 84, 88, 89) виявляли резистентність до чотирьох груп антибіотиків: аміноглікозидів, цефалоспоринів, карбапенемів та фторхінолонів.

Відібрані для експериментів 15 штамів *P. aeruginosa* виявились чутливими до колістину, що свідчить про збереження їх природної чутливості до поліміксинів. Мінімальна пригнічуюча концентрація для псевдомонад складала менше ніж 2 мкг/мл і варіювала у межах від 0,987 ( $\approx 1$ )

мкг/мл до 0,49 ( $\approx 0,5$ ) мкг/мл. МПК у штамів №№ 22, 28, 84, 86, 88 дорівнювала 0,987 ( $\approx 1$ ) мкг/мл, у всіх інших псевдомонад – 0,49 ( $\approx 0,5$ ) мкг/мл.

Таблиця 5.3

Чутливість штамів *P.aeruginosa* до антибактеріальних препаратів

№ з/п	№ штаму	Антибіотик, вміст в диску, мкг								
		Аміноглікозиди			Цефалоспорины		Карбапенеми		Фторхінолони	
		Гентаміцин, 10 мкг	Амікацин, 30 мкг	Тобраміцин, 10мкг	Цефепім, 30 мкг	Цефтазідім, 10 мкг	Меропенем, 10 мкг	Імпенем, 10 мкг	Ципрофлоксацин, 5 мкг	Левовфлоксацин, 5 мкг
1	22	р	р	р	р	р	р	р	р	р
2	26	р	р	ч	ч	р	р	ч	р	р
3	27	р	р	р	р	р	р	р	р	р
4	28	р	р	р	р	р	р	р	р	р
5	44	р	ч	р	р	р	р	р	р	р
6	45	р	р	р	р	р	р	ч	р	р
7	75	р	р	р	ч	р	р	р	р	р
8	84	р	р	р	р	р	р	р	р	р
9	86	р	р	р	р	р	р	р	р	р
10	87	р	р	ч	р	р	р	ч	р	р
11	88	р	р	р	р	р	р	р	р	р
12	89	р	р	р	р	р	р	р	р	р
13	90	р	р	р	р	р	р	р	р	р
14	91	р	р	ч	р	р	р	р	р	р
15	92	р	ч	р	р	р	р	р	р	р

Примітки: «р» – штам резистентний (не чутливий) до антибіотику, «ч» —чутливий.

Необхідно зазначити, що результати вивчення резистентності до

антибіотиків досліджуваних культур *A. baumannii* та *P.aeruginosa* методом дисків продемонстрували нам неефективність антибіотиків багатьох груп по відношенню до цих бактерій, на підставі чого, ми визначили їх приналежність до мультирезистентних штамів і обрали для проведення подальших експериментів по вивченню їх чутливості до екстракту магнієвого сплаву.

### 5.2.3 Чутливість до антибіотиків клінічних штамів стафілококів

Усі штами стафілококів резистентні до пеніцилінів і макролідів та чутливі до фторхінолонів і оксазолідинонів. Згідно з EUCAST 8.0 для визначення чутливості штамів стафілокока до цефалоспоринів та карбапенемів був використаний диск, що містив цефоксітин (скринінг-тест). Резистентність до фторхінолонів оцінювалась за результатами чутливості до норфлуксацину (скринінг-тест), до макролідів — за результатом стійкості еритроміцину.

Таким чином, визначено, що 3 культури *S. aureus* виявились стійкими до пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів, макролідів і фторхінолонів (табл. 5.4). Ізолят № 94 був резистентним до пеніцилінів, макролідів і лінкозамідів. Штами № 96 і № 97 характеризувались нечутливістю до пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів, макролітів. Епідермальний стафілокок володів вираженою резистентністю до пеніцилінів, макролідів і лінкозамідів. Гемолітичний стафілокок, на відміну від інших стафілококів, володів антибіотикорезистентністю до препаратів пеніцилінового ряду і макролідів (табл. 5.4).

Таким чином, отримані результати вивчення антибіотикочутливості культур *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* надали можливість означити дані штами як мультирезистентні та використати їх у подальших дослідженнях із вивчення антибактеріальних властивостей екстракту магнієвого сплаву.

Чутливість штамів *S. aureus* до антибактеріальних препаратів

№ з/п	№ штаму	Назва штаму	Антибіотик, вміст в диску, мкг						
			Пеніциліни		Цефалоспори	Фторхінолони	Макроліди	Лінкозаміди	Оксазолідинони
			Бензілпеніцилін, 1 ОД	Ампіцилін, 2 мкг	Цефоксітін, 30 мкг	Норфлоксацин 10 мкг	Еритроміцин, 15 мкг	Кліндаміцин, 2мкг	Лінезолід, 10 мкг
1	80	<i>S.aureus</i>	р	р	р	ч	р	р	ч
2	81	<i>S.aureus</i>	р	р	р	ч	р	р	ч
3	82	<i>S.aureus</i>	р	р	р	ч	р	р	ч
4	94	<i>S.aureus</i>	р	р	ч	ч	р	р	ч
5	96	<i>S.aureus</i>	р	р	р	ч	р	ч	ч
6	97	<i>S.aureus</i>	р	р	р	ч	р	ч	ч
7	95	<i>S.epidermidis</i>	р	р	ч	ч	р	р	ч
8	98	<i>S.haemolyticus</i>	р	р	ч	ч	р	ч	ч

Примітки: «р» – штам резистентний (не чутливий) до антибіотику, «ч» —чутливий.

## 5.2.4 Антибіотикочутливість клінічних штамів ентерококів

Вивченням чутливості ентерококів до антибіотиків встановлено, що культури *E. faecalis* були резистентні до пеніцилінів, аміноглікозидів і глікопептидів, а штам № 102 був нечутливою ще й до фторхінолонів (табл. 5.5).

Відповідно до отриманих результатів дослідження, штами *E. faecalis*

були обрані для подальших експериментів із вивчення антибактеріальних властивостей екстракту магнієвого сплаву.

У процесі проведених досліджень визначено штами ентеробактерій, неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів, стафілококів та ентерококів, що володіли резистентністю до декількох груп антибактеріальних препаратів. Відомо, що *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* завдяки своїй антибіотикостійкості можуть грати провідну роль у виникненні гнійно-інфекційних запалень у хворих, що перебувають на лікуванні у стаціонарах хірургічного профілю, у тому числі, в ортопедо-травматологічних відділеннях.

Таблиця 5.5

Чутливість штамів *E. faecalis* до антибактеріальних препаратів

№ з/п	№ штаму	Антибіотик, вміст в диску, мкг									
		Пеніциліни	Карбапенеми	Фторхінолони		Аміноглікозиди		Глікопептиди	Оксазолідинони	Тетрацикліни	
		Ампіцилін, 2 мкг	Імпінем, 10 мкг	Норфлоксацин, 10 мкг	Ципрофлоксацин, 5 мкг	Гентаміцин, 30 мкг	Стрептоміцин, 300 мкг	Ванкомицин, 5 мкг	Лінезолід, 10 мкг	Тігециклін, 15 мкг	
1	29	р	ч	ч	Ч	р	р	р	ч	ч	
2	49	р	ч	ч	Ч	р	р	р	ч	ч	
3	99	р	ч	ч	Ч	р	р	р	ч	ч	
4	102	р	ч	р	Р	р	р	р	ч	ч	

Примітки: «р» – штам резистентний (не чутливий) до антибіотика, «ч» – штам чутливий до антибіотика.

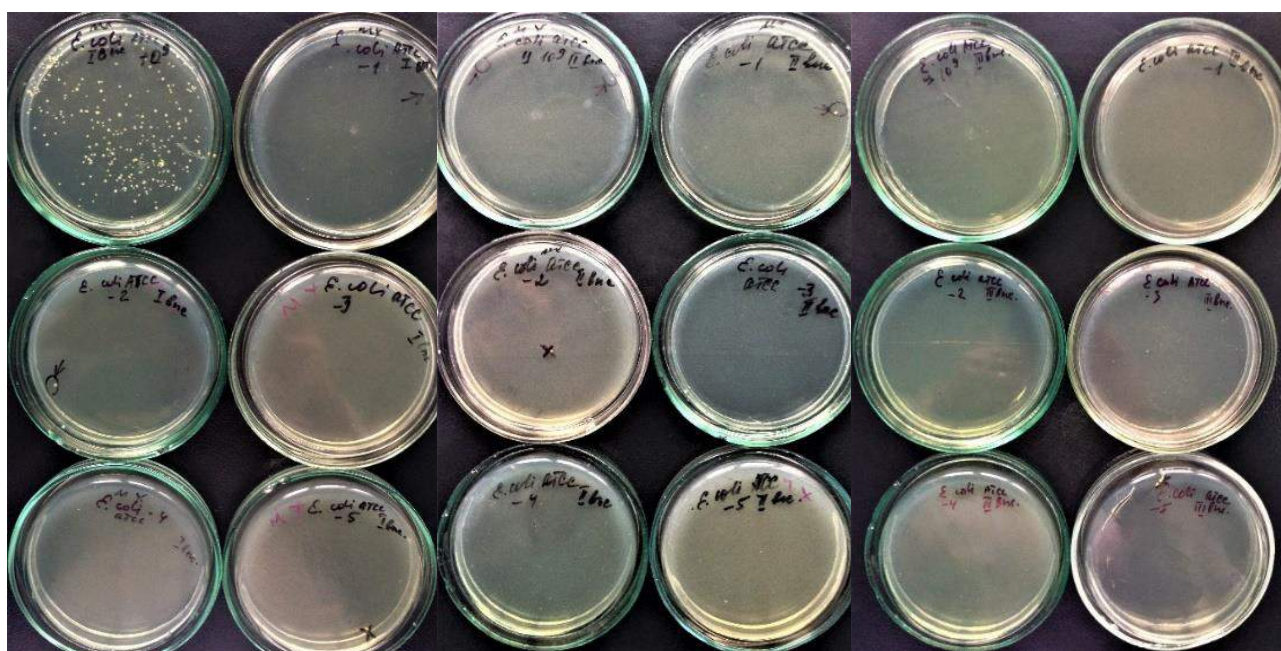


### 5.3 Бактерицидна активність продуктів біодеградації магнієвого сплаву по відношенню до еталонних тест-штамів *S. aureus*, *E. coli* та *P. Aeruginosa*

Важливим аспектом під час проведення хірургічних втручань із використанням металевих конструкцій є попередження виникнення гнійно-запальних інфекційних ускладнень, які часто пов'язані з неефективною антибактеріальною терапією. Значна частота виникнення незадовільних результатів антибактеріальної терапії в ортопедо-травматологічній практиці потребує пошуку принципово нових металевих сплавів, що володіють антибактеріальною активністю. У сучасних умовах швидкого розвитку науки постійно триває пошук нових металевих сплавів, які дозволяли би ефективно боротись з виникненням інфекційних запальних ускладнень, адже відомо, що успіх лікування таких хворих залежить від успіху боротьби зі збудниками гнійно-запальних інфекційних ускладнень.

У процесі виконання роботи ми дослідили протимікробну активність магнієвого сплаву, легованого сріблом. Із метою означення обсягу досліджень із вивчення антибактеріальної активності магнієвого сплаву МЛ-10 проведено скринінгові дослідження з використанням еталонних тест-штамів *S.aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 та *P.aeruginosa* ATCC 27853. Результати проведених робіт показали, що продукти біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 володіють високою бактериостатичною та бактерицидною активністю по відношенню до даних культур мікроорганізмів. Під час огляду первинних посівів, зростання ешерихій та псевдомонад в екстракті протягом 3 діб візуально не визначено, що свідчить про наявність бактериостатичного ефекту екстракту досліджуваного сплаву.

Максимальне зростання колоній на щільному середовищі після висіву з даних ємкостей зафіксовано тільки після першої доби інкубації (рис. 5.1, 5.2).

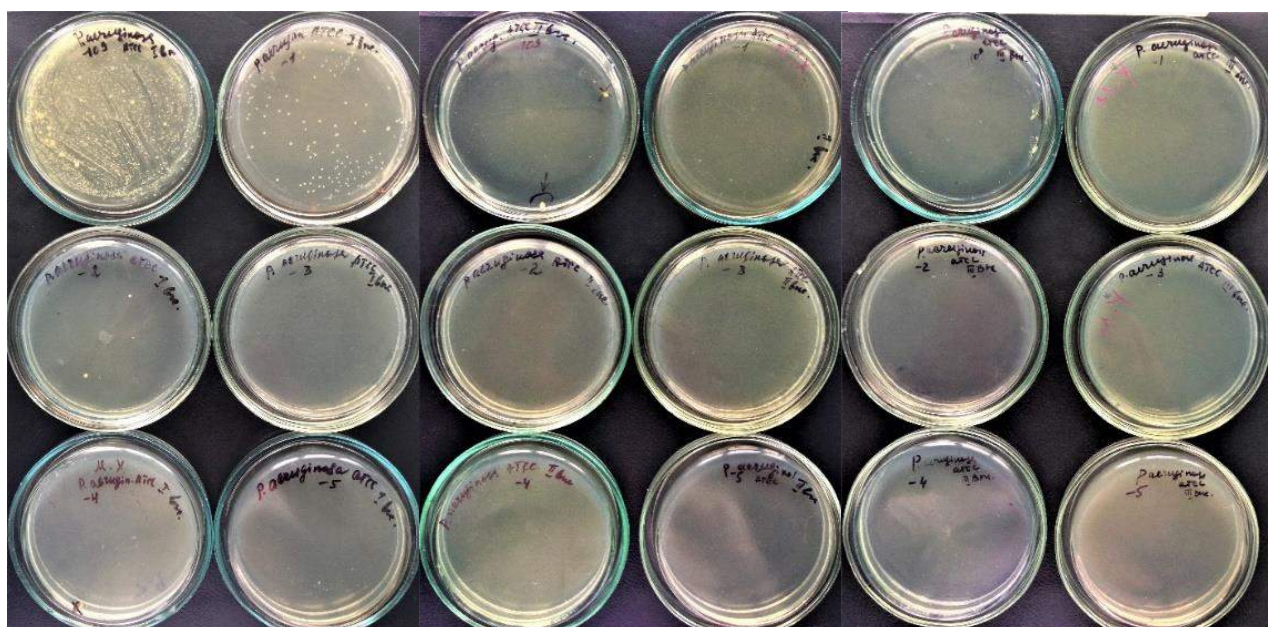


а

б

в

Рис. 5.1. Колонії *Escherichia coli* ATCC 25922 на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву впродовж 24 год (а), 48 год (б), 72 год (в).



а

б

в

Рис. 5.2. Колонії *P.aeruginosa* ATCC 27853 на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву впродовж 24 год (а), 48 год (б), 72 год (в).

Зростання культур кишкової та синьогнійної паличок на агарі Мюлера-Хінтона спостерігалось лише у висівах із пробірок, в які напередодні було додано мікроорганізми у концентрації  $10^9$ ,  $10^8$ ,  $10^7$  КУО/мл (рис. 5.1, 5.2).

Із подовженням термостатування екстракту з бактеріями їхня кількість значно зменшувалось, що підтверджувалось редукцією числа колоній, які виростили на агарі після другого і третього висівів з екстракту (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Кількість колоній *E.coli* ATCC 25922 та *P.aeruginosa* ATCC 27853, які виростили на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву, Me (Q25-Q75).

Назва штаму	Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год		
		24	48	72
		Кількість колоній на агарі (Me (Q25-Q75))		
<i>E.coli</i> ATCC 25922	$10^9$	220 (128-242)	3 (2-29)	2,5 (2-3)
	$10^8$	19 (16-31)	1,5 (1-2)	0
	$10^7$	1,5 (1-2)	0	0
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	$10^9$	192 (102-201)	22 (16-24)	3 (1,5-4,5)
	$10^8$	18 (1-9)	2 (1-2)	0
	$10^7$	1 (1-1)	0	0

Максимальне зростання колоній на щільному середовищі після висіву з даних ємкостей зафіксовано лише після першої доби інкубації. Зі збільшенням терміну термостатування екстракту з бактеріями їхня кількість значно зменшувалася, що підтверджено зменшенням числа колоній, які виростили на агарі після другого і третього висівів з екстракту. Зокрм, у дослідах *E.coli* ATCC  $10^9$ КУО/мл кількість колоній на агарі з кожним висівом поступово зменшувалась: з 220 (128-242) після першого висіву до 3 (2-29) — після другого, 2,5 (2-3) — після третього.

В експериментах з *P. aeruginosa* ATCC  $10^9$ КУО/мл аналогічні показники склали 192 (102-201), 22 (16-24) і 3 (1,5-4,5) відповідно.

Концентрація  $10^8$  КУО/мл даних штамів знезаражувалась впродовж 72 годин, тобто після трьох діб інкубації зростання бактерій не зафіксовано. Кількість колоній ешерихій після 24-годинної інкубації екстракту склала 19 (16-31), після 48-годинної — 1,5 (1-2), псевдомонад відповідно — 18 (1-9) і 2 (1-2). Продукти біодеградації сплаву ефективно знешкоджували  $10^7$  КУО/мл ешерихій та псевдомонад впродовж 48 год — мікроорганізми виростили на агарі лише після 24-годинної інкубації, при цьому, число колоній *E. coli* АТСС дорівнювало 1,5 (1-2), *P. aeruginosa* АТСС – 1 (1-1).

Про бактериостатичну дію екстракту щодо еталонного штаму *S. aureus* АТСС 25923 свідчила візуальна відсутність зростання культури в екстракті протягом 120 год. У процесі вивчення бактерицидної активності екстракту сплаву виявлено, що еталонний штам був досить чутливим до дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10. Необхідно зазначити, що кількість колоній стафілококу, що виростала на агарі після 24-годинного інкубування екстракту з  $10^9$  КУО/мл у деяких повторях дослідів не піддавалась рахунку через майже зливне зростання (рис. 5.3).

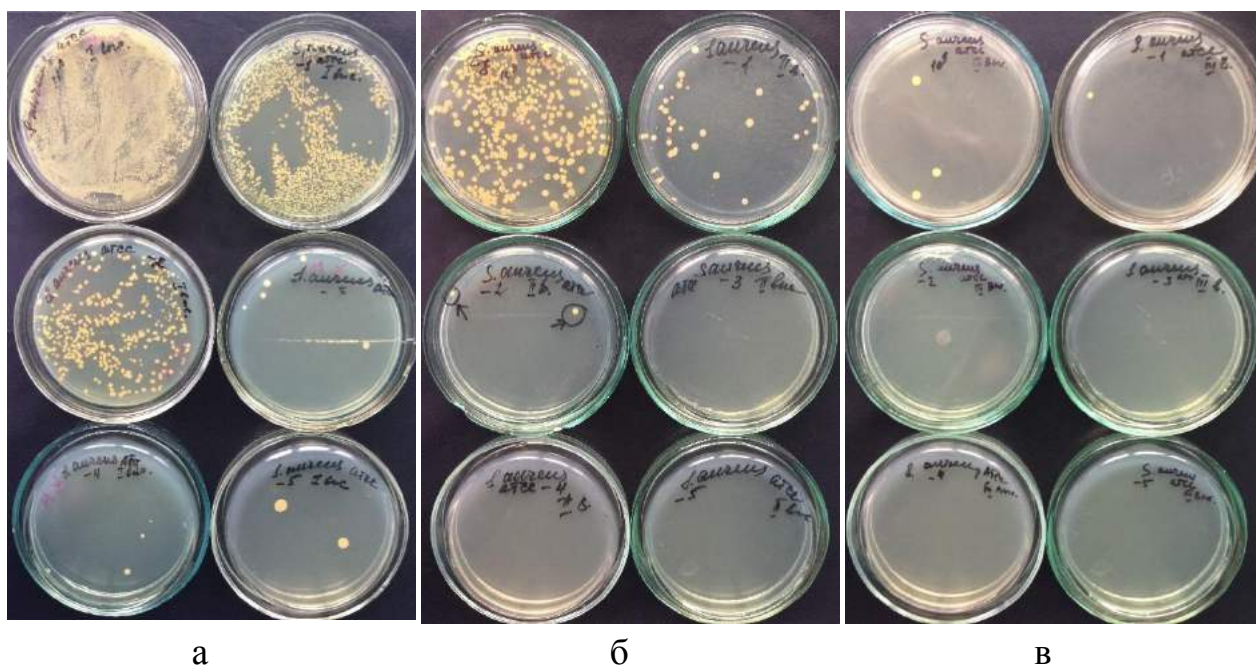


Рис. 5.3. Колонії *S.aureus* АТСС 25923 на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву впродовж 24 год (а), 48 год (б), 72 год (в).

Проте знешкодження даних мікроорганізмів відбувалось досить швидко і з кожним висівом кількість коків значно зменшувалась, що підтверджувалось зменшенням числа колоній на агарі Мюлера-Хінтона після кожного висіву з екстракту (рис. 5.3).

Кількість колоній стафілококів, що виростала на щільному середовищі після другого та третього висівів з пробірок, в які попередньо було додано  $10^9$  КУО/мл складала відповідно 155,8 (128-179) і 1,2 (1-1) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Кількість колоній *S.aureus* ATCC 25923, які вирости на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву, Me (Q25-Q75).

Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год		
	24	48	72
	Кількість колоній <i>S.aureus</i> ATCC 25923 на агарі (Me (Q25-Q75))		
$10^9$	x	155,8 (128-179)	1,2(1-1)
$10^8$	626(546-628)	129(120-252)	12(6-14)
$10^7$	150 (146-167)	20 (18-21)	1 (0-2)
$10^6$	17 (16-19)	2 (1-2)	0
$10^5$	3 (2-4)	0	0
$10^4$	0	0	0

Четвертий і п'ятий висіви показали повне знешкодження коків в екстракті досліджуваного сплаву. Знезараження  $10^8$  і  $10^7$  КУО/мл *S.aureus* відбувалось також досить ефективно: кількість колоній у відповідних концентраціях після першого висіву складало 626 (546-628) і 150 (146-167), після другого – 129 (120-252) і 20 (18-21), після третього – 12 (6-14) і 1 (0-2), після четвертого – 0,6 (0-1) і 0.  $10^6$  і  $10^5$  КУО/мл стафілококів гинули в екстракті протягом 72 і 48 год. Найшвидше, упродовж 24 год, відбувалась загибель *S.aureus*  $10^4$  КУО/мл, а  $10^6$  та  $10^5$  КУО/мл знешкоджувались протягом 72 і 48 год. Злкоема, кількість колоній, що виростала на агарі через

24, 48, 72 год інкубації в екстракті, для концентрації  $10^6$  КУО/мл складала 17 (16-19), 2 (1-2) та 0; для  $10^5$  КУО/мл – 3 (2-4) після першої доби та 0 після другої та третьої.

Продукти біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 проявляють високу бактеріостатичну й бактерицидну активність щодо еталонних тест-штамів мікроорганізмів *E.coli* ATCC 25922, *P.aeruginosa* ATCC та *S.aureus* ATCC 25923, ефективно пригнічуючи їх зростання впродовж 72 год. Проте необхідно зазначити, що найбільш чутливими до дії екстракту виявились грамнегативні мікроорганізми, а саме: кишкова паличка та псевдомонада. Колекційний стафілокок, на відміну від них, проявив більшу резистентність та життєздатність в умовах підвищеного вмісту гідроксиду магнію та високого рівня рН. Але ж, не зважаючи на цей факт, повне знешкодження найвищих концентрацій *S.aureus* відбувалось впродовж 96-годинної інкубації, що свідчить про бактеріостатичний та бактерицидний ефект продуктів біодеградації досліджуваного магнієвого сплаву МЛ-10.

Отримані позитивні результати дослідження з еталонними тест-штамами дозволили нам провести аналогічні дослідження антимікробної активності магнієвого сплаву з використанням клінічних штамів мікроорганізмів, резистентних до різних груп антибіотиків.

#### **5.4 Бактерицидна активність продуктів біодеградації магнієвого сплаву по відношенню до клінічних штамів родини *Enterobacteriaceae***

З метою вивчення протимікробної активності продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 щодо грамнегативних мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* обрані 27 клінічних штамів ентеробактерій, а саме, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis* (3), *E. agglomerans* (4) та *E. sakazakii* (2). Усі штами були резистентними до декількох груп антибактеріальних препаратів, але за отриманими результатами виявились чутливими до екстракту, незалежно від їхньої чутливості до антибіотиків.

У процесі визначення бактеріостатичної дії екстракту виявлено, що зростання всіх дослідних культур ентеробактерій в усіх пробірках з екстрактом продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 візуально було відсутнім упродовж 72 год. Це свідчить про наявність бактеріостатичного ефекту продуктів біодеградації досліджуваного сплаву по відношенню до клебсієл, ешерихій, протеєв та ентеробактерів.

У дослідженнях доведена висока бактерицидна активність екстракту магнієвого сплаву по відношенню до 15 клінічних ізолятів *K. pneumoniae*. Інкубація клебсієл з продуктами біодеградації магнієвого сплаву і в умовах підвищеної рН середовища впродовж трьох діб призводила до загибелі та зменшення кількості збудника в екстракті, що підтверджувалось зменшенням кількості колоній, які виростили на агарі Мюлера-Хінтона після кожного висіву (табл. 5.8). Зокрема, виявлено, що за 24 год інкубації екстракт ефективно знешкоджує  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$  КУО/мл збудника: зростання колоній *K. pneumoniae* на агарі Мюлера-Хінтона було відсутнім після трьох щодобових висівів з екстракту.

На підставі аналізу отриманих результатів визначено, що загибель всіх п'ятнадцяти штамів *K. pneumoniae* у високих концентраціях ( $10^9$ ,  $10^8$  КУО/мл) відбувалась упродовж 48–78 год. При цьому 5 штамів збудника (№№ 40, 41, 68, 70, 71) були особливо чутливими до продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10: знешкодження  $10^9$  КУО/мл відбулось упродовж 48 год, що характеризувалось відсутністю росту бактерій на агарі після другого висіву.

Загальна кількість бактерій після першого висіву (24 год інкубації в екстракті) вказаних штамів склала 1,2 (1–2) у дослідях із *K. pneumoniae* № 40; 4,2 (3–4) — *K. pneumoniae* № 41; 1,4 (1–2) — *K. pneumoniae* № 68; 1,8 (0–2) — *K. pneumoniae* № 70; 0,6 (0–1) — *K. pneumoniae* № 71. Знезараження в екстракті  $10^8$  –  $10^4$  КУО/мл означених вище культур клебсієл відбувалось протягом 24 год.

Таблиця 5.8

Кількість колоній *K. pneumoniae*, які вирости на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву МЛ-10, Ме (Q25-Q75).

№ штаму	Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год.			№ штаму	Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год.		
		24	48	72			24	48	72
		Кількість колоній <i>K.pneumoniae</i> (Ме (Q25-Q75))					Кількість колоній <i>K.pneumoniae</i> (Ме (Q25-Q75))		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
33	$10^9$	3,8 (1-3)	0,2 (0-0)	0	42	$10^9$	1,8 (1-2)	0,2 (0-0)	0
	$10^8$	0	0	0		$10^8$	0	0	0
	$10^7$	0	0	0		$10^7$	0	0	0
40	$10^9$	1,2 (1-2)	0	0	53	$10^9$	2,6 (1-4)	0,2 (0-0)	0
	$10^8$	0	0	0		$10^8$	0,2 (0-0)	0	0
	$10^7$	0	0	0		$10^7$	0	0	0
41	$10^9$	4,2 (3-4)	0	0	63	$10^9$	2,4 (2-3)	0,4 (0-1)	0
	$10^8$	0	0	0		$10^8$	0	0	0
	$10^7$	0	0	0		$10^7$	0	0	0



Продовження табл. 5.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
64	$10^9$	2,4 (1-3)	0,2 (0-0)	0	70	$10^9$	1,8 (0-2)	0	0
	$10^8$	0,2 (0-0)	0	0		$10^8$	0	0	0
	$10^7$	0	0	0		$10^7$	0	0	0
65	$10^9$	4 (0-5)	0,6 (0-1)	0	71	$10^9$	0,6 (0-1)	0	0
	$10^8$	0	0	0		$10^8$	0	0	0
	$10^7$	0	0	0		$10^7$	0	0	0
66	$10^9$	2 (0-2)	0,2 (0-0)	0	72	$10^9$	2,8 (1-3)	0,2 (0-0)	0
	$10^8$	0,4 (0-1)	0	0		$10^8$	0,6 (0-1)	0	0
	$10^7$	0	0	0		$10^7$	0	0	0
67	$10^9$	1,6 (1-2)	0,6 (0-1)	0	73	$10^9$	2 (1-2)	0	0
	$10^8$	0	0	0		$10^8$	0,2 (0-0)	0	0
	$10^7$	0	0	0		$10^7$	0	0	0
68	$10^9$	1,4 (1-2)	0	0					
	$10^8$	0	0	0					
	$10^7$	0	0	0					

Знешкодження інших 10 ізолятів клебсієли пневмонії за умов початкової концентрації бактерій  $10^9$  КУО/мл тривало у різних повторах від 48 до 72 год, що реєструвалось у вигляді поступового зменшення кількості колоній на агарі Мюлера-Хінтона у різних штамів від 4 (0–5) — 1,6 (1–2) після першого висіву до 0,6 (0–1) та 0,2 (0–0) після другого. Серед цих культур, лише у п'яти ізолятів клебсієл (№№ 53, 64, 66, 72, 73) зафіксовано зростання поодиноких колоній на агарі після першого висіву з пробірок (24 год інкубації з екстрактом), в які було додано  $10^8$  КУО/мл. Проте зростання клебсієл на щільному середовищі реєструвалось не в усіх повторах досліду, через що загальна кількість колоній була мінімальною та не перевищувала 0,6 (0–1) для *K. pneumoniae* № 72; 0,4 (0–1) — для *K. pneumoniae* № 66; 0,2 (0–0) — *K. pneumoniae* № 53, № 64 і № 73.

Загибель в екстракті продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 вказаних мікроорганізмів відбувалась впродовж 48 год, що підтверджено відсутністю зростання колоній на агарі після другого та третього висівів.

У процесі обліку бактерицидної дії екстракту виявлено, що 3 ізоляти *E. coli* також виявились високочутливими до продуктів біодеградації магнієвого сплаву та, разом з цим, швидкість гибелі ешерихій не залежала від їхньої чутливості до антибіотиків (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Кількість колоній *E. coli*, які вирости на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву, Ме (Q25-Q75).

№ штаму	Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год.		
		24	48	72
		Кількість колоній <i>E. coli</i> , Ме (Q25-Q75)		
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
30	$10^9$	1 (0-2)	0,2 (0-0)	0
	$10^8$	0	0	0
	$10^7$	0	0	0

Продовження табл. 5.9

1	2	3	4	5
56	$10^9$	3,6 (2-5)	0	0
	$10^8$	0,2 (0-0)	0	0
	$10^7$	0	0	0
93	$10^9$	0,8 (1-1)	0,2 (0-0)	0
	$10^8$	0	0	0
	$10^7$	0	0	0

Знешкодження найвищої концентрації штамів *E. coli* № 30 та *E. coli* № 93 у кількості  $10^9$  КУО/мл відбувалось впродовж 72 год, що згодом було виявлено під час підрахунку колоній на щільному середовищі. Кількість колоній після 24 год інкубації екстракту зменшилась у даних штамів відповідно з 1 (0-2) і 0,8 (1-1) до 0,2 (0-0) після 48 год інкубації.

Три клінічні штами *P. mirabilis* виявились високочутливими до дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву (табл. 5.10): загибель мікроорганізмів протягом перших 24 год зареєстрована в ємкостях, що вміщували  $10^8$ ,  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$  КУО/мл.

У пробірках із концентрацією протею  $10^9$  КУО/мл знезараження мікробної завісі відбувалось упродовж 48 год, через що зростання колоній протею на агарі Мюлера-Хінтона виявлено лише в декількох повторах після першого висіву. При цьому, кількість колоній у різних штамів коливалась від 0,4 (0-1) до 0,6 (0-1).

За результатами вивчення чутливості шости клінічних ізолятів ентеробактерів, а саме, *E. agglomerans* (4) та *E. sakazakii* (2), виявлено, що вони володіли низкою стійкістю до продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 (табл. 5.11). Зокрема, концентрації мікроорганізмів  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$  КУО/мл знезаражувались упродовж 24 год, а найбільший час знешкодження високих концентрацій ентеробактерів не перебільшував 48 год.

Таблиця 5.10

Кількість колоній *P. mirabilis*, які вирости на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву, Ме (Q25-Q75).

№ штаму	Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год		
		24	48	72
		Кількість колоній <i>P. Mirabilis</i> , Ме (Q25-Q75)		
34	$10^9$	0,4 (0-1)	0	0
	$10^8$	0	0	0
	$10^7$	0	0	0
43	$10^9$	0,4 (0-1)	0	0
	$10^8$	0	0	0
	$10^7$	0	0	0
74	$10^9$	0,6 (0-1)	0	0
	$10^8$	0	0	0
	$10^7$	0	0	0

Таблиця 5.11

Кількість колоній роду *Enterobacter*, які вирости на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву, Ме (Q25-Q75).

Штам		Час інкубації, год.	24	48	72
Назва	№	Посівна доза, КУО/мл	Кількість колоній (Ме (Q25-Q75))		
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
<i>E. agglomerans</i>	31	$10^9$	0,6(0-1)	0	0
		$10^8$	0,2(0-0)	0	0
		$10^7$	0	0	0
	32	$10^9$	0,6(0-1)	0	0
		$10^8$	0	0	0
		$10^7$	0	0	0
36	$10^9$	0,6(0-1)	0	0	

Продовження табл. 5.11

1	2	3	4	5	6
<i>E. agglomerans</i>	36	$10^8$	0	0	0
		$10^7$	0	0	0
	37	$10^9$	0,6(0-1)	0	0
		$10^8$	0,2(0-0)	0	0
		$10^7$	0	0	0
<i>E. sakazakii</i>	38	$10^9$	0,8(1-1)	0	0
		$10^8$	0,4(0-1)	0	0
		$10^7$	0	0	0
	39	$10^9$	0,4(0-1)	0	0
		$10^8$	0,2(0-0)	0	0
		$10^7$	0	0	0

Два штами *E. agglomerans* (№ 32, № 36) виявились особливо чутливими до дії екстракту продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10: зростання колоній на агарі виявлено в поодиноких повторях досліду та лише після першого висіву з пробірок, в які напередодні було додано  $10^9$  КУО/мл. Тому загальна кількість колоній в обох штаммах не перевищувала 0,6 (0-1). У всіх інших культур ентеробактерів виду агломеранс зростання колоній виявлялось після 24 год термостатування за умов висіву з концентрацій  $10^9$  та  $10^8$  КУО/мл, проте їхня кількість була незначна та упродовж наступних 24 год відбувалась загибель бактерій. А саме: кількість колоній *E. agglomerans* № 31 і № 37, що виростили на щільному середовищі у разі висіву з пробірок з концентрацією  $10^9$  КУО/мл становила 0,6 (0–1), а з концентрацією  $10^8$  КУО/мл — 0,2 (0–0).

У дослідах із найвищими концентраціями ( $10^9$ ,  $10^8$  КУО/мл) *E. sakazakii* зростання збудника на середовищі Мюлера-Хінтона реєструвалось не у всіх повторях. На агарі спостерігали поодинокі колонії після першого висіву (інкубація бактерій в екстракті 24 год), а після другого та третього висівів

ентеробактери саказакії на поверхні агару не росли. Тому загальна кількість колоній двох штамів *E. sakazakii* була мінімальною і коливалась від 0,8 (1-1) і 0,4 (0-1) за умови висіву з концентрації  $10^9$  КУО/мл та 0,4 (0-1) і 0,2 (0-0) за висіву з концентрації  $10^8$  КУО/мл. Інкубація цього збудника протягом 48 год в екстракті продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 приводила до повної загибелі бактерій.

Отримані результати досліджень свідчать про високу антибактеріальну активність магнієвого сплаву МЛ-10 по відношенню до грамнегативних мікроорганізмів, а саме, до представників родини *Enterobacteriaceae*. Використані в досліді відомі збудники внутришньолікарняних хірургічних інфекцій (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*), що характеризувались множинною резистентністю до антибактеріальних препаратів, виявились не стійкими до дії продуктів біодеградації досліджуваного магнієвого сплаву. Час їхнього виживання в умовах підвищеної рН та присутності гідроксиду магнію не перевищував 72 год і не залежав від їхньої чутливості до антибіотиків.

### **5.5 Бактерицидна активність продуктів біодеградації магнієвого сплаву по відношенню до неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *A. baumannii* та *P. aeruginosa***

На підставі проведених досліджень виявлено, що досліджуваний екстракт магнієвого сплаву МЛ-10 володіє високою антибактеріальною активністю по відношенню до клінічних штамів ацинетобактера та синьогнійної палички. При цьому достовірної залежності швидкості загибелі цих мікроорганізмів від їхньої чутливості до антибіотиків не виявлено.

Під час візуального обліку посівів в екстракті, визначено, що впродовж 72 год інкубації бактерій у термостаті зростання культур *A. baumannii* та *P. aeruginosa* в усіх пробірках не визначалось. Такий результат свідчить про наявність бактериостатичного ефекту продуктів біодеградації досліджуваного

сплаву по відношенню до вивчених культур мікроорганізмів.

У результаті вивчення бактерицидної активності сплаву щодо штамів *A. baumannii* виявлено, що під час інкубації відбувалось поступове зменшення кількості бактерій в екстракті, про свідчило зменшення кількості колоній мікроорганізмів, які виростили на поверхні агару після кожного висіву з пробірок (рис. 5.4).

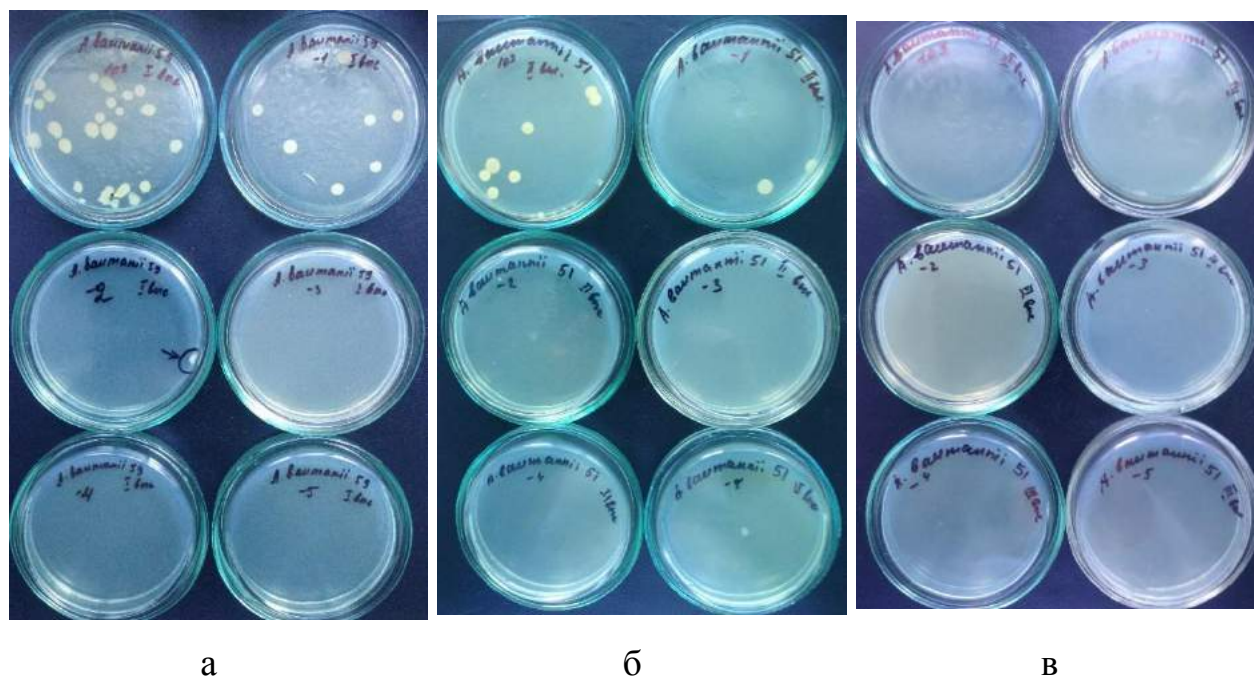


Рис. 5.4. Колонії *A. baumannii* на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 упродовж 24 (а), 48 (б) та 72 год (в).

Максимальне зростання колоній *A. baumannii* на агарі виявлено після висіву з пробірок, в які напередодні було додано мікроорганізми у концентрації  $10^9$  КУО/мл (табл. 5.12). Проте зі збільшенням терміну інкубації екстракту кількість колоній, що виростили на агарі після другого і третього висівів, значно зменшувалась. Повністю знешкоджувались протягом 72 год 73 % (14) штамів ацинетобактерів і лише 27 % (4) штамів давали зростання колоній у декількох повторах дослідження у вигляді поодиноких колоній після третього висіву. Найбільша загальна кількість колоній *A. baumannii* після

першого висіву з екстракту в окремих опитах коливалось від 165,8 (157-184) до 2,8 (14-48), після другого висіву — від 14,8 (14-18) до 1,8 (1-2), а після третього висіву — від 0,4 (0-1) до 0,2 (0-0).

Найвища стійкість до продуктів біодеградації магнієвого сплаву виявилася в 4 штамів ацинетобактерів, серед яких № 46 був чутливий лише до нетилміцину та іміпенему, № 50 і № 51, резистентні до аміноглікозидів (гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин), карбапенемів (меропенем, іміпенем) і фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Зростання мікроорганізмів на агарі зафіксовано за умови висіву з пробірок, які вміщували  $10^9$ ,  $10^8$ ,  $10^7$  КУО/мл, проте кількість колоній швидко зменшувалась із кожним висівом. Наприклад, максимальна кількість колоній цих штамів (№ 46, 50 і 51), що вирости на агарі після першої доби термостатування екстракту з  $10^9$  КУО/мл, дорівнювала відповідно 76,8 (70-84), 37,2 (28-43) і 93,6 (84-98), після другої — 14,0 (5-22), 9,2 (4-14), 14,8 (14-18), після третьої — 0,4(0-1) у всіх ізолятів. За умови висіву  $10^8$  КУО/мл мікроорганізми в більшості повторів досліду знешкоджувались протягом 72 год: після перших висівів налічувалось 15,8 (11-18), 7,6 (3-12) і 16,0 (12-21), після других – 1,4 (1-2), 0,6 (0-1) і 1,2 (1-2). Знезараження  $10^7$  КУО/мл даних штамів відбувалось у різних повторах за 24-42 год: загальна кількість колоній була мінімальною 0,8 (0-1); 0,4 (0-1) і 1,6 (0-1).

Резистентність ізолятів *A. baumannii*, чутливих до іміпенему та тобраміцину, або лише до або нетилміцину чи іміпенему, до продуктів біодеградації магнієвого сплаву суттєво не відрізнялась від резистентності ацинетобактерів, не чутливих до аміноглікозидів (гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин), карбапенемів (меропенем, іміпенем) та фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин). У ємкостях з початковою концентрацією бактерій  $10^8$  КУО/мл лише 2 штами знезаражувались впродовж другої доби термостатування. Загибель інших 13 штамів відбувалась до 72 год інкубації (табл. 5.12).



Таблиця 5.12

Кількість колоній *A. baumannii*, які вирости на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву, Me (Q25-Q75).

№ штаму	Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год.			№ штаму	Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год.		
		24	48	72			24	48	72
		Кількість колоній <i>A. baumannii</i> , Me (Q25-Q75)							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
46	10 <sup>9</sup>	76,8(70-84)	14,0(5-22)	0,4(0-1)	50	10 <sup>9</sup>	37,2(28-43)	9,2(4-14)	0,4(0-1)
	10 <sup>8</sup>	15,8(11-18)	1,4(1-2)	0		10 <sup>8</sup>	7,6(3-12)	0,6(0-1)	0
	10 <sup>7</sup>	0,8(0-1)	0	0		10 <sup>7</sup>	0,4(0-1)	0	0
47	10 <sup>9</sup>	2,8(14-48)	6,6(2-12)	0	51	10 <sup>9</sup>	93,6(84-98)	14,8(14-18)	0,4(0-1)
	10 <sup>8</sup>	3,0(2-4)	0,6(0-1)	0		10 <sup>8</sup>	16,0(12-21)	1,2(1-2)	0
	10 <sup>7</sup>	0	0	0		10 <sup>7</sup>	1,6(0-1)	0	0
48	10 <sup>9</sup>	47,6(18-68)	6,4(2-12)	0	52	10 <sup>9</sup>	57,8(52-74)	10,6(1-16)	0,2(0-0)
	10 <sup>8</sup>	5,8(2-8)	1,8(1-2)	0		10 <sup>8</sup>	4,2(1-6)	0,6(0-1)	0
	10 <sup>7</sup>	0,4(0-1)	0	0		10 <sup>7</sup>	0	0	0
57	10 <sup>9</sup>	51,4(16-92)	14,2(4-23)	0	76	10 <sup>9</sup>	12,2(8-14)	1,8(1-2)	0

Продовження табл. 5.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
57	$10^8$	9,2(1-18)	0,8(0-2)	0	76	$10^8$	0,8(0-1)	0	0
	$10^7$	0	0	0		$10^7$	0	0	0
59	$10^9$	32,8(29-36)	10,4(6-9)	0	77	$10^9$	25,2(5-43)	5,4(1-9)	0
	$10^8$	6,0(2-8)	0,6(0-1)	0		$10^8$	3,6(1-2)	0,4(0-0)	0
	$10^7$	0,2(0-0)	0	0		$10^7$	0,2(0-0)	0	0
60	$10^9$	35,0(24-43)	3,6(2-2)	0	78	$10^9$	32,4(22-52)	1,8(1-2)	0
	$10^8$	6,8(2-8)	0,6(0-1)	0		$10^8$	5,2(1-2)	0	0
	$10^7$	0,6(0-1)	0	0		$10^7$	0	0	0
61	$10^9$	42,8(32-52)	11,8(2-21)	0	79	$10^9$	27,4(21-34)	4,2(2-3)	0
	$10^8$	6,2(3-8)	0,8(1-1)	0		$10^8$	3,4(1-2)	0,6(0-1)	0
	$10^7$	1,4(0-2)	0,4(0-1)	0		$10^7$	0,2(0-0)	0	0
62	$10^9$	165,8(157-184)	11,8(2-14)	0					
	$10^8$	24,8(12-28)	1,0(1-1)	0					
	$10^7$	0,4(0-1)	0	0					

При цьому найбільшу кількість колоній після першого висіву зареєстровано у *A. baumannii* № 62, який був резистентним до аміноглікозидів, карбапенемів та фторхінолонів — 24,8 (12-28), а найменшу — у *A. baumannii* № 47, чутливого до тобраміцину (3,0(2-4)). Кількість колоній після другого висіву становила відповідно 1,0 (1-1) та 0,6 (0-1) (табл. 5.12).

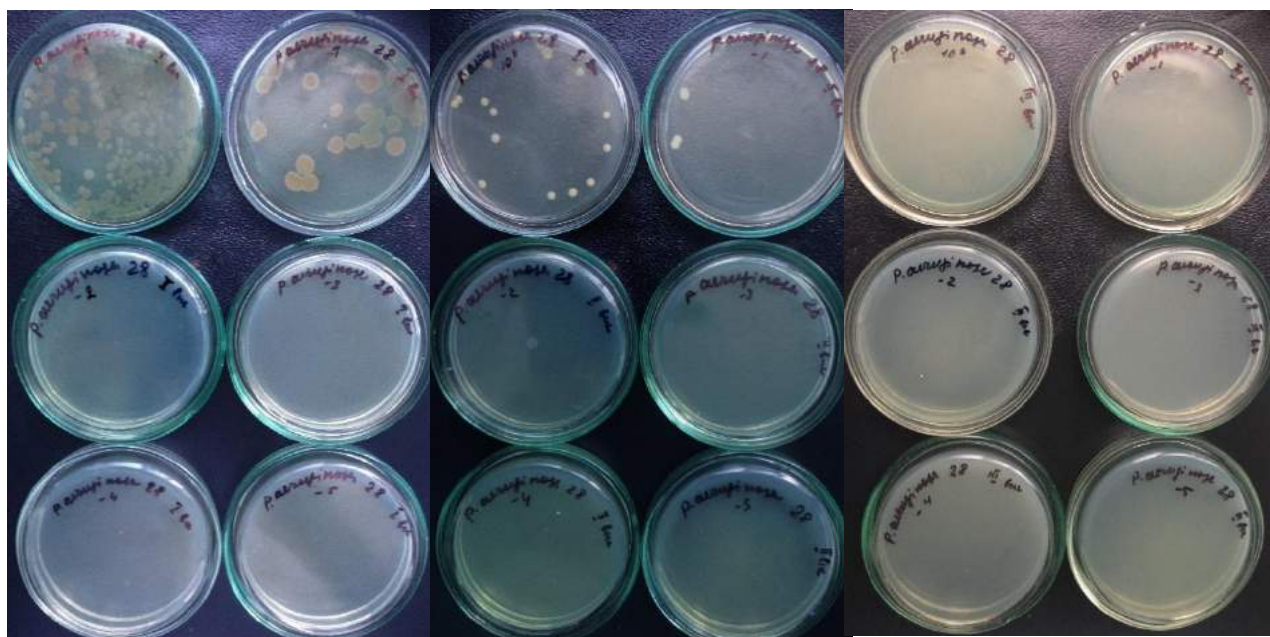
У випадку посівної дози  $10^7$  КУО/мл знезараження 5 (33,3 %) культур ацинетобактерів відбувалось впродовж 24 год, 9 (60 %) — упродовж 48 год інкубації в екстракті. Загибель ізоляту № 61 (6,7 %) зареєстровано після трьох діб витримки екстракту. Кількість колоній даного штаму, що виросла на агарі після першого та другого висівів склала відповідно 1,4 (0-2) і 0,4 (0-1), а після третього висіву зростання бактерій було відсутнє.

Виявлено, що впродовж доби екстракт ефективно знешкоджує  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$  КУО/мл: зростання колоній ацинетобактерів на агарі Мюлера-Хінтона після трьох кратного висіву з екстракту (через 24, 48, 72 год) не фіксували.

Характеризуючи швидкість загибелі культур *P. aeruginosa* в екстракті можна зробити висновок, час їх виживання в продуктах біодеградації магнієвого сплаву не залежав від чутливості даних мікроорганізмів до антибіотиків. Кількість псевдомонад в екстракті сплаву поступово зменшувалась з часом інкубації, що підтверджувалось зменшенням кількості колоній, що виростили на агарі Мюлера-Хінтона після кожного висіву (рис. 5.5).

Визначено, що під час інкубації високих доз *P. aeruginosa* в екстракті, їхня кількість упродовж трьох діб поступово зменшувалась, що підтверджувалось результатами підрахунків колоній, які виростили на агарі після висівів з екстракту. Зокрема, у дослідах із найвищим мікробним навантаженням у  $10^9$  КУО/мл *P. aeruginosa*, зростання найбільшої кількості колоній різних штамів псевдомонад на агарі коливалось від 279 (212-385) до 6,6 (2-11) після першого висіву з екстракту, після другого висіву загальна кількість колоній на агарі значно зменшувалась — 17,2 (4-28) – 0,8 (0-2), і

після третього висіву було зареєстровано лише наявність поодиноких колоній — 0,2 (0-0) – 0.



а

б

в

Рис. 5.5. Колонії *P. aeruginosa* на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву впродовж 24 год (а), 48 год. (б), 72 год (в).

Необхідно зазначити, що з п'яти мультирезистентних культур *P. aeruginosa*, які були нечутливими до п'яти груп антибактеріальних препаратів (аміноглікозиди, цефалоспорини, монобактами, карбапенеми, фторхінолони), загибель ізолятів № 86 і № 90 відбулась упродовж 72 год. Із пробірок із кількістю збудника  $10^9$  КУО/мл після першого висіву виростало відповідно 12,2 (12-15) та 7,0 (5-11) колоній, після другого — 1,0 (0-2) та 1,2 (0-2), після третього висіву зростання мікроорганізмів було відсутнє. Знезараження концентрації  $10^9$  КУО/мл штамів псевдомонад № 22, № 27, № 28 відбувалось дещо повільніше. Після першого висіву з пробірок виростало відповідно 279 (212-385); 99,6 (42-123) та 266,6 (170-308) колоній, після другого — 17,2 (4-28); 62,6 (2-112) і 25,2 (21-32) колоній, після третього — 0,2 (0-0); 1,4 (0-3) та 0,6 (0-1) колоній (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Кількість колоній *P. aeruginosa*, які вирости на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву, Me (Q25-Q75)

№ штаму	Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год.			№ штаму	Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год.		
		24	48	72			24	48	72
		Кількість колоній <i>P. aeruginosa</i> , Me (Q25-75)							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
22	10 <sup>9</sup>	279 (212-385)	17,2(4-28)	0,2(0-0)	28	10 <sup>9</sup>	266,6(170-308)	25,2(21-32)	0,6(0-1)
	10 <sup>8</sup>	7,6(2-6)	0,4(0-1)	0		10 <sup>8</sup>	15,0(3-20)	2,2(1-3)	0
	10 <sup>7</sup>	0	0	0		10 <sup>7</sup>	0,6 (0-1)	0,2(0-0)	0
26	10 <sup>9</sup>	189,8(8-325)	90,8(2-200)	0,2(0-0)	44	10 <sup>9</sup>	15,6(11-21)	0,6 (0-1)	0
	10 <sup>8</sup>	7,2(4-11)	1,4(0-2)	0		10 <sup>8</sup>	6,6(0-1)	0	0
	10 <sup>7</sup>	0,8(1-1)	0	0		10 <sup>7</sup>	0	0	0
27	10 <sup>9</sup>	99,6(42-123)	62,6(2-112)	1,4(0-3)	45	10 <sup>9</sup>	8,8 (4-12)	1,2 (1-2)	0,2(0-0)
	10 <sup>8</sup>	35,4(2-69)	11,0(0-14)	0,6(0-1)		10 <sup>8</sup>	1,6 (1-1)	0,4 (0-0)	0
	10 <sup>7</sup>	1,0(0-1)	0	0		10 <sup>7</sup>	0,6 (0-1)	0,2 (0-0)	0
75	10 <sup>9</sup>	7,2(1-9)	0,6 (0-1)	0	89	10 <sup>9</sup>	6,6(2-11)	0,8(0-2)	0
	10 <sup>8</sup>	0,8(1-1)	0	0		10 <sup>8</sup>	0,2(0-0)	0	0

Продовження табл. 5.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
75	$10^7$	0,2(0-0)	0	0	89	$10^7$	0	0	0
84	$10^9$	9,2(8-11)	0,2(0-0)	0	90	$10^9$	7,0(5-11)	1,2(0-2)	0
	$10^8$	1,0(1-1)	0	0		$10^8$	1,2(1-1)	0,2(0-0)	0
	$10^7$	0,4(0-1)	0	0		$10^7$	0	0	0
86	$10^9$	12,2(12-15)	1,0(0-2)	0	91	$10^9$	7,2(7-9)	1,0(1-1)	0
	$10^8$	1,6(1-2)	0	0		$10^8$	1,2(1-1)	0,4(0-1)	0,2(0-0)
	$10^7$	0	0	0		$10^7$	0	0	0
87	$10^9$	11,4(4-16)	1,6(0-2)	0	92	$10^9$	12,4(2-21)	1,6(1-2)	0
	$10^8$	2,4(2-2)	0,2(0-0)	0		$10^8$	1,8(1-2)	0,2(0-0)	0
	$10^7$	0	0	0		$10^7$	0	0	0
88	$10^9$	10,4(8-15)	1,8(2-2)	0					
	$10^8$	1,0(1-1)	0,2(0-0)	0					

Знезараження мікробної завісі  $10^8$  КУО/мл у більшості штамів *P. aeruginosa* також відбувалось поступово. При цьому загибель 5 (33 %) культур зареєстровано після 48-годинного термостатування екстракту та 8 (53 %) штамів — після 72 год. Лише штам № 27, який характеризувався резистентністю до всіх груп антибіотиків, та штам № 91, резистентний до карбапенемів, цефалоспоринів і фторхинолонів, зростали на агарі після трьох діб інкубації в екстракті, проте кількість бактерій значно зменшувалась з плином часу. Отже, кількість колоній на агарі після першого висіву складала відповідно 35,4 (2-69) і 1,2 (1-1), після другого — 11,0 (0-14) і 0,4 (0-1), після третього — 0,6 (0-1) і 0,2 (0-0) (табл. 5.13).

Загибель 9 (60 %) культур псевдомонад у пробірках з екстрактом, в які попередньо були додані бактерії у дозі  $10^7$  КУО/мл, відбувалась впродовж першої доби інкубації, про що свідчила відсутність росту на агарі після висіву з екстракту через перші 24 год його інкубації. При цьому 4 (27 %) ізоляти *P. aeruginosa* знезаражувались впродовж другої доби, 2 (13 %) — упродовж третьої доби інкубації. Найбільшу кількість колоній зареєстровано у штаму № 28, резистентного до антибіотиків п'яти груп, та у штаму № 45, нечутливого до аміноглікозидів, цефалоспоринів та фторхинолонів. Проте кількість колоній, що виростала на агарі після першого, другого та третього висіву була однаковою для обох штамів — 0,6 (0-1), 0,2(0-0) та 0 (табл. 5.13).

Виявлено, що впродовж доби екстракт ефективно знешкоджує  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$  КУО/мл: зростання колоній псевдомонад на агарі Мюлера-Хінтона після висіву з екстракту, інкубованого впродовж 24 год, не реєстрували. Також ріст мікроорганізмів був відсутній на агарі після другого та третього висівів із цих ємностей.

Узагальнюючи отримані результати досліджень, можна зробити висновок, що магнієвий сплав МЛ-10 володіє високою бактеріостатичною та бактерицидною активністю по відношенню до грамнегативних мікроорганізмів. Вплив продуктів біодеградації сплаву та підвищене рН середовища призводять до швидкого знешкодження клінічних штамів

неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *A. baumannii* та *P. aeruginosa*, незалежно від їх чутливості до антибактеріальних препаратів.

### **5.6 Чутливість стафілококів та ентерококів до продуктів біодеградації магнієвого сплаву**

У процесі вивчення бактерицидної активності екстракту сплаву щодо клінічних штамів стафілококів та ентерококів, виявлено, що вони володіли більшою стійкістю до дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10, ніж грамнегативні бактерії.

Знешкодження коків відбувалось досить повільно, через їхню природну можливість виживати в середовищі з підвищеним показником рН. Незважаючи на це, зі збільшенням терміну інкубації кількість коків в екстракті значно зменшувалася, що підтверджувалось зниженням кількості колоній, що вирости на агарі Мюлера-Хінтона після кожного висіву з екстракту. Через таку повільну загибель стафілококів та ентерококів в екстракті, час спостереження був збільшений до 120 год, а кількість висівів — до п'яти.

Необхідно зазначити, що у дослідах з окремими штамми стафілококів та ентерококів ( $10^9$  КУО/мл) чисельність колоній на щільному середовищі, що вирости після першого та другого висівів з екстракту, не можливо було підрахувати через майже зливне зростання. Проте зі збільшенням терміну інкубації кількість бактерій невпинно зменшувалась.

Штами стафілококів, використані в дослідженні, виявили неоднакову ступінь чутливості до продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10. Разом із цим швидкість загибелі окремих культур коків в екстракті не залежала від чутливості до антибактеріальних препаратів, а лише залежала від наявності в них природної резистентності до підвищеного рівня рН середовища (рис. 5.6–5.8).



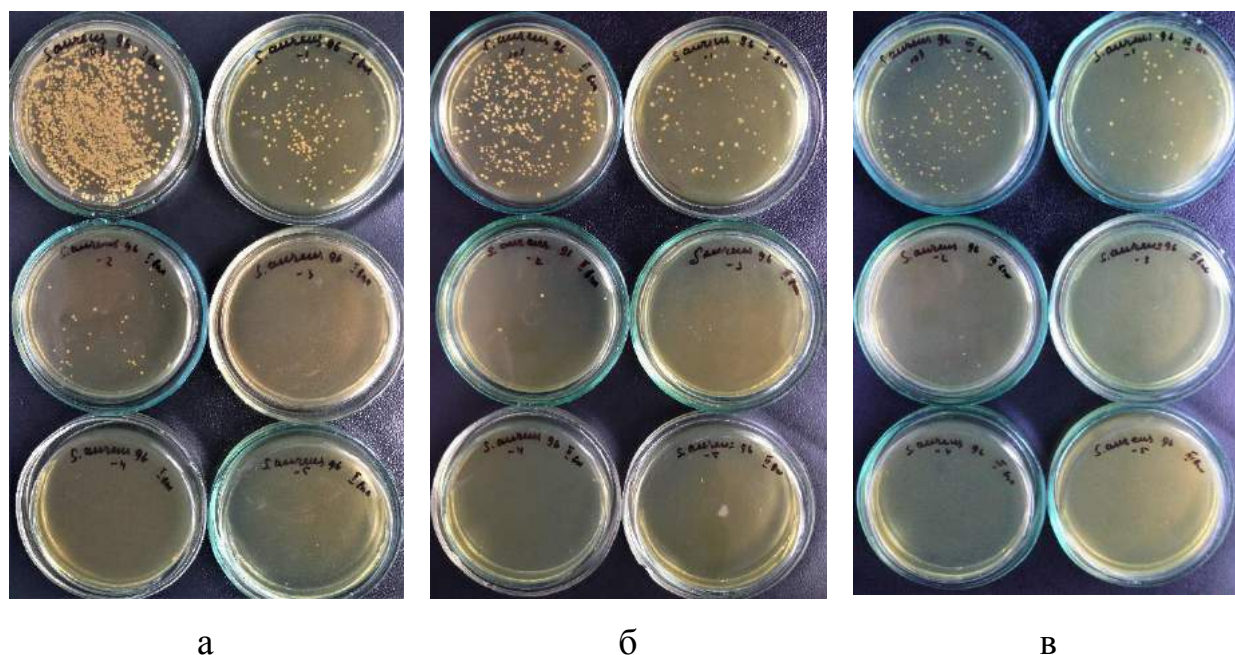
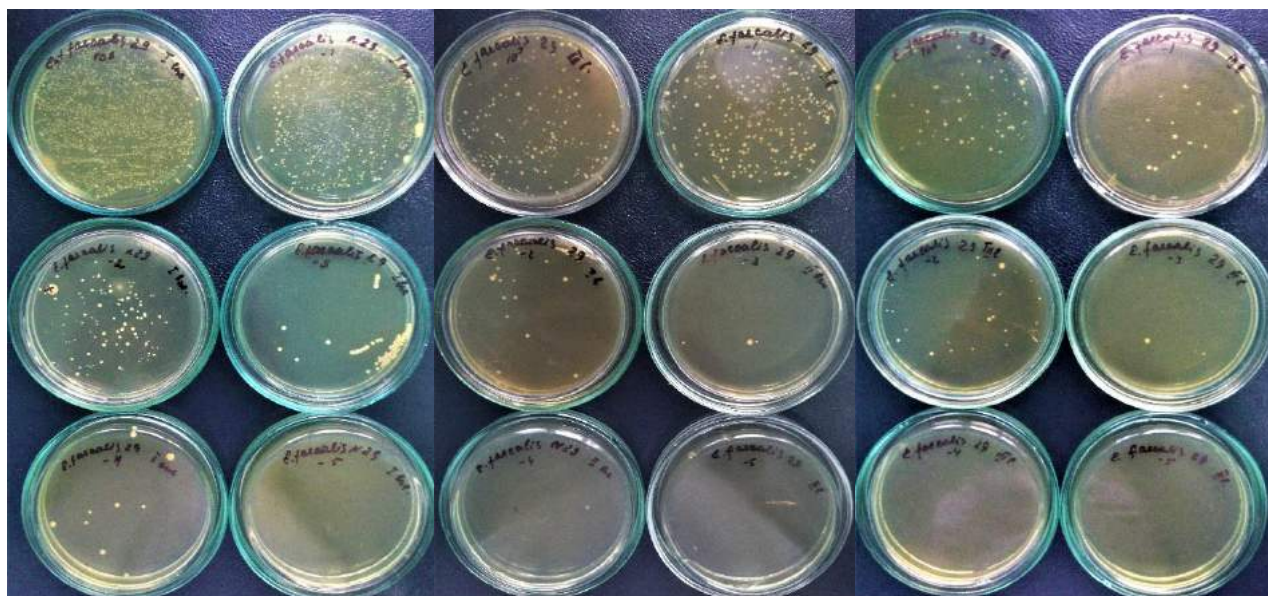


Рис. 5.6. Колонії *S. aureus* на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву впродовж 24 год (а), 48 год (б), 72 год (в).

Серед досліджених культур стафілококів два штами (*S. aureus* № 80, *S. epidermidis* № 95) виявились мало чутливими до дії екстракту, але упродовж 120-годинної інкубації бактерій в екстракті відбувалось зменшення кількості коків, що відображувалось у зменшенні кількості колоній на щільному середовищі після щодобових висівів. Зокрема, у більшості дослідів після першого висіву з пробірок, в які напередодні було додано найбільшу концентрацію бактерій ( $10^9$  КУО/мл), кількість колоній на агарі не можливо було підрахувати через їхню густину та зливне зростання. Але вже через 48 год. інкубації екстракту кількість колоній *S. aureus* № 80 становили 1195 (1150-1280), *S. epidermidis* № 95 — 1027 (925-1160), через 72 год — 726,8 (820-862) і 846(790-930) відповідно, через 96 год — 263,4 (131-315) і 340,4(290-320), через 120 год — 71,2 (44-82) і 26,4 (21-33).

Так само повільно знешкоджувався золотистий стафілокок, посівна щільність якого становила  $10^8$ ,  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^5$  КУО/мл: після 120-годинної інкубації означеної чисельності бактерій в екстракті кількість колоній на агарі зменшилась після перших висівів відповідно з 1017,6(890-1211),

400(192-562), 243,6(109-321), 46,8(33-54) до 29,4 (24-32), 4,4 (1-8), 0,6 (0-1), 0,2 (0-0) колоній після п'ятих висівів. Знезараження  $10^4$  КУО/мл відбувалось упродовж 48-72 год. Загальна кількість колоній після першого, другого та третього висівів становила 7,4 (5-9), 1(1-1) і 0,2(0-0) (табл. 5.14).



а

б

в

Рис. 5.7. Колонії ентерококів на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву впродовж 24 год (а), 48 год (б), 72 год (в).

Знешкодження  $10^8$ ,  $10^7$ ,  $10^6$  КУО/мл епідермального стафілококу також відбувалось досить повільно. Загальна кількість колоній, що зросли на агарі після перших висівів з екстракту з  $10^8$  КУО/мл (через 24 год термостатування) поступово зменшувалась з 1234 (1250-1400) до 17,4 (1-18) після 120 год інкубації. Відповідні значення у дослідях з  $10^7$  КУО/мл *S. epidermidis* дорівнювали 460,6 (365-550) і 1 (0-0), з  $10^6$  КУО/мл — 96,4 (97-106) відповідно до 0,1(0-0) колоній після п'ятого висіву. Повна загибель *S. epidermidis*  $10^5$  КУО/мл реєструвалась у різних повторах у період від 72 до 120 год, а у дослідях із  $10^4$  КУО/мл — від 48 до 120 год. Після 5 діб інкубації епідермального стафілококу ( $10^4$  та  $10^5$  КУО/мл) в екстракті зростання колоній на щільному середовищі було відсутнім.

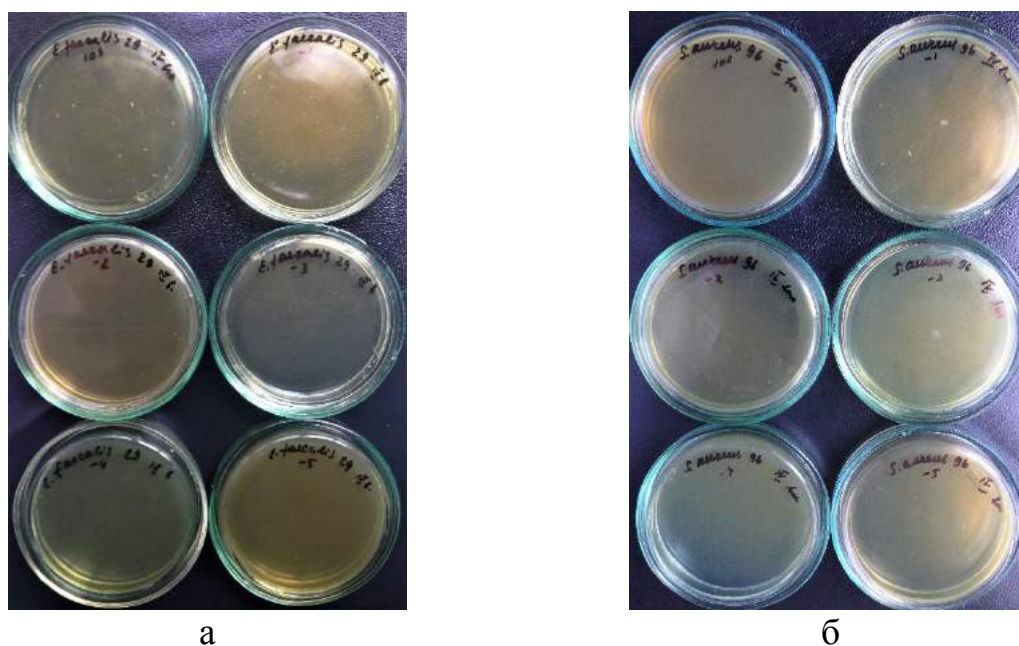


Рис. 5.8. Інкубація 96 годин (четвертий висів). Наявність поодиноких колоній *E. faecalis* на чашці з висівом з пробірок, які вміщували  $10^9$  КУО/мл (а), та відсутність зростання колоній *S. aureus* на агарі Мюлера-Хінтона (б).

Незважаючи на помірну резистентність вищезначених штамів стафілококів до дії екстракту, можна впевнено зазначити, що продукти біодеградації досліджуваного магнієвого сплаву та підвищене рН середовища обумовлюють як бактеріостатичний, так і бактерицидний ефект. Наш висновок підтверджує той факт, що інші 5 штамів золотистих стафілококів виявились високочутливими до дії продуктів біодеградації сплаву. Як свідчать дані таблиці, зростання *S. aureus* (№№ 81, 82, 94, 96, 97) на агарі Мюлера-Хінтона після четвертого висіву реєструвалось лише в поодиноких випадках, а після п'ятого висіву (120 год інкубації) було повністю відсутнє. Також знезараження мінімальної концентрації ( $10^4$  КУО/мл) всіх штамів відбувалось протягом 24 годин. Найбільш чутливим серед досліджуваних ізолятів був *S. aureus* № 97, колонії якого не висівались на агарі вже після 72-годинної інкубації екстракту. Максимальна кількість бактерій ( $10^9$ ) гинула в екстракті протягом 72 год: колонії на щільному середовищі після першого висіву зростали у загальній кількості 21,4 (14-28), після другого – 4,4 (2-7), а після третього висіву стафілококи не зростали у всіх повторях взагалі.

Таблиця 5.14

Кількість колоній стафілококів, які вирости на агарі Мюлера-Хінтона після висіву з екстракту магнієвого сплаву, Me (Q25-Q75)

Штам		Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год.				
			24	48	72	96	120
назва	№	Кількість колоній стафілококів (Me (Q25-Q75))					
1	2	3	4	5	6	7	8
S.aureus	80	10 <sup>9</sup>	X	1195 (1150-1280)	726,8 (820-862)	263,4 (131-315)	71,2 (44-82)
		10 <sup>8</sup>	1017,6(890-1211)	824(750-890)	446 (320-600)	155 (108-200)	29,4 (24-32)
		10 <sup>7</sup>	400(192-562)	275,6 (110-386)	176 (59-212)	67,8 (50-85)	4,4 (1-8)
		10 <sup>6</sup>	243,6(109-321)	105 (65-112)	31,2 (9-48)	5,4 (2-11)	0,6 (0-1)
		10 <sup>5</sup>	46,8(33-54)	28,8 (12-50)	10 (0-3)	2 (0-2)	0,2 (0-0)
		10 <sup>4</sup>	7,4 (5-9)	1(1-1)	0,2 (0-0)	0	0
	81	10 <sup>9</sup>	324,6(249-421)	80,4 (15-122)	9,2 (2-15)	0,6 (0-1)	0
		10 <sup>8</sup>	48,2(28-54)	21 (12-25)	1,4 (0-2)	0	0
		10 <sup>7</sup>	16(15-21)	2 (1-4)	0	0	0
		10 <sup>6</sup>	3,2(1-5)	1,2 (0-0)	0,2 (0-0)	0	0
		10 <sup>5</sup>	0,2(0-0)	0	0	0	0
		10 <sup>4</sup>	0	0	0	0	0

Продовження табл. 5.14

1	2	3	4	5	6	7	8
S.aureus	82	10 <sup>9</sup>	23,6 (12-36)	4,4 (2-5)	0,6 (0-1)	0	0
		10 <sup>8</sup>	5,4 (2-8)	1 (0-1)	0,4 (0-0)	0	0
		10 <sup>7</sup>	0,8 (1-1)	0,4 (0-1)	0	0	0
		10 <sup>6</sup>	0	0	0	0	0
		10 <sup>5</sup>	0	0	0	0	0
	94	10 <sup>9</sup>	233,2 (192-262)	70 (22-88)	24 (3-12)	3 (0-0)	0
		10 <sup>8</sup>	41 (12-52)	16,8 (2-18)	1,2 (0-1)	0	0
		10 <sup>7</sup>	4,6 (1-8)	0,4 (0-0)	0	0	0
		10 <sup>6</sup>	1,8 (1-2)	0	0	0	0
		10 <sup>5</sup>	0,2 (0-0)	0	0	0	0
		10 <sup>4</sup>	0	0	0	0	0
	96	10 <sup>9</sup>	1306 (1250-1360)	512,2 (420-620)	186,4 (172-212)	16,4 (12-21)	0
		10 <sup>8</sup>	371,6 (325-480)	109 (85-125)	27 (12-41)	1,4 (0-1)	0
		10 <sup>7</sup>	90,2 (86-112)	19,6 (16-29)	4,2 (2-5)	0,4 (0-1)	0
		10 <sup>6</sup>	16,2 (8-21)	1,8 (0-2)	0,2 (0-0)	0	0
		10 <sup>5</sup>	0,9 (0-1)	0,2 (0-0)	0	0	0
		10 <sup>4</sup>	0	0	0	0	0

Продовження табл. 5.14

1	2	3	4	5	6	7	8
S.aureus	97	10 <sup>9</sup>	21,4 (14-28)	4,4 (2-7)	0	0	0
		10 <sup>8</sup>	17,8 (2-20)	1 (0-2)	0	0	0
		10 <sup>7</sup>	1,4 (0-2)	0,6 (0-1)	0	0	0
		10 <sup>6</sup>	1 (1-1)	0	0	0	0
		10 <sup>5</sup>	0	0	0	0	0
S.epidermidis	95	10 <sup>9</sup>	X	1027(925-1160)	846(790-930)	340,4(290-320)	26,4 (21-33)
		10 <sup>8</sup>	1234 (1250-1400)	705,2 (626-830)	275 (121-320)	87(20-118)	17,4 (1-18)
		10 <sup>7</sup>	460,6 (365-550)	182,4 (140-242)	27,4 (7-48)	2,8 (0-2)	1 (0-0)
		10 <sup>6</sup>	96,4 (97-106)	38,6 (3-64)	16,2 (1-28)	0,8 (0-1)	0,1 (0-0)
		10 <sup>5</sup>	70,2 (28-98)	18,2 (2-29)	3,4 (0-3)	0,4 (0-1)	0
		10 <sup>4</sup>	3 (1-4)	1 (0-1)	0,4 (0-0)	0,2 (0-0)	0
S.haemolyticus	98	10 <sup>9</sup>	13,2 (7-18)	2,2 (2-2)	0,2 (0-0)	0,2 (0-0)	0
		10 <sup>8</sup>	4,6 (4-5)	1,4 (0-2)	0	0,2 (0-0)	0
		10 <sup>7</sup>	0,8 (0-1)	0	0	0	0
		10 <sup>6</sup>	0,2 (0-0)	0	0	0	0
		10 <sup>5</sup>	0	0	0	0	0
		10 <sup>4</sup>	0	0	0	0	0

Пояснення: «X» – підрахунок колоній неможливий.

Також, швидко відбувалось знезараження  $10^8$  КУО/мл (перший висів 17,8(2-20) колоній, другий — 1(0-2)) та  $10^7$  КУО/мл (перший висів 1,4(0-2) колоній, другий — 0,6 (0-1)). Такі мінімальні концентрації даного штаму як  $10^5$  і  $10^4$  КУО/мл знешкоджувалась протягом 24 год., а  $10^6$  КУО/мл впродовж 48 год. (колонії стафілококу виростили на агарі лише після першого висіву — 1 (1-1)).

Культура гемолітичного стафілококу (*S. haemolyticus*) також виявилась високочутливою до дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву. Так, мінімальні концентрації гемолітичного стафілококу ( $10^4$ ,  $10^5$  КУО/мл) в екстракті знешкоджувались протягом 24 год. Повне знезараження бактерій у кількості  $10^7$ ,  $10^6$  КУО/мл тривало у різних повторях від 24 до 48 год. І якщо після першого висіву загальна кількість колоній на агарі склала 0,8 (0-1) у дослідах з  $10^7$  КУО/мл і 0,2 (0-0) з  $10^6$  КУО/мл, то після другого висіву з даних ємкостей зростання гемолітичного стафілокока було відсутнє у п'яти повторях. Також швидко відбувалась загибель коків у пробірках, в які напередодні додали максимальну кількість *S. haemolyticus*. У дослідженнях з  $10^9$  КУО/мл після першого висіву виростило у загальній кількості 13,2 (7-18) колоній, після п'ятого – 0,2 (0-0), а в експериментах з  $10^8$  КУО/мл відповідно 4,6 (4-5) та 0,2 (0-0). Повне знешкодження даної кількості *S. haemolyticus* відбувалось у різних повторях впродовж 76-120 год.

Штами *Enterococcus faecalis*, як і штами стафілококів, проявили помірну резистентність до дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10. Знешкодження ентерококів відбувалось досить повільно, але незважаючи на це, з кожним висівом кількість колоній ентерококів на агарі Мюлера-Хінтона зменшувалась, що пов'язано із загибеллю клітин в екстракті впродовж певного часу інкубації.

Серед досліджених культур *E. faecalis* три штами виявились мало чутливими до дії продуктів біодеградації, але впродовж 120 год інкубації бактерій в екстракті з продуктів біодеградації магнієвого сплаву, відбувалось поступове зменшення кількості ентерококів. Так, у дослідах зі штамами

*E. faecalis* №№ 29, 49, 102 у більшості випадків після першого висіву з пробірок із концентрацією бактерій  $10^9$  КУО/мл, не можливо було підрахувати колонії на агарі через їхню значну кількість та зливне зростання (табл. 5.15). Але вже після третього висіву (72 год інкубації екстракту) чисельність колоній резистентних ентерококів значно зменшувалась і в результаті, після 120-годинної інкубації розчину, на щільному середовищі виросло у загальній кількості 20,4 (0-32) (№ 29), 9,8 (0-15) (№ 49), 56,8 (34-82) (№ 102) колоній фекальних ентерококів.

Детальніший аналіз отриманих даних показав, що найбільшою резистентністю до продуктів біодеградації магнієвого сплаву володів штам *E. faecalis* № 102, який був не чутливим до пеніцилінів, аміноглікозидів, глікопептидів, і фторхінолонів (табл. 5.15). Знешкодження мікроорганізмів, посівна доза яких становила  $10^8$ ,  $10^7$ ,  $10^6$  і  $10^5$  КУО/мл, відбувалось також повільно: загальна кількість колоній після перших висівів з даних ємкостей складала відповідно 1186 (1100-1250), 791,8 (715-850), 269,8 (220-308) і 44,4 (35-52); після других — 688,8 (650-720), 499,4 (320-720), 150,2 (126-178) і 16,4 (14-16); після третіх — 261,8 (220-315), 149,2 (82-208), 40,4 (15-64) і 5,8 (2-8); після четвертих — 105,4 (81-95), 51,4 (37-65), 8,2 (0-14) і 2,6 (0-5); після п'ятих — 28,6 (28-31), 16,8 (11-22), 7,4 (0-16) і 2,6 (0-1). Лише *E. faecalis* № 102 у посівній дозі  $10^4$  КУО/мл знешкоджувався протягом 48 год і, таким чином, зростання колоній на агарі реєстрували лише після перших висівів (загальна кількість колоній дорівнювала 3 (1-3)). Найбільш чутливим виявився штам *E. faecalis* № 99, в якого попередньо була визначена резистентність пеніцилінів, аміноглікозидів і глікопептидів: загибель бактерій за посівної дози  $10^9$  КУО/мл в екстракті продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 відбувалась упродовж 96-120 год, через що загальна кількість колоній із кожним висівом стрімко зменшувалась: від 166,6 (154-182) після перших висівів до 45,2 (35-58) – після других, 8 (7-9) – після третіх і до 0,2(0-0) – після четвертих, а після п'ятих висівів у всіх повторах дослідження зростання колоній не зареєстровано.



Таблиця 5.15

Кількість колоній ентерококів, які вирости на агарі Мюлера-Хінтона після висіву з екстракту магнієвого сплаву, Me (Q25-Q75)

№ штаму	Посівна доза, КУО/мл	Час інкубації, год.				
		24	48	72	96	120
		Кількість колоній Enterococcus faecalis (Me (Q25-Q75))				
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
29	10 <sup>9</sup>	X	838,4 (465-1180)	486,8 (96-850)	124,4 (12-128)	20,4 (0-32)
	10 <sup>8</sup>	1147,4 (982-1340)	525 (125-560)	326,4 (18-360)	122,8 (11-218)	11 (0-15)
	10 <sup>7</sup>	542 (154-742)	229,2 (32-220)	164 (28-281)	66, 6 (12-115)	13,4 (0-22)
	10 <sup>6</sup>	167, 4 (84-253)	41 (21-51)	20,4 (3-20)	8, 4 (0-12)	2,4 (0-1)
	10 <sup>5</sup>	28 (5-26)	26,8 (1-30)	14,2 (0-15)	7,4 (0-12)	0,4 (0-1)
	10 <sup>4</sup>	8,4 (1-14)	4,8 (0-11)	0,8 (0-1)	0	0
49	10 <sup>9</sup>	X	X	209,2 (68-420)	40,6 (21-54)	9,8 (0-15)
	10 <sup>8</sup>	983,8 (924-955)	520,2 (320-710)	121 (22-215)	20 (1-32)	2,8 (0-2)
	10 <sup>7</sup>	456,6 (222-700)	147,8 (14-214)	49,6 (2-112)	12,4 (0-20)	1 (0-1)
	10 <sup>6</sup>	267,6 (205-300)	35,6 (12-26)	16,2 (0-4)	2,6 (0-0)	0
	10 <sup>5</sup>	167 (20-25)	5,4 (1-2)	0,4 (0-1)	0	0
	10 <sup>4</sup>	2 (1-3)	0	0	0	0

Продовження табл. 5.15

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
99	10 <sup>9</sup>	166,6 (154-182)	45,2 (35-58)	8 (7-9)	0,2 (0-0)	0
	10 <sup>8</sup>	55,4 (34-75)	10,2 ( 3-14)	2,6 (2-3)	0	0
	10 <sup>7</sup>	48,4 (22-72)	6,2 (2-5)	0,6 (0-1)	0	0
	10 <sup>6</sup>	27,2 (14-41)	2,6 (0-3)	0	0	0
	10 <sup>5</sup>	4,4 (2-6)	0	0	0	0
	10 <sup>4</sup>	1,2 (0-1)	0	0	0	0
102	10 <sup>9</sup>	X	X	637,6 (350-720)	342,6 (148-290)	56,8 (34-82)
	10 <sup>8</sup>	1186 (1100-1250)	688,8 (650-720)	261,8 (220-315)	105,4 (81-95)	28,6 (28-31)
	10 <sup>7</sup>	791,8 (715-850)	499,4 (320-720)	149,2 (82-208)	51,4 (37-65)	16,8 (11-22)
	10 <sup>6</sup>	269,8 (220-308)	150,2 (126-178)	40,4 (15-64)	8,2 (0-14)	7,4 (0-16)
	10 <sup>5</sup>	44,4 (35-52)	16,4 (14-16)	5,8 (2-8)	2,6 (0-5)	2,6 (0-1)
	10 <sup>4</sup>	3 (1-3)	0	0	0	0

Примітка: «X» – підрахунок колоній неможливий.

Також дуже швидко знешкоджувались мікроорганізми в концентрації  $10^8$  і  $10^7$  КУО/мл. Загибель бактерій у кількості  $10^8$  КУО/мл зафіксована протягом 96 год і після кожного висіву спостерігали ріст бактерій на агарі (загальна кількість колоній склала 55,4 (34-75), 10,2 (3-14) і 2,6 (2-3)). Водночас, із пробірок із посівною дозою  $10^7$  КУО/мл висівалось 48,4 (22-72), 6,2 (2-5) і 0,6 (0-1). Необхідно зазначити, що у трьох повторях із третього висіву колонії ентерококів не виростили. За посівної дози  $10^6$  КУО/мл мікроорганізми знешкоджувались за 48-96 год: після доби інкубації екстракту на середовищі виросло 27,2 (14-41), а після другої — зростання колоній ентерокока виявлено лише у трьох повторях, у результаті чого загальний показник склав 2,6 (0-3) (табл. 5.15).

Аналізуючи отримані результати досліджень із вивчення життєздатності грампозитивних коків, а саме стафілококів та ентерококів, в екстракті магнієвого сплаву МЛ-10, можна зробити висновок, що продукти біодеградації цього сплаву володіють високою бактеріостатичною та бактерицидною активністю по відношенню до цих мікроорганізмів. Не зважаючи на той факт, що деякі штами стафілококів та ентерококів характеризувалися здатністю довгостроково виживати в умовах підвищеної рН, значна бактеріостатична дія продуктів біодеградації не дозволяла бактеріям розмножуватись в екстракті. Затримка розмноження стафілококів та ентерококів та несприятливі умови існування в решті решт приводили к невинній загибелі даних штамів мікроорганізмів.

## 5.7 Резюме

Магнієвий сплав МС-10 у рідкому середовищі володіє високою бактерицидною активністю завдяки утворенню продуктів біодеградації металу в результаті електрохімічної реакції та зрушенню рН середовища в лужну сторону – з 7,4 до 9,6. Експериментальні дослідження показали, що як грамнегативні, так і грампозитивні мікроорганізми є високочутливими до

продуктів біодеградації сплаву:

– грамнегативні мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* не володіли стійкістю до дії екстракту магнієвого сплаву МС-10, що підтверджується припиненням зростання протягом 3 діб тест-штаму *E.coli* ATCC 25922 та мультирезистентних клінічних штамів ентеробактерій, виділених від хворих що знаходились на лікуванні у відділеннях хірургічного профілю або у відділенні інтенсивної терапії (*K.pneumoniae*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *E.agglomerans*, *E.sakazakii*, *P.mirabilis*);

– упродовж 72 год відбувалось ефективне знешкодження неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів, а саме: музейного тест-штаму *P.aeruginosa* ATCC 27853 та резистентних до багатьох груп антибактеріальних препаратів клінічних штамів *A.baumannii* і *P.aeruginosa*;

– грампозитивні кокові мікроорганізми (музейний тест штам *S.aureus* ATCC 25922 та відомі грампозитивні збудники внутрішньолікарняних хірургічних інфекцій – *S.aureus*, *S.haemolyticus*, *S.epidermidis*, *E.faecalis*) виявились не стійкими до дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву – час їх виживання в присутності продуктів деградації сплаву МС-10 коливався від 72 год до 120 год і не залежав від їхньої чутливості до антибіотиків.

#### **За матеріалами розділу опубліковано:**

[99] **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Полищук, Н. Н., Камышний, А. М., & Головаха, М. Л. (2018). Антибактериальные свойства модифицированного магниевого сплава in vitro. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 47–52. <https://doi.org/10.15674/0030-59872018147-52>

[100] **Чорний, В. М.** (2019). Антибактеріальні властивості модифікованого магнієвого сплаву по відношенню до клінічних штамів неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів in vitro. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 60–63. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019360-63>

[103] **Чорний, В. М.,** Поліщук, Н. М., & Кирик, Д. Л. (2020). Чутливість резистентних до антибіотиків клінічних штамів стафілококів і ентерококів до продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 68–74. <https://doi.org/10.15674/0030-59872020268-74>

[134] **Chornyi, V. M.** (2020). Antibacterial properties of a modified magnesium alloy in vitro with clinical strains of non-fermentative gram-negative microorganisms. *Запорожский медицинский журнал*, 1, 103–106. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194637>

[135] **Chornyi, V. M.,** Polishchuck, N. M., Kamyshnyi, O. M., & Holovakha, M. L. (2018). Результати вивчення in vitro антибактеріальної активності модифікованого магнієвого сплаву щодо тест-штамів E. coli та P. aeruginosa. *Патологія*, (3), 337–340. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151854>

## РОЗДІЛ 6

### КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 6.1 Імпланти для остеосинтезу зі сплаву МС-10 на основі магнію

На підставі проведених досліджень було встановлено можливість використання розробленого сплаву на основі магнію для імплантації в живий організм.

Виходячи з даних щодо строків біодеградації сплаву, були розроблені імпланти, на які отримано патенти на корисну модель:

- малеолярний гвинт;
- анкерний гвинт;
- інтерферентний самокомпресуючий гвинт.

Для клінічної апробації нами вибрано малеолярний гвинт для остеосинтезу перелому внутрішньої кісточки.

Недоліком металоостеосинтезу переломів є те, що після зрощення кісток необхідно проводити повторне хірургічне втручання та видалення металевого імплантата. Після гвинтів залишається порожнина в кістці. У деяких випадках після цього можуть виникати кісткові кисти, зменшуватися мінеральна щільність кісткової тканини, що негативно впливатиме на опороспроможність та функцію кінцівки.

Проведене удосконалення малеолярного гвинта шляхом виготовлення його з біодеградуючого матеріалу та зміни форми елементів гвинта, що забезпечить можливість уникнути виконання повторних операцій із видалення імплантата, дасть змогу проводити остеосинтез малих за розмірами відламків кісток, забезпечити підвищення ефективності лікування та уникнути ускладнень.

Гвинт у вигляді циліндричного стрижня з різьбою в дистальній частині та головки виготовлений із біорезорбційного ливарного сплаву на основі магнію для остеосинтезу (МС-10). При цьому стрижень гвинта має різьбу на дві третини дистальної частини, головка має різницю у діаметрі зі стрижнем

не більше 1 мм та конічну конфігурацію (див. Розділ 2, рис. 2.10).

Під час проведення остеосинтезу зі застосуванням гвинтів зі сплаву магнію проліферативна активність клітин, що беруть участь у формуванні кісткової тканини, не порушується. Механічна міцність гвинта відповідає механічній міцності кістки. Присутність Mg у сплаві, з якого виготовлено гвинт, покращує адгезію імплантата з клітинами кістки та не затримує їхній розвиток.

Різьба саме на дві третини дистальної частини дозволяє здійснювати компресію малих фрагментів кісток за рахунок збільшення площі гвинтової компресії.

Запропоновані розміри головки гвинта та її конічна форма дає змогу занурювати її у кісткову тканину майже повністю, тобто контакт гвинта з м'якими тканинами зменшений. Це забезпечує зменшення корозійної дії електролітного середовища організму на гвинт і витримування необхідного терміну перебування гвинта в кістці.

Таким чином, використання запропонованого малеольярного гвинта дає змогу здійснювати лікування в один етап без повторного хірургічного втручання, забезпечує можливість фіксації навіть мілких фрагментів кісток, дає змогу уникнути ускладнень лікування, і, відповідно, підвищити його ефективність.

Враховуючи властивості матеріалу, з якого виготовлено гвинт, та його конструктивні характеристики, використання його має особливості.

Після виконання відкритої репозиції та провізорної фіксації відламка внутрішньої кісточки спицею свердлом діаметром 2,5 мм розсвердлювали канал через відламки. Зеньковкою формували ложе для головки гвинта. Мітчиком готували різьбу в каналі. Гвинт за допомогою викрутки вкручували в канал і додатковим зусиллям створювали компресію між відламками, що синтезуються. Пацієнта спостерігали протягом 3-9 місяців і контролювали консолідацію перелому. За цей період відбувалась резорбція гвинта.

## **6.2 Результати клінічного випробування остеосинтезу внутрішньої кісточки біорезорбційними імплантатами на основі розробленого магнієвого сплаву**

Для клінічної оцінки результатів лікування використано характеристику больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ).

Основну групу склали 15 хворих, яким виконано остеосинтез внутрішньої кісточки малеолярним гвинтом 3,5 м зі сплаву МС-10. Групу спостереження склали 14 пацієнтів, остеосинтез внутрішньої кісточки котрим провели титановим гвинтом. Демографічні дані, строки після травми та види переломів наведено в розділі 2.

Статистичний аналіз показав, що обидві групи за основними показниками відповідають одна одній, та можуть бути використані для аналізу.

Клінічні спостереження за пацієнтами обох груп показали, що в післяопераційному періоді у всіх рана загоїлася первинним натягом, шви зняті на 14-ту добу.

Не було ані порушень поверхневого загоєння ран, ані випадків поверхневої або глибокої інфекції.

У період з 1-го по 8-й тиждень у всіх пацієнтів на рентгенологічному дослідженні зафіксовані ознаки невеликої емфіземи в м'яких тканинах і спонгіозної тканини дистального метаепіфіза великогомілкової кістки (рис. 6.1), яку можна було пальпувати на 3-4-у добу. Вона не супроводжувалася болем чи іншими запальними реакціями та не вплинула на процес загоєння післяопераційних ран (виходячи з даних літератури і хімічного складу імплантата з нього виділяється газ — водень).

Дозоване навантаження на кінцівку пацієнтам рекомендували з 6-го тижня після операції, ходьбу з тростиною — з 8-го, а без додаткової опори вони почали ходити через 10 тижнів після операції (табл. 6.1).





Рис. 6.1. Ефізема в кістковій тканині навколо гвинта зі сплаву на основі магнію.

Таблиця 6.1

Динаміка відновлення опори та руху кінцівки в пацієнтів групи дослідження

Показник	Група пацієнтів		U-критерій Манн-Уїтні (p)
	Дослідження (n=15)	Порівняння (n=15)	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Дозоване навантаження 10-15 % маси тіла У середньому (тиждень після операції, Me [QL; QH])	4 тижні — 12 6 тижнів — 3 4,0 [4,0; 4,0]	4 тижні — 8 6 тижнів — 7 4,0 [4,0; 6,0]	p > 0,05
Дозоване навантаження 15-20% маси тіла У середньому (тиждень після операції, Me [QL; QH])	4 тижні — 0 6 тижнів — 9 8 тижнів — 6 6,0 [6,0; 8,0]	4 тижні — 0 6 тижнів — 9 8 тижнів — 6 6,0 [6,0; 8,0]	p > 0,05

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4
Ходьба з тростиною  У середньому (тиждень після операції, Me [QL; QH])	6 тижнів — 0 8 тижнів — 10 10 тижнів — 5 8,0 [8,0; 10,0]	6 тижнів — 0 8 тижнів — 9 10 тижнів — 6 8,0 [8,0; 10,0]	p > 0,05
Ходьба без додаткової опори  У середньому (тиждень після операції, Me [QL; QH])	8 тижнів — 0 10 тижнів — 11 12 тижнів — 4 10,0 [10,0; 2,0]	8 тижнів — 0 10 тижнів — 10 12 тижнів — 5 10,0 [10,0; 12,0]	p > 0,05
Питома вага відновлення повного обсягу рухів в надп'ятковому суглобі (%)	80 % (12 пацієнтів із 15-ти)	80 % (12 пацієнтів із 15-ти)	
Середній термін відновлення обсягу рухів у пацієнтів, які його відновили в повному обсязі (тиждень після операції, Me [QL; QH])	6,0 [6,0; 6,0]	6,0 [6,0; 6,0]	p > 0,05

Динаміка показників загального аналізу крові свідчить про звичайний перебіг післяопераційного періоду (табл. 6.2).

Динаміка змін ШОЕ і СРБ виявилася типовою для післяопераційного періоду в разі виконання остеосинтезу та інших операцій в ділянці суглобів. Зокрема, у групі дослідження передопераційний рівень ШОЕ становив  $(11,83 \pm 1,16)$  мм/год і статистично значуще не відрізнявся від показника в групі порівняння —  $(8,96 \pm 0,96)$  мм/год ( $p = 0,146$ ). Через 12 діб після операції показник ШОЕ збільшувався в обох групах —  $(26,38 \pm 2,08)$  і  $(25,08 \pm 1,61)$  мм/год відповідно, проте без статистично значущої різниці між

групами ( $p = 0,188$ ). Із плином часу величини ШОЕ зменшувалися і в групі дослідження, і в групі порівняння: через 6 тижнів після операції — ( $16,07 \pm 2,11$ ) і ( $19,2 \pm 3,39$ ) мм/год відповідно ( $p = 0,128$ ); через 12 тижнів — ( $14,15 \pm 2,11$ ) і ( $15,21 \pm 2,93$ ) мм/год ( $p = 0,112$ ).

Таблиця 6.2

Динаміка показників аналізу крові у пацієнтів групи дослідження

Група пацієнтів	Термін спостереження			
	до операції	12 діб	6 тижнів	12 тижнів
Еритроцити ( $10^{12}/л$ )				
Дослідження	$4,32 \pm 0,06$	$4,05 \pm 0,06$	$3,91 \pm 0,09$	$4,12 \pm 0,06$
Порівняння	$4,29 \pm 0,05$	$4,02 \pm 0,05$	$3,94 \pm 0,08$	$4,19 \pm 0,05$
U-критерій	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Манн-Уїтні (p)	0,0593	0,0509	0,04277	0,07243
Гемоглобін (г/л)				
Дослідження	$136,28 \pm 2,14$	$126,11 \pm 2,19$	$120,38 \pm 2,32$	$126,28 \pm 2,14$
Порівняння	$137,24 \pm 2,14$	$119,96 \pm 2,28$	$112,36 \pm 2,86$	$127,24 \pm 2,14$
U-критерій	$p = 0,658226$	$p = 0,152380$	$p = 0,057491$	$p = 0,1962380$
Манн-Уїтні (p)				
Лейкоцити( $10^9/л$ )				
Дослідження	$8,4 \pm 1,24$	$8,2 \pm 2,76$	$7,3 \pm 2,43$	$6,9 \pm 1,89$
Порівняння	$7,9 \pm 1,22$	$7,3 \pm 1,99$	$8,1 \pm 3,01$	$7,6 \pm 2,01$
U-критерій	$p = 0,658226$	$p=0,152380$	$p = 0,057491$	$p = 0,1962380$
Манн-Уїтні (p)				

Рівень СРБ до операції статистично значуще не відрізнявся в групах дослідження та порівняння й становив ( $10,48 \pm 1,67$ ) і ( $7,56 \pm 1,06$ ) мг/л відповідно ( $p = 0,156$ ). Через 12 діб після операції рівень СРБ значуще ( $p < 0,01$ ) підвищився, проте не відрізнявся між групами — ( $43,52 \pm 15,83$ ) і

(37,08 ± 13,14) мг/л відповідно (p = 0,134). Із плином часу показник СРБ поступово знижувався та дорівнював через 6 тижнів після операції (13,76 ± 7,73) і (14,41 ± 5,61) мг/мл відповідно (p = 0,126), а через 12 тижнів досягав передопераційного рівня — (7,02 ± 4,37) і (8,42 ± 4,16) мг/мл відповідно (p = 0,112).

Показники функції печінки (табл. 6.3) також коливалися в межах нормальних значень без відмінностей між групою дослідження та групою порівняння.

Таблиця 6.3

## Динаміка змін рівня АЛТ і АСТ

Група пацієнтів	Термін спостереження			
	до операції	12 діб	6 тижнів	12 тижнів
	АЛТ (Ед/л)			
Дослідження	21,1 ± 8,3	18,8 ± 3,4	17,9 ± 4,3	19,1 ± 8,5
Порівняння	24,0 ± 7,1	26,2 ± 5,6	20,7 ± 2,9	22,5 ± 7,1
U-критерій Манн-Уїтні (p)	p = 0,0431	p = 0,0924	p = 0,0854	p = 0,376
	АСТ (Ед/л)			
Дослідження	28,2 ± 5,3	23,3 ± 8,4	24,6 ± 7,3	28,4 ± 5,9
Порівняння	37,3 ± 4,1	25,6 ± 6,5	32,4 ± 2,1	30,5 ± 4,3
U-критерій Манн-Уїтні (p)	p = 0,0431	p = 0,0924	p = 0,0854	p = 0,376

Рівень креатиніну в сироватці крові, за яким визначають функцію нирок, не змінювався по термінам спостереження (до операції, 12 діб. 6 і 12 тижнів після неї) у пацієнтів обох груп, статистично значуще не відрізнявся між ними і був у межах референтних значень.

Показники коагулограми (табл. 6.4) відображають звичайну динаміку для пацієнтів на терапії антикоагулянтами.

Усі пацієнти повністю відновили функцію кінцівки. Тобто протокол відновлення опори та руху не відрізнявся від типових рекомендацій для пацієнтів із переломом кісточок гомілки. Навантаження дозували з

використанням милиць і контролювали за допомогою підлогових ваг.

Таблиця 6.4

## Динаміка показників коагулограми

Група пацієнтів	Термін спостереження			
	до операції	12 діб	6 тижнів	12 тижнів
	АЧТЧ (сек)			
Дослідження	27,2 ± 3,3	28,4 ± 3,8	29,1 ± 3,7	28,5 ± 3,9
Порівняння	29,6 ± 3,1	27,6 ± 4,2	32,7 ± 3,4	27,4 ± 2,3
U-критерій Манн-Уїтні (p)	p = 0,0321	p = 0,0457	p = 0,0382	p = 0,731
	ПТІ (%)			
Дослідження	92,2 ± 9,3	90,4 ± 16,4	94,1 ± 14,1	98,5 ± 9,5
Порівняння	87,6 ± 8,1	93,6 ± 11,5	98,7 ± 12,7	92,4 ± 11,3
U-критерій Манн-Уїтні (p)	p = 0,0834	p = 0,0883	p = 0,0842	p = 0,0845

Таким чином, за результатами оцінювання клінічного та біохімічного аналізу крові встановлено, що динаміка показників загального аналізу крові свідчить про звичайний перебіг післяопераційного періоду. Динаміка змін ШОЕ і СРБ типова для післяопераційного періоду після остеосинтезу та інших операціях в області суглобів. Динаміка змін показників АЛТ, АСЛ, креатиніну, АЧТЧ і ПТІ свідчить про відсутність непрямих інтоксикацій.

За даними рентгенографії з'ясовано, що в період із 8-го по 16-й тиждень після операції перебігає активний процес формування кісткової мозолі. У цей самий період визначаються початкові рентгенологічні ознаки біодеградації імплантата, виготовленого зі сплаву магнію, які характеризуються нечіткістю та розмитістю його контурів, зниженням його оптичної щільності. Якість і структура кісткової мозолі без патологічних особливостей.

Відзначена поява характерних для цих термінів ознак післятравматичних дистрофічних змін у кістках над'яточного суглоба за типом остеодинтрофії та дифузно-осередкового остеопорузу.

Із 17-го по 25-й тиждень тривав процес біодеградації імплантата, виготовленого зі сплаву магнію. Навколо малеолярного гвинта визначали ознаки зворотного розвитку післятравматичної остеодистрофії у вигляді відновлення нормальної структури кісткової тканини.

#### *Клінічний приклад 1*

Хворий Ж., 31 рік (історія хвороби № 6311) госпіталізований у відділення 24.04.2015. Травма шість тижнів тому – отримав перелом зовнішньої, внутрішньої кісточок і заднього краю великогомілкової кістки. Виконана закрыта репозиція, іммобілізація гіпсовою пов'язкою з подальшим лікуванням амбулаторно. У відділення травматології пацієнт госпіталізований через 6 тижнів після травми з неправильно зросшимся переломом медіальної кісточки лівої гомілки (рис. 6.2).



Рис. 6.2. Фотовідбитки рентгенограм хворого Ж. (історія хвороби № 6311) перед операцією.

Під час оперативного втручання проведена відкрита репозиція, тимчасова фіксація медіальної кісточки спицями та виконано остеосинтез малеолярним гвинтом діаметром 3,5 мм, який виготовлений з модифікованого біорезорбційного магнієвого сплаву МС-10.

Рентгенограма на 14 добу після операції (рис. 6.3). В динаміці показані фотовідбитки з рентгенограм на 8-му тижні (рис. 6.4) і 25-му тижні (рис. 6.5).

Комп'ютерна томографія надступакового суглоба виконана на 5-му тижні після операції (рис. 6.6).



Рис. 6.3. Фотовідбитки з рентгенограми хворого Ж. на 14 добу після операції.

Пацієнту виконані загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, контроль біохімічних показників крові, коагулограма – на початку госпіталізації, на 12 добу з моменту операції, і ще тричі з інтервалом в 6 тижнів.

Пацієнт почав ходити на милицях без навантаження на ногу наприкінці першої доби після операції. На 2-у добу – ЛФК для мобілізації рухів. Антибактеріальна профілактика – цефазолін протягом 72 годин, профілактика тромбоемболічних ускладнень – еноксапарин 0,4 протягом 30 днів.

В післяопераційному періоді рана загоїлась первинно, шви зняті на 14 добу. У період з 1-го по 8-й тиждень у пацієнта при рентгенологічному дослідженні зафіксована невелика емфізема в м'яких тканинах і спонгіозній тканині дистального метаепіфіза великогомілкової кістки (рис. 6.4), яку ми пальпували на 3-4 добу. Вона не супроводжувалась болем і іншими

запальними реакціями та не вплинула на процес загоєння післяопераційної рани (виходячи з даних літератури і хімічного складу імплантату виділяється газ – водень).



Рис. 6.4. Фотовідбитки з рентгенограми хворого Ж. через 8 тижнів після операції.



Рис. 6.5. Фотовідбитки з рентгенограми хворого Ж. на 25 тижні після операції.

Дозоване навантаження на кінцівку пацієнту рекомендовано з 6 тижня після операції, ходьба з тростиною - з 8 тижня. Без додаткової опори пацієнт почав пересуватися через 10 тижнів після операції. Тобто протокол



відновлення опороспроможності не відрізнявся від типових рекомендацій для пацієнта з переломом кісточок.

У період з 9-го по 16-й тиждень проходить активний процес формування кісткової мозолі. У цей період визначаються початкові рентгенологічні ознаки біорезорбції імплантату, які характеризуються нечіткістю і розмитістю контурів імплантату, зниженням його оптичної щільності (рис. 6.4-6.6). Якість і структура кісткової мозолі без патологічних особливостей.



Рис. 6.6. КТ надп'яtkово - гомілкового суглоба хворого Ж. 5-й тиждень після операції.

Динаміка показників загального аналізу крові свідчить про нормальний перебіг післяопераційного періоду (табл. 6.5). Динаміка змін ШОЕ і СРБ типова для післяопераційного періоду після остеосинтезу та інших операцій в області суглобів. Деяке підвищення рівня креатиніну на 12 добу, можливо, пов'язано з медикаментозним навантаженням.

Відзначено появу характерних для даних термінів ознак посттравматичних дистрофічних змін в кістках надступачового суглоба за типом остеодистрофії і дифузно-осередкового остеопорозу.

## Динамика деяких лабораторних показників пацієнта після операції

Показники	До операції	12 доба	6 тиждень	12 тиждень
Еритроцити	3,6	3,2	3,7	4,1
Нв	128	118	125	132
Лейкоцити	6,4	7,2	5,3	6,9
ШОЕ	29	35	8	5
СРБ	21	48	7	4,2
АЛТ	25	28	35	32
АСТ	28	30	40	36
Креатинін	105	131	92	97

З 17-го по 25-й тиждень триває процес біодеградації імплантату. Навколо малеолярного гвинта відзначаються ознаки зворотного розвитку посттравматичної остеодистрофії у вигляді відновлення нормальної структури кісткової тканини. Ознаки емфіземи в навколишніх м'яких тканинах і спонгиозної тканини дистального метаепіфіза великогомілкової кістки повністю зникли.

*Клінічний приклад 2*

Пацієнтка Н., 53 роки (історія хвороби № 2599), госпіталізована з перелом обох кісточок зі зміщенням відламків на 3-тю добу після травми з вираженим набряком і паратравматичними бульбашками. Після санації шкірних покривів, клінічного та рентгенологічного обстеження пацієнтці виконана відкрита репозиція й остеосинтез перелому з блокуванням міжгомілкового синдесмозу позиційним гвинтом. Рентгенограми з динамікою зрощення перелому представлені на рис. 6.7. На рентгенограмі через 2 тижні після операції (рис. 6.7, б) видно ознаки емфіземи в спонгиозній кістковій тканині, збільшення її розмірів до 8-го тижня (рис. 6.7, в) та подальшим розсмоктуванням її до 25-го тижня після операції (рис. 6.7, г).

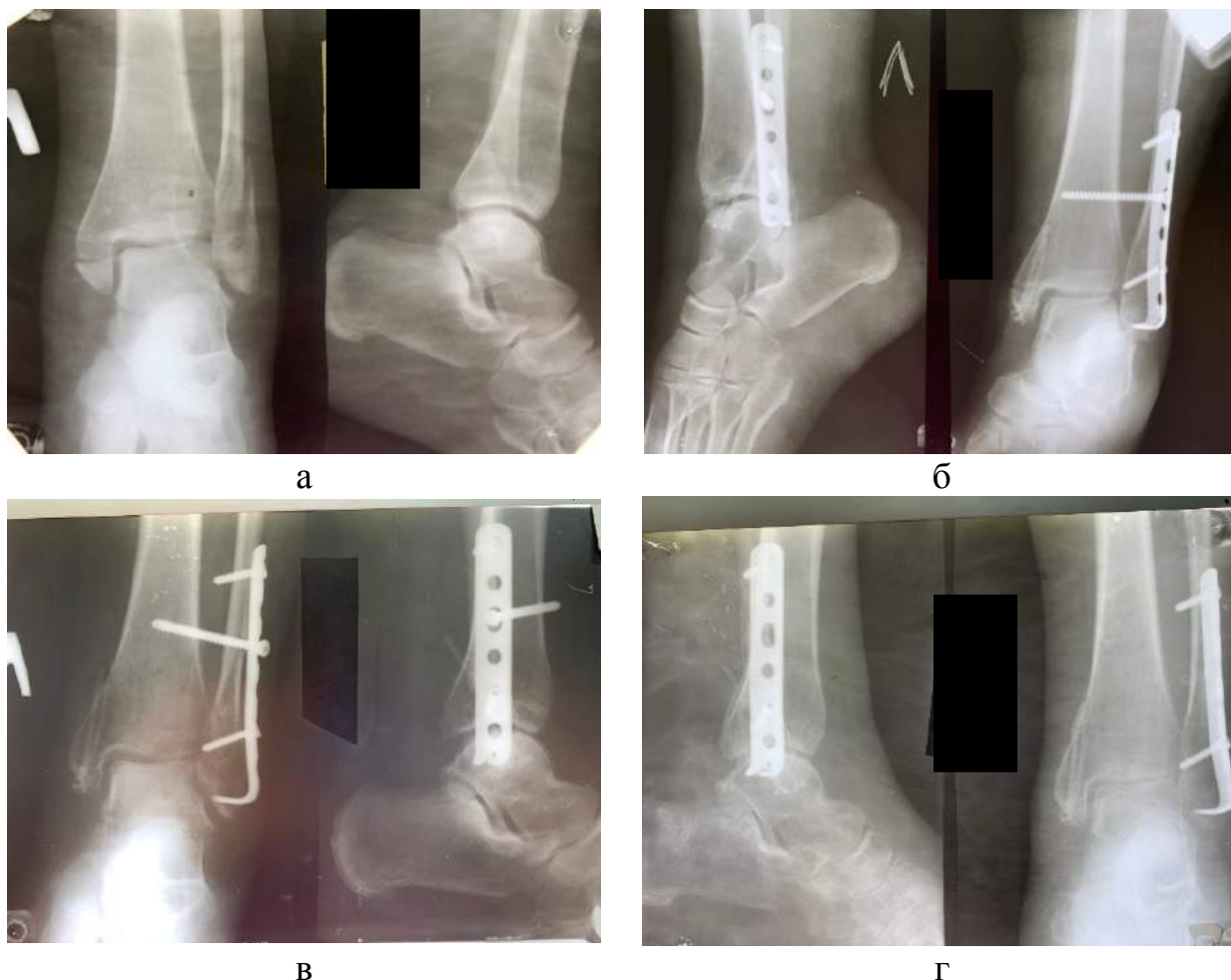


Рис. 6.7. Рентгенограми пацієнтки Н., 53 роки, (історія хвороби № 2599) до операції (а), через 2 (б), 8 (в) і 25 (г) тижнів після неї.

Через 5 тижнів після хірургічного втручання пацієнтів проведено КТ (рис. 6.8), за допомогою якої візуалізовано емфізему в кістковій тканині, яку на звичайній рентгенограмі можна оцінити як прояви кісткової резорбції.

### *Клінічний приклад 3*

Хвора М., 61 рік (історія хвороби № 6311) госпіталізована у відділення 24.04.2015. Травма отримана за 12 годин до цього, підвернула ногу. Під час надходження скаржилася на виражений біль у проекції обох гомілок і суглобової щілини НГС, порушення опороспроможності лівої нижньої кінцівки. Пацієнтка доставлена на каталці, під час огляду виявлено виражений набряк і гематому в латеральному відділі НГС, сглаженість

контурів суглоба. Біль при пальпації в проекції обох гомілок і суглобової щілини НГС.

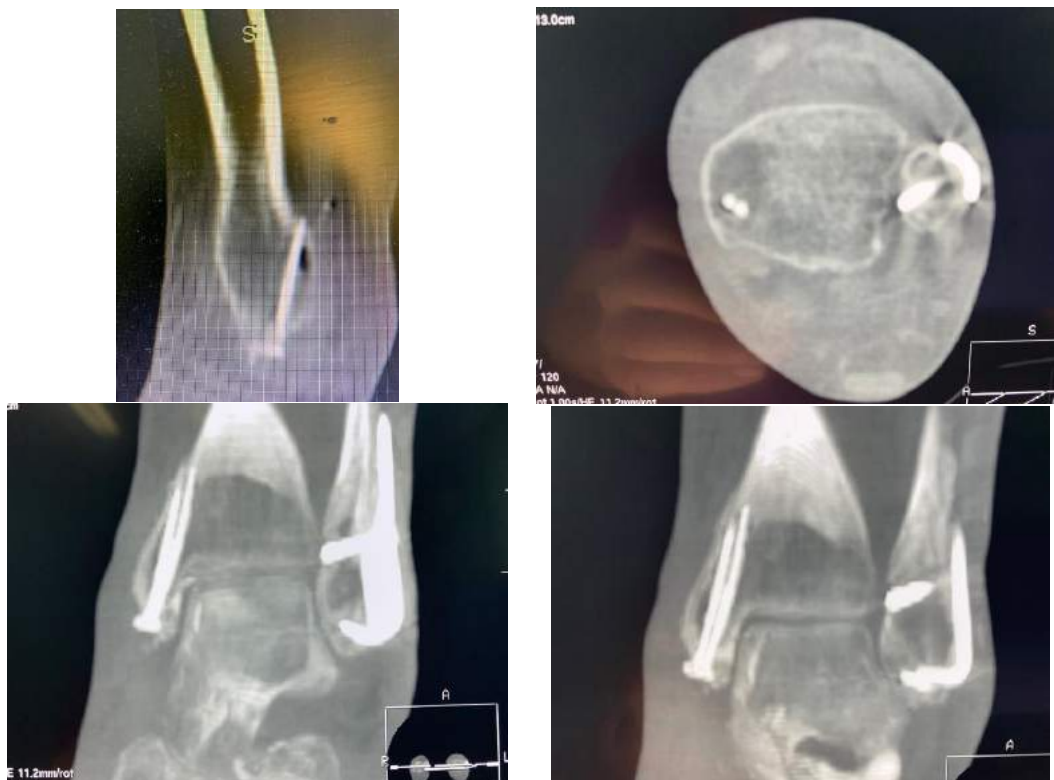


Рис. 6.8. Томограми пацієнтки Н., 53 роки, (історія хвороби № 2599) через 5 тижнів після операції.

Проведено рентгенографію лівого НГС у передньо-задній і бічній проекціях (рис. 6.9). Встановлено діагноз: закритий перелом латеральної та медіальної кісточок лівої гомілки зі зміщенням.



Рис. 6.9. Рентгенограми пацієнтки М., 61 рік, (історія хвороби № 6311) в передньо-задній і бічній проекціях лівого НГС.

Через 10 днів після госпіталізації виконано оперативне втручання: відкрита репозиція, накістковий металоостеосинтез перелому латеральної кісточки лівої гомілки, остеосинтез медіальної кісточки біорезорбційним гвинтом зі сплаву МС-10 та спицею Кіршнера (рис. 6.10).



Рис. 6.10. Рентгенограми пацієнтки М., 61 рік (історія хвороби № 6311) в передньо-задній і бічній проекціях лівого НГС після проведення операції.

Післяопераційний період перебігав без особливостей, реабілітацію проводили згідно з етапами відновлювального лікування. На наступний день після операції пацієнтці дозволили ходити за допомогою милиць без навантаження на оперовану кінцівку, проводили лікувальну фізкультуру по першому етапу реабілітації. На 5-ий день після операції пацієнтку виписано на амбулаторне лікування. Шви зняті на 11-ту добу після операції, рани зажили первинно. Спицю Кіршнера видалили при знятті швів.

Основною метою розробки біорезорбційних імплантатів є можливість уникнути повторного хірургічного втручання з видалення фіксатора. У практиці травматологи-ортопеди раніше широко використовували імплантати з полімолочної кислоти, фізичні властивості яких виявилися придатними для проведення остеосинтезу кістки. Але процес деградації імплантату з полімолочної кислоти часто ускладнювався утворенням вакуолі в зоні встановлення, остеогенез затримувався продуктами резорбції цього матеріалу.

Спираючись на результати проведених досліджень у кровозамінних рідинах (гелофунзін) і гістологічних досліджень зони остеогенезу перелому з магнієвими імплантатами в кролів, доведено можливість поступового заміщення остеобластами зони резорбції імплантата із біорезорбційного сплаву МС-10 (див. розділ 3, 4). Аналіз клінічної картини пацієнтів показав, що в термін від 16-го до 24-й тиждень відмічено ознаки зворотного розвитку післятравматичної остеодистрофії, що відображається відновленням нормальної структури кісткової тканини в зоні розташування магнієвого імплантата.

Методика остеосинтезу внутрішньої кісточки з використанням біодеградуємого малеоллярного гвинта зі сплаву МС-10 на основі магнію принципово не відрізняється від використання титанового малеоллярного гвинта за винятком обов'язкової провізорної фіксації спицею, нарізування різьблення мітчиком через більш низьку його міцність в порівнянні з титановим гвинтом, а також повного занурення головки гвинта в кістку для зменшення швидкості біодеградації його головки.

Процес біодеградації малеоллярного гвинта зі сплаву МС-10 на основі магнію відрізнявся наявністю підшкірної емфіземи, яка пальпувалась на 2-ту добу й емфіземи в кістковій тканині навколо гвинта на рентгенограмі, яку спостерігали з 1-го по 8-й тиждень після операції. Патологічних відхилень ранового процесу не виявлено. Не було ані ранніх, ані пізніх ускладнень загоєння післяопераційної рани.

За результатами аналізу даних рентгенографії і КТ перші ознаки резорбції гвинта виявлені на 8-й тиждень після операції, одночасно з початком активного формування кісткового регенерату в ділянці перелому.

Лабораторні показники аналізу крові: кількість еритроцитів і лейкоцитів, концентрація гемоглобіну, ШОЕ, активність АЛТ, АСТ, рівень креатиніну і СРБ статистично значимо не відрізнялися від групи порівняння. Аналіз показників коагулограми (АЧТЧ і ППТ) також не виявив істотних відмінностей від групи пацієнтів, яким виконували остеосинтез імплантатом

зі сплаву МС-10 на основі магнію.

### 6.3 Резюме

Результати клінічної апробації малеолярного гвинта із сплаву МС-10 для остеосинтезу перелому внутрішньої кісточки показали, що біорезорбція імплантата не супроводжується клінічними проявами й ускладненнями, а також не впливає на терміни загоєння м'яких тканин і формування кісткової мозолі в зоні перелому.

На підставі експериментально-клінічного дослідження обґрунтовано використання при остеосинтезі кісток імплантатів із біорезорбційного сплаву на основі магнію МС-10, які не потребують повторної операції з видалення, не впливають на остеогенез та не викликають місцевих і системних реакцій.

#### За матеріалами розділу опубліковано:

[19] Головаха, М. Л., **Чорний, В. М.**, & Яцун, Є. В. (2020). Ливарні біодеградуючі сплави на основі магнію для імплантів при остеосинтезі. *Матеріали 3-го з'їзду ГО «Всеукраїнська асоціація травматології та остеосинтезу»* (12-13 березня, pp. 27–28). Київ.

[21] Головаха, М. Л., Яцун, Є. В., **Чорний, В. М.**, & Шишка, І. В., (2013). *Малеолярний гвинт*. Патент на корисну модель № 83676.

[102] **Чорний, В. М.**, Головаха, М. Л., Яцун, Є. В. (2020). Клінічний приклад використання біорезорбційного малеолярного гвинта для остеосинтезу внутрішньої кісточки. *Запорозький медичинський журнал*, 22(5), 727–731. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5xxxxx>

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Остеосинтез – хірургічна репозиція кісткових відламків та їхня фіксація за допомогою різноманітних фіксувальних конструкцій. Ціль остеосинтезу – забезпечити стабільну фіксацію відламків в анатомічному положенні зі збереженням функціональної осі сегмента, стабілізація зони перелому до повного зрощення.

Металеві матеріали, які мають біоенергетичні властивості, знайшли застосування в ортопедії і травматології з початку 20 сторіччя. Металеві імпланти, які використовуються сьогодні, включають нержавіючу сталь, кобальт-хромові сплави, титан і його сплави.

Серед металів титан і деякі титанові сплави найбільше відповідають вимогам сучасної медицини. Ці матеріали характеризуються низькою корозією, високою біосумісністю, практично відсутньою токсичністю, мають низькі коефіцієнти термічного лінійного розширення і теплопровідності, невелику питому вагу, немагнітні. Титан і його сплави характеризуються остеointегративними властивостями.

Але застосування під час лікування переломів довгих кісток металевих імплантів вимагає повторного хірургічного втручання для їх видалення після одужання пацієнта. Операції з видалення імплантата збільшують фінансові витрати на лікування і є болісним процесом для пацієнта.

Загалом, необхідно відзначити, що не існує ідеального біоматеріалу, відповідного до властивостей кісткової тканини. Підбір матеріалів для використання в ортопедії і травматології як фіксуючого або замісного біоматеріалу досить складний. В ідеалі необхідно, щоб штучний матеріал був тотожний до біологічної тканини за механічними і анатомо-фізіологічними властивостями, мав структурно-функціональну відповідність у галузі імплантації, не чинив цитотоксичної дії на навколишні тканини і не порушував гомеостаз організму.



Крім того, для різноманітних клінічних ситуацій необхідна розробка імплантатів з урахуванням цілого ряду факторів, що залежать як від якості використаного біоматеріалу, так і від чинників організму. У зв'язку з цим, роботи зі створення і впровадження в клініку нових матеріалів тривають. Одними з кандидатів, на властивості яких дослідники звернули увагу, є сплави на основі магнію.

Але внаслідок корозії магнію, його механічні властивості можуть зберігатися лише протягом 6–8 тижнів, що недостатньо для зрощення перелому, так як бажано, щоб імплантат зберігав механічну міцність від 12 до 18 тижнів, повільно руйнувався і заміщувався кістковою тканиною.

Отже, для того, щоб хірургічна імплантація була успішною, необхідно контролювати швидкість корозії, що можливо досягти не при використанні чистого магнію, а за рахунок сплавів на його основі. У зв'язку з цим триває пошук і розроблення сплавів з контрольованою корозією, які наближаються за механічними властивостями до кісткової тканини, мають остеointегративні якості, нетоксичні для локальної зони імплантації та систем організму загалом.

До тепер у розробці знаходяться сплави на основі алюмінію (Al), (марки AZ91, AZ31), рідкісноземельних елементів (AE21) і сплави, що не містять алюмінію, наприклад Mg–Ca (MZ і WZ). Вивчають сплави на основі магнію, які включають кальцій і цинк, імплантати з алюмінієм у поєднанні з цинком, кальцієм або разом з літієм і рідкісноземельними елементами. Це існуючі сплави WE43 і MgZnхMny, ZX50, WZ21 і MgBiCa.

Першими біорезорбтивні сплави на основі магнію почали використовувати в кардіології, проте в ортопедії і травматології імплантаційні матеріали не знайшли широкого клінічного застосування, хоча різні сплави розглядаються як потенційний матеріал для імплантатів.

Сьогодні на світовому ринку представлені кілька видів комерційних сплавів на основі магнію, які володіють схожими біорезорбтивними і механічними властивостями AZ91A, AZ91B, AZ91C, AZ91D, AZ91E,

LAЕ442, WE43. Найчастіше в експериментах використовують сплав цирконію і магнію (AZ91), магнію і кальцію (LAЕ442).

Проаналізувавши данні літератури і порівнявши властивості ливарних магнієвих сплавів світових та вітчизняних виробників для подальших досліджень були взяті базові промислові сплави МЛ-5 і МЛ-10 (ГОСТ 2856-79) виробництва АТ «МОТОР СІЧ», які виплавляли в тигельній індукційній печі ИПМ-500 номінальною місткістю 0,5 т, потужністю 140 кВт і продуктивністю 230 кг/год, а також в газовій роздавальній печі номінальною місткістю 150 кг.

Границю міцності ( $\sigma_b$ ) і відносне видовження ( $\delta$ ) визначали як на стандартних зразках з магнієвих сплавів, так і на зразках після їх витримки у венофундині впродовж 1, 2, 3 і 6 місяців за температури  $(36 \pm 1,0)$  °С, стабільність якої забезпечувалася ультратермостатом УТ-15. Зразки перед розміщенням у замінниках крові (венофундин, гелофузин) знежирювали етиловим спиртом. Через задану кількість часу зразки виймалися з розчину, з їх поверхні видаляли продукти корозії хромовим ангідридом, в якому зразки витримували при температурі 18–25 °С протягом 3 хв. Після видалення продуктів корозії зразки промивали в проточній і дистильованій воді, висушували і проводили механічні випробування.

Після випробування зразків із досліджуваних сплавів, витриманих у гелофузині після 1, 2, 3 і 6 місяців, встановлено, що їхні механічні властивості знижувалися зі збільшенням часу витримки. При цьому лише сплави з 0,05...0,1 % срібла, цинку, неодиму та цирконію після тримісячної витримки в гелофузині мали механічні властивості, що відповідали показникам кістки та задовольняли вибраним критеріям.

Оскільки спочатку сплав МЛ-10 мав вищі показники міцності в порівнянні із сплавом МЛ-5, а також той факт, що в його склад входять цинк, неодим і цирконій, провели плавку сплаву МЛ-10 зі вмістом срібла 0,05...0,1 %. Встановлено, що цей сплав, як до, так і після витримки в гелофузині, мав більший рівень механічних властивостей порівняно зі

сплавом МЛ-5 зі сріблом.

Таким чином, легування магнієвих сплавів елементами Ag, Nd, Zr і Zn в кількості 0,05...0,1 % кожного підвищує їх міцність в 1,8–2 рази після трьох місяців витримки в гелофузині. Найкращі показники забезпечило легування сплаву МЛ-10 сріблом 0,05...0,1 %, що дозволило підвищити модуль пружності від 110 МПа до 180 МПа (39 %) та уповільнило його резорбцію на 16 %. Унаслідок проведених досліджень отриманий новий біорезорбційний сплав під назвою МС-10 сертифіковано, перевірено Мінекономрозвитку України та внесено до бази даних «Технічні умови України» для використання в медичній практиці.

На наступному етапі дослідження вивчали морфологічні особливості кісткової тканини в місті імплантації магнієвих сплавів.

Дослідження виконано на 18 статевозрілих кролях. Моделювали вертлюгові переломи обох стегнових кісток. В основній групі проводили інтрамедулярний остеосинтез фіксаторами зі сплаву МЛ-10, легованого сріблом. У контрольній групі тварин остеосинтез виконали стрижнями з нержавіючої сталі - 12Х18М10Т. Хірургічне втручання проводили в умовах операційної районної ветеринарної лікарні. Контроль здійснювали, проводячи рентгенографічне дослідження тварин.

Тварин виводили з експерименту в терміни 4 доби, 2 тижні, 1 і 4 міс. після операції. Стегнову кістку розпилювали через зону перелому разом з імплантатом. Для забору біологічного матеріалу проводили зріз по зоні репарації

У процесі макроскопічного та рентгенологічного дослідження визначено, що загоєння переломів стегнової кістки у тварин у разі застосування імплантатів зі сплавів магнію істотно не відрізнялося від процесів остеорепації, яку спостерігали в контрольних тварин, яким для стабілізації перелому використано інтрамедулярний стрижень з іржостійкої сталі. Консолідація перелому відбулася в однакові терміни та без будь-яких патологічних змін. Тому під час гістологічного дослідження нас більше

цікавила не власне ділянка перелому та утворення мозолу, а формування та перебудова тканин у кістковомозковому каналі, навкруги інтрамедулярних фіксаторів.

Показано, що використання магнієвих імплантатів не порушувало в зонах перелому процесів васкуляризації й ангіогенезу, як основного чинника диференціювання клітин-попередників у остеобласти. Також не визначено негативного впливу магнієвих імплантатів на проліферативну активність клітин, які беруть участь у формуванні кісткової тканини. Процес репаративного остеогенезу перебігав відповідно до відомих стадій з утворенням на кінцевий термін спостереження пластинчастої кісткової тканини.

Сплави магнію, леговані сріблом, для остеосинтезу застосовано вперше. Тому проведено біохімічне дослідження метаболічних показників дослідних тварин та оцінено зміни поведінки тварин після імплантації сплавів магнію вивчаючи нейротоксичну дію продуктів біорезорбції.

У роботі використано 20 білих безпородних щурів самців масою 220–270 г. Тваринам дослідної групи ( $n = 14$ ) у м'язовий масив стегна імплантували фіксатор із модифікованого магнієвого сплаву.

Для контролю використали 6 білих безпородних щурів-самців масою 230–250 г, яким оперативне втручання не виконували (інтактна група). Усі маніпуляції виконали згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках». Надалі щурів обох груп утримували у стандартних умовах віварію.

Як відомо, явище ендогенної інтоксикації супроводжується підвищеним розпадом тканин, посиленими процесами катаболізму, недостатністю функції печінки і нирок, зниженням процесів мікроциркуляції, деструкції клітинних і тканинних структур, руйнуванням білкових молекул. Як зазначає ряд авторів, підвищення рівня молекул середньої маси (МСМ) є несприятливою прогностичною ознакою. У цьому зв'язку наш інтерес до визначення вмісту МСМ пояснюється високою біологічною активністю їх

окремих фракцій, що мають здатність пригнічувати гліколіз, глюконеогенез, пептозний цикл, синтез гемоглобіну, нуклеїнових кислот, мембранний транспорт, фагоцитоз, еритропоез, мікроциркуляцію. Описані імунодепресивні, цитотоксичні, нейро-і психотропні властивості МСМ.

У результаті проведених досліджень було виявлено достовірне (по відношенню до групи інтакту) підвищення вмісту всіх фракцій середньо-молекулярних пептидів у плазмі білих щурів, яким у м'язовий масив стегна імпантували імпантат з модифікованого магнієвого сплаву МЛ-10. Зокрема, фракція пептидів з максимумом поглинання при 254 нм у дослідній групі збільшилася в 1,19 разу; за 272 нм — у 1,3 разу, а 280 нм — у 1,27 разу. Таке підвищення може свідчити про реактивний стан імуноної системи тварин з магнієвими імпантатами, який супроводжується незначним викидом біологічно активних субстанцій у кровотік імунокомпетентними клітинами. При ендогенній інтоксикації цей показник зазвичай збільшується в десятки разів, чого не спостерігалось у нашому випадку.

Достовірних відмінностей за вмістом у плазмі тварин дослідної і інтактної груп таких маркерів оксидативного стресу як, молекули середньої маси (МСМ), рівень нуклеїнових кислот (НК) і стабільних метаболітів оксиду азоту отримано не було. Лише вміст АФГ у спонтанній пробі в 1,25 разу підвищився у щурів з біодеградуєчими магнієвими імпантатами, порівняно з інтактними щурами. Враховуючи усе різноманіття функцій, виконуваних білками в організмі, відсутність посилення їх окиснення свідчить про фізіологічний перебіг метаболічних процесів та відсутність ознак ендогенної інтоксикації.

Спостереження за щурами, котрі перенесли маніпуляцію з імпантації фіксатора, тривало шість місяців. Для виявлення можливих ознак інтоксикації тварин регулярно (двічі на місяць) зважували, стежили за їхньою руховою і дослідною активністю. Також постійно стежили за характером вживання ними води та їжі, станом волосяного покриву і слизових оболонок.

Під час оцінювання змін, які відбувались у тварин протягом хронічного

токсикологічного експерименту, необхідно було виключити можливість впливу всіх побічних чинників, не пов'язаних із предметом вивчення (захворювання тварин, їхнє харчування, утримання тощо), тому умови утримання та характер харчування лабораторних щурів відповідали існуючим стандартам.

Для вивчення поведінкових реакцій в аспекті токсикології виконували тест «відкрите поле», що полягає в дослідженні рухового компонента орієнтовної реакції та емоційної реактивності тварин, які перенесли операцію з імплантації магнієвих фіксаторів.

Проведена реєстрація специфічних і неспецифічних симптомів інтоксикації з вивчення біологічної безпеки продуктів біодеградації магнієвих імплантатів показала:

- 1) відсутність протеїнурії та підвищення вмісту нітритів в сечі в динаміці,
- 2) відсутність несприятливого впливу на загальний фізичний стан (не було патологічних змін очей, шерсті, слизових оболонок, змін ваги тіла),
- 3) відсутність змін поведінки — висока рухова та дослідницька активність, відсутність проявів неврологічного дефіциту та відхилень в емоційному стані.

Наведені вище результати свідчили про відсутність токсичного впливу продуктів біодеградації сплаву МС-10 на основі магнію в експерименті на лабораторних щурах.

Розвиток у хворих після хірургічного втручання бактеріальної інфекції пов'язаної із використанням медичних металевих сплавів потребує постійного пошуку матеріалів, які б попереджували інфекційні ускладнення, забезпечували безпеку життя та швидке відновлення здоров'я пацієнта. Сучасні дослідження зосереджені на розробці медичних сплавів, які б володіли антибактеріальними властивостями та піддавалися біорозкладанню в організмі, виконавши свою функцію з остеосинтезу або зіставленню і загоєнню тканин ранових поверхонь.

Зважаючи на те що до складу МС-10 входить срібло і є одним із продуктів біорезорбції в задачі дослідження вирішили внести вивчення бактеріологічних властивостей магнієвого сплаву.

Вивчення бактерицидної активності магнієвого сплаву проводили на базі мікробіологічної лабораторії навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

У роботі використовували еталонні тест-штами *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (*American Type Culture Collection*), отримані в бактеріологічній лабораторії відділу дослідження біологічних факторів ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України». Клінічні штами мікроорганізмів, які використовувались в дослідженнях, були отримані при бактеріологічному дослідженні біоматеріалу від хворих, що знаходились на лікуванні у відділеннях хірургічного профілю або у відділенні інтенсивної терапії КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня». Виділення штамів, ідентифікація та вивчення їх чутливості до антибіотиків проводилось на базі бактеріологічної лабораторії відділення санітарно-епідеміологічного нагляду КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» та на базі бактеріологічної лабораторії відділу дослідження біологічних факторів ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Для досліджень було обрано 68 клінічних штамів, які відносились до різних груп мікроорганізмів:

– 27 представників родини *Enterobacterales* (грамнегативні палички): 15 штамів *Klebsiella pneumoniae*, 3 штами *Escherichia coli*, 4 – *Enterobacter agglomerans*, 2 – *Enterobacter sakazakii*;

– 30 культур неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів (грамнегативні палички): 15 ізолятів *Acinetobacter baumannii* та 15 – *Pseudomonas aeruginosa*;

– 8 штамів родини *Staphylococcaceae*: 6 ізолятів *Staphylococcus aureus*, 1

*Staphylococcus haemolyticus*, 1 штам *Staphylococcus epidermidis* (грампозитивні коки) ;

– 4 культури *Enterococcus faecalis*, які належать до родини *Enterococcaceae* (грампозитивні коки).

Усі досліджувані штами мікроорганізмів володіли типовими культуральними і біохімічними ознаками та характеризувались множинною резистентністю до антибіотиків. Вивчення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів проводили згідно вимог Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST, 8.0, The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>). Дослідження проводили диско-дифузійним методом з використанням дисків з антибіотиками виробництва Himedia Laboratories Pvt. Limited (Індія).

Вивчивши результати дослідження зрозуміли, що не кількість срібла в складі сплаву обумовлювала бактеріологічні властивості. Введення  $Mg^{2+}$  у склад металевого сплаву надає можливість останньому поступово руйнуватися в організмі людини після виконання своєї функції. Руйнування такого сплаву супроводжується утворенням солей магнію та зміною рН середовища у лужний бік, що в решті решт, обумовлює бактерицидний ефект.

Зокрема, у процесі розкладання досліджуваного магнієвого сплаву МС-10 відбувалось зміна рН середовища від 7,2 до 9,3. Незважаючи на здатність стафілококів та ентерококів виживати в умовах підвищеного рН, продукти біодеградації даного сплаву проявили високу бактерицидну активність по відношенню до цих резистентних до антибіотиків мікроорганізмів. Попри той факт, що деякі штами характеризувались здатністю довгостроково виживати в умовах дії екстракту, його бактеріостатичні властивості не дозволяли бактеріям розмножуватись, а несприятливі умови існування в решті решт призводили до невпинної загибелі бактерій. Аналогічні



результати показав у своїх роботах Guanping He (2015) виявивши високу чутливість еталонного тест-штаму *S. aureus* (ATCC 25922) до продуктів біодеградації магнієвих сплавів із вмістом кальцію, стронцію і цинку. Та He G. не зосередився на вивченні протимікробної активності магнієвих сплавів по відношенню до антибіотикорезистентних штамів стафілококів. Значний бактерицидний ефект медичного магнієвого сплаву з додаванням алюмінію був доведений Di Tie із співавторами при вивченні чутливості метицилін резистентного штаму *S. aureus* DSMZ .

Необхідно зазначити, що ми не виявили впевнених доказів, які б доводили зв'язок між резистентністю наших культур до антибіотиків та їх чутливістю до дії екстракту, але ми визначили, що культури клінічних штамів проявили неоднакову чутливість до продуктів біодеградації магнієвого сплаву МС-10. Швидкість руйнування в екстракті окремих ізолятів ентерококів і стафілококів значно різнилась. Цей факт потребує подальшого вивчення з метою розробки сплавів з ефективнішою антибактеріальною дією.

У результаті проведеної роботи нами були вивчені сплави на основі магнію виробництва АТ «Мотор Січ». Після проведених досліджень механічних, біорезорбційних і токсикологічних властивостей був запропонований сплав МС-10 (2,2 ... 2,8 % Nd; 0,4 ... 0,8 % Zr; 0,1 ... 0,7 % Zn), легований сріблом (ТУ у 24.4-14307794-270: 2018), сертифікований для використання в медицині. Протокол біоетичної комісії Запорізького державного медичного університету № 5 від 14.06.2018 р.

Під час роботи ми провели апробацію остеосинтезу медіальної кісточки біорезорбційним імплантатом, який виготовлений з модифікованого магнієвого сплаву МС-10 та оцінили клінічний перебіг раннього та пізнього післяопераційного періоду, реакцію м'яких тканин, рентгенологічну динаміку консолідації перелому і відновлення функції кінцівки.

Для клінічної апробації ми вибрали сегмент медіальної кісточки. На наш вибір вплинули ті обставини, що даний сегмент не несе великих осьових

навантажень. Як імплантат - обраний малеолярний гвинт діаметром 3,5 мм з коротким різьбленням, який виготовлений з модифікованого промислового магнієвого сплаву МС-10. Магнієвий сплав і гвинти були виготовлені на виробництві АТ «Мотор Січ».

Динаміка показників загального аналізу крові свідчить про звичайний перебіг післяопераційного періоду. Динаміка змін ШОЕ і СРБ типова для післяопераційного періоду після остеосинтезу та інших операціях в області суглобів. Динаміка змін показників АЛТ, АСЛ, креатиніну, АЧТЧ і ПТІ свідчить про відсутність непрямих інтоксикацій.

За даними рентгенографії в період з 8-го по 16-й тиждень йде активний процес формування кісткової мозолі. У цей самий період визначаються початкові рентгенологічні ознаки біодеградації імплантату, які характеризуються нечіткістю і розмитістю контурів імплантату, зниженням його оптичної щільності. Якість і структура кісткової мозолі без патологічних особливостей.

Відзначена поява характерних для даних термінів ознак посттравматичних дистрофічних змін в кістках надступакового суглоба за типом остеодистрофії і дифузно-осередкового остеопору.

Із 17-го по 25-й тиждень триває процес біодеградації імплантату. Навколо малеолярного гвинта відзначаються ознаки зворотного розвитку посттравматичної остеодистрофії у вигляді відновлення нормальної структури кісткової тканини.

Результати клінічної апробації малеолярного гвинта із сплаву МС-10 при остеосинтезі перелому внутрішньої кісточки показали, що біорезорбція імплантату не супроводжується клінічними проявами та ускладненнями, а також не впливає на терміни загоєння м'яких тканин і формування кісткової мозолі в зоні перелому.

У результаті проведених досліджень та клінічної апробації уперше отримані експериментальні данні динаміки резорбції сплавів на основі магнію МЛ-5, МЛ-10 в фізіологічних розчинах, та встановлено, що в строки 3

місяці зразки МЛ-5 втрачають 43,5 % своєї міцності, а МЛ-10 – 46,8 %.

За результатами дослідження виконано технологічну розробку нового, модифікованого сріблом сплаву магнію МС-10 (ТУ У 24.4-14307794-270:2018), який має більш тривалий період резорбції (на 18,3 %) від МЛ-10.

Вперше, за даними морфологічного дослідження, встановлено, що продукти біорезорбції імплантатів із модифікованого сплаву на основі магнію МС-10 не мають патологічного впливу на регенерацію кісткової тканини лабораторних тварин.

Біохімічні дослідження встановили, що продукти біорезорбції розробленого сплаву МС-10 не впливають на організм лабораторних тварин – не встановлено ознак інтоксикації, та не призводять до зміни поведінки, тобто не мають нейротоксичного ефекту.

Вперше вивчено та досліджено бактерицидний вплив продуктів біорезорбції розробленого сплаву МС-10 на культури еталонних тест-штамів *S.aureus*, *E.coli* та *P.aeruginosa*, клінічних штамів родини Enterobacteriaceae, неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *A.baumannii* і *P.aeruginosa*, стафілоkokів та ентероkokів.

Експериментальна клінічна апробація довела, що використання малеолярного гвинта із розробленого сплаву на основі магнію МС-10 не впливає на строки зрощення переломів медіальної кісточки та не викликає ускладнень раньового процесу.

На підставі даних, отриманих в дослідженні, розроблено пристрої для остеосинтезу: малеолярні гвинти, інтерферентні гвинти та анкерні гвинти. Усі пристрої отримали сертифікат на виробництво. Розроблено та впроваджено в практику інструментарій для виконання остеосинтезу імплантатами із сплаву МС-10. Уточнені показання до використання конструкцій в клініках. Клінічна апробація конструкцій, виготовлених із розробленого сплаву на основі магнію (МС-10), виявила високу ефективність при переломах кістки за рахунок позитивного впливу на остеорепарацію, відсутності токсикологічних реакцій, високої біосумісності. Перевагою

розроблених конструкцій є їх біорезорбція з синхронним заміщенням кістковою тканиною.

**За матеріалами розділу опубліковано:**

[11] Богуслаєв, В. О., Беліков, С. Б., Колесник, Ю. М., Великий, В. І., **Чорний, В. М.**, Внуков, Ю. М., Цивірко, Е. І., & Шаломєєв, В. А. (2012). Україна. *Біодеградуєчий ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу*. Патент України на корисну модель № 66702.

[12] Богуслаєв, В. О., Беліков, С. Б., Колесник, Ю. М., Цивірко, Е. І., **Чорний, В. М.**, Головаха, М. Л., Яцун, Є. В. (2020). *Сплави на основі магнію для імплантатів при остеосинтезі*. Запоріжжя: АТ «МоторСіч».

## ВИСНОВКИ

1. Сплави магнію привертають увагу дослідників завдяки високій біосумісності та здатності до біорезорбції з утворенням кісткової тканини. Проте недостатня міцність і велика швидкість резорбції, які важко контролювати, обмежують їхнє використання для остеосинтезу. Крім того, не з'ясовано особливості остеогенезу в зоні перелому за умов застосування імплантатів на основі сплавів магнію, не зрозумілі впливи продуктів їхньої біорезорбції сплавів на прилеглі тканини та організм загалом. Тому необхідним є проведення комплексних досліджень із розробленням розробку нових сплавів, експериментальним обґрунтуванням їхнього застосування у складній системі живих організмів, вивченням швидкості біорезорбції, особливостей репаративного остеогенезу, впливу на прилеглі тканини в разі застосування різних легуючих елементів.

2. Легування магнієвих сплавів елементами Ag, Nd, Zr і Zn в кількості 0,05...0,1 % кожного підвищило їхню міцність в 1,8–2 рази після 3 міс. витримки в гелофузині. Найкращі показники забезпечило легування сплаву МЛ-10 сріблом 0,05...0,1 %, що дозволило підвищити модуль пружності від 110 до 180 МПа (39 %) та уповільнити резорбцію на 16 %. Отриманий новий біорезорбційний сплав під назвою МС-10 сертифіковано, перевірено Мінекономрозвитку України та внесено до бази даних «Технічні умови України» для використання в медичній практиці.

3. На підставі біохімічного дослідження встановлено суттєве підвищення вмісту всіх фракцій середньо-молекулярних пептидів у плазмі крові білих щурів після імплантації в стегнову кістки фіксатора із нового магнієвого сплаву МС-10. Фракція пептидів з максимумом поглинання при 254 нм у дослідній групі збільшилася в 1,19 разу, 272 нм — у 1,3 разу, 280 нм — у 1,27 разу, що свідчить про реактивний стан імунної системи тварин із незначним викидом біологічно активних субстанцій у кровотік і відсутність ендогенної інтоксикації. Доведено, що продукти біорезорбції

модифікованого магнієвого сплаву МС-10 не спричиняють токсичної дії на тканини організму та не посилюють деструкцію клітин.

4. У результаті вивчення поступової (протягом 7 міс.) метаболізації металевих фіксаторів із біорезорбційного магнієвого сплаву МС-10 в організмі самців білих щурів визначено відсутність розбіжностей рівня стабільних метаболітів оксиду азоту між тваринами дослідної та групи порівняння з 1-ї доби протягом 6 міс. після імплантації. Найбільш значуще зростання показника зазначено на 2-у і 14-у добу та через місяць після операції – на 63; 52; 61 % відповідно, що відображує відсутність оксидативного стресу.

5. У тварин після імплантації магнієвого сплаву МС-10 не виявлено змін поведінки, несприятливого впливу на загальний стан (не було патологічних змін очей, шерстки, слизових оболонок, ваги тіла), зберігалась висока рухова та дослідницька активність, не було неврологічного дефіциту і відхилень в емоційному стані.

6. У результаті морфологічного дослідження доведено, що введення в інтрамедулярний канал стегнової кістки кролів імплантатів зі сплаву МС-10 не порушувало процеси репаративної регенерації кістки, не пригнічувало процеси васкуляризації й ангіогенезу, не впливало на проліферативну активність клітин, які беруть участь у формуванні кісткової тканини на відміну від фіксаторів, виготовлених з іржостійкої сталі.

7. Магнієвий сплав МС-10 у рідкому середовищі володіє високою бактерицидною активністю завдяки утворенню продуктів біодеградації металу в результаті електрохімічної реакції та зрушенню рН середовища в лужну сторону – з 7,4 до 9,6. Встановлено, що грамнегативні мікроорганізми родини Enterobacteriaceae є високочутливими до екстракту магнієвого сплаву МС-10, що підтверджено припиненням зростання тест-штаму *E.coli* ATCC 25922 протягом 3 діб. Визначено пригнічення зростання штаму *P.aeruginosa* ATCC 27853 упродовж 72 год. Відомі збудники внутрішньолікарняних хірургічних інфекцій (*K.pneumoniae*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *E.agglomerans*,

*E.sakazakii*, *A.baumannii* та *P.aeruginosa*) з полірезистентністю до антибіотиків, виявились не стійкими до дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву МС-10 – час їхнього виживання не перевищував 72 год і не залежав від чутливості до антибіотиків.

8. У результаті клінічної апробації використання малеолярного гвинта зі сплаву МС-10 для остеосинтезу перелому внутрішньої кісточки показано, що біорезорбція імплантата не супроводжується клінічними проявами та ускладненнями, а також не впливає на терміни загоєння м'яких тканин і формування кісткового регенерату в зоні перелому. На підставі експериментально-клінічного дослідження обґрунтовано використання для остеосинтезу кісток імплантатів із біорезорбційного сплаву на основі магнію МС-10, які не потребують повторної операції з видалення, не впливають на остеогенез та не викликають місцевих і системних реакцій.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агалков, В. В., Пушкарев, С. Ю., & Никулин, Л. В. (2008). Исследование свойств новых магниевых сплавов под давлением автомобильных деталей. *Литейное производство*, 3, 27–30.
2. Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., Чорний, В. М., Лукінов, В. В., Клочихін, В. В., & Зеленюк, О. М. (2019). *Ливарний сплав на основі магнію з підвищеними властивостями*. Патент України на корисну модель № 133878.
3. Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., Чорний, В. М., Клочихін В. В., Силенко, С. А., Зеленюк, О. М., & Лук'яненко, О. С. (2020). *Ливарний сплав на основі магнію з покращеною пластичністю*. Патент України на корисну модель № 141769.
4. Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., Чорний, В. М., Табунщик, Г. В., Клочихін, В. В., & Зеленюк, О. М. (2020). *Ливарний магнієвий сплав підвищеної міцності*. Патент України на корисну модель № 142203.
5. Альтман, М. Б., Антипова, А. П., & Блохина, В. А. (1978). *Магниевые сплавы: справочник: в 2 ч. Ч. 1: Металловедение магния и его сплавов. Области применения*. Москва: Металлургия. 231 р.
6. Баринов, С. М., & Комлев, В. С. (2005). *Биокерамика на основе фосфатов кальция* (рр. 45–52). Москва: Наука.
7. Белецкий, М. С., & Гальперин, Е. Л. (1961). О кристаллической структуре некоторых фаз в сплавах магния с церием и неодимом. *Физика металлов и металловедение*, (11), 698–704.
8. Бенгус, Л. М., Дедух, Н. В., & Малышкина, С. В. (2009). Полимерные композиты в ортопедии и травматологии. *Український морфологічний альманах*, 7 (3), 11–14.
9. Бляблин, А. А., Бородкин, В. С., & Комиссарова, Л. А. (1988). Влияние РЗМ на свойства сплавов на основе магния, применяемых при остеосинтезе. *Металловедение и термическая обработка металлов*, (2), 29–31.



10. Бобрышев, Б. Л. & Александрова, Ю. П. (1988). Воспламенение магния и его сплавов. *Металловедение и термическая обработка металлов*, 3, 41–44.

11. Богуслаєв, В. О., Беліков, С. Б., Колесник, Ю. М., Великий, В. І., Чорний, В. М., Внуков, Ю. М., Цивірко, Е. І., & Шаломєєв, В. А. (2012). Україна. *Біодеградуєчий ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу*. Патент України на корисну модель № 66702.

12. Богуслаєв, В. О., Беліков, С. Б., Колесник, Ю. М., Цивірко, Е. І., Чорний, В. М., Головаха, М. Л., Яцун, Є. В. (2020). *Сплави на основі магнію для імплантатів при остеосинтезі*. Запоріжжя: АТ «МоторСіч».

13. Богуслаєв, В. О., Цивірко, Е. І., Шаломєєв, В. А., & Чорний, В. М. (2016). Новий біодеградуєчий ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування» (8-9 вересня, рр. 11–12)*. Запоріжжя.

14. Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., Жерновая, Г. А., Черный, В. Н., & Яцун, Е. В. (2014). Экспериментальная оценка общетоксического действия имплантатов из сплава на основе магния. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 10–15. <https://doi.org/10.15674/0030-59872014310-15>

15. Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., Черный, В. Н., & Яцун, Е. В. (2013). Особенности метаболизма лабораторных крыс при биодеградации имплантата из сплава на основе магния. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 43–46. <https://doi.org/10.15674/0030-59872013343-46>

16. Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., Чорний, В. М., & Яцун, С. В. (2013). Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації оригінального магнієвого сплаву в експерименті на щурах. *Проблеми військової охорони здоров'я*, (3), 152–158.

17. Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., Жернова, Г. А., Чорний, В. М., & Яцун, Є. В. (2013). Вплив продуктів біодеградації імплантів зі сплаву на основі магнію на організм лабораторних щурів. *Запорожский медицинский*

журнал, (5), 15–18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.5.18769>

18. Головаха, М. Л., Черный, В. Н., Яцун, Е. В., Тертышный, С. И., & Дикий, К. Л. (2013). Регенерация костной ткани при остеосинтезе имплантатами из сплавов на основе магния в эксперименте. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 45–50. <https://doi.org/10.15674/0030-59872013245-50>

19. Головаха, М. Л., Чорний, В. М., & Яцун, Є. В. (2020). Ливарні біодеградуючі сплави на основі магнію для імплантів при остеосинтезі. *Матеріали 3-го з'їзду ГО «Всеукраїнська асоціація травматології та остеосинтезу»* (12-13 березня, pp. 27–28). Київ.

20. Головаха, М. Л., Яцун, Є. В., & Чорний, В. М. (2013). Історичні аспекти застосування біодеградуючих сплавів на основі магнію в остеосинтезі (огляд літератури). *Військова медицина України*, 13(1), 28–33.

21. Головаха, М. Л., Яцун, Є. В., Чорний, В. М., & Шишка, І. В., (2013). *Малеолярний гвинт*. Патент на корисну модель № 83676.

22. Городецкий, В. В., & Галибов, О. Б. (2008). *Препараты магния в медицинской практике*. Москва: Медпрактика. 44с.

23. ГОСТ 11069-74 (2003). *Алюминий первичный. Марки*. Москва: Стандартиформ. 8 р.

24. ГОСТ 2856-79 (1981). *Сплавы магниевые литейные. Марки*. Москва: Изд-во стандартов. 4 р.

25. ГОСТ 3640-94 (1997). *Цинк. Технические условия*. Москва: Изд-во стандартов. 9 р.

26. ГОСТ 804-93 (1997). *Магний первичный в чушках. Технические условия*. Москва: Изд-во стандартов. 8 р.

27. ГОСТ 860-75 (1977). *Олово технические условия*. Москва: Стандартиформ. 12 р.

28. Григорович, В. К. (1969). *Жаропрочность и диаграммы состояния*. Москва: Металлургия. 324 р.

29. Гринберг, Н. М. (1991). *Структура и усталостная прочность*

*магниевого сплава*. Москва: Металлургия.

30. Грунтовский, Г. Х., Дедух, Н. В., Малышкина, С. В., & Колесниченко, В. А. (1998). Корундовая керамика-пластический материал для кости. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 22–25.

31. Губский, Ю. И., Беленичев, И. Ф., & Левицкий, Е. Л. (2005). Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы). *Современные проблемы токсикологии*, 8(3), 20–26.

32. Гудушаури, О. Н., Микадзе, Г. С., & Думбадзе, Г. Г. (1985). Результаты и перспективы применения эндопротезов из корундовой керамики. *Хирургия*, (11), 124–128.

33. Гшнейднер, К. А. (1965). *Сплавы редкоземельных металлов*. Москва: Мир. 428 р.

34. Даркен, Л. С., & Гурри, Р. В. (1960). *Физическая химия металлов*: Москва: Металлургиздат. 582 р.

35. Дедух, Н. В., & Малишкіна, С. В. (2010). Остеоінтеграція кісткової тканини з титановими імплантатами. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 93–100.

36. Дорохина, Л. Н., & Таужнянская, З. А. (2000). *Легкие цветные металлы и сплавы: справочник* (Vol. 2). Москва: ЦНИИцветмет.

37. Дорохина, Л. Н., & Таужнянская, З. А. (2000). *Легкие цветные металлы и сплавы: справочник*. М.: ЦНИИцветмет.

38. Дриц, М. Е. & Свидерская, З. А. (1974). Исследование свойств сплавов магний-гадолиний. *Технология легких сплавов*, 5, 12–17.

39. Дриц, М. Е. (1964). *Магниевого сплавы для работы при повышенных температурах: свойства магниевого сплава в зависимости от состава, структуры и температуры*. Москва: Наука. 229 р.

40. Дриц, М. Е. (1972). *Сверхлегкие конструкционные сплавы*. Москва: Наука. 144 р.

41. Дриц, М. Е., & Рохлин, Л. Л. (1983). *Магниевого сплавы с особыми*

*акустическими свойствами*. Москва: Металлургия.

42. Дриц, М. Е., Падежнова, Е. М., Добаткина, Т. В. (1979). Фазовые равновесия и свойства сплавов Mg-Y-Cd, богатых магнием. *Металлы*, 4, 193–198.

43. Дриц, М. Е., Торопова, Л. С., Гущина, Ф.Л. (1984). О некоторых свойствах фазы Al<sub>3</sub>Sc. *Известия ВУЗов: Цветная металлургия*, 1, 123–124.

44. Дриц, М. Х., & Абрикосов, Н. Х. (1979). *Магниево-иттриевые сплавы с иттрием*. Москва: Наука. 162 с.

45. Дроздов, А. А. & Дроздова, М. В. (2008). *Неорганическая химия* (рр. 230). Москва: Эксмо.

46. Елагин, В. И., Захаров, В. В., & Дриц, А. М. (1982). *Структура и свойства сплавов системы Al-Zn-Mg*. Москва: Металлургия. 219 р.

47. Елагин, В. И., Захаров, В. В., & Ростова, Т. Д. (1992). Алюминиевые сплавы, легированные скандием. *Металловедение и термическая обработка металлов*, (1), 24–28.

48. Знаменский, М. С. (1945). Металлический остеосинтез посредством аппаратуры из рассасывающегося металла. *Хирургия*, (12), 60–63.

49. Киселевский, М. В., Анисимова, Н. Ю., Полоцкий, Б. Е., Мартыненко, Н. С., Лукьянова, Е. А., Ситдикова, С. М., & Добаткин, С. В. (2019). Биоразлагаемые магниевые сплавы-перспективные материалы медицинского назначения (обзор). *Современные технологии в медицине*, 11(3), 146–157, <https://doi.org/10.17691/stm.2019.11.3.18>.

50. Колачев, Б. А., Елагин, В. И., & Ливанов, В. А. (2005). *Металловедение и термическая обработка цветных металлов и сплавов*. Москва: Металлургия. 414 р.

51. Колачев, Б. А., Елагин, В. И., & Ливанов, В. А. (2005). *Металловедение и термическая обработка цветных металлов и сплавов*. Москва: Металлургия. 181 р.

52. Корж, А. А., Грунтовский, Г. Х., Корж, Н. А., & Михайлив, Т. В. (1992). *Керамопластика в ортопедии и травматологии*. Львов: Свит.

53. Корж, М. О., Філіпенко, В. А., Малишкіна, С. В., & Ульянов, Н. В. (2004). *Застосування гідроксилпатитної кераміки, легованої іонами срібла, для пластики кісткових порожнин. Методичні рекомендації*. Харків: Основа. 16 с.

54. Корж, Н. А., & Грунтовский, Г. Х. (1998). Применение имплантатов из керамики в хирургии опорно-двигательного аппарата. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 14–17.

55. Корж, Н. А., Выва, О. Е., Дедух, Н. В., & Малышкина, С. В. (2007). Керамические биоматериалы в ортопедии и травматологии (от лабораторных исследований к практической медицине – достижения института). *Збірник тез міжнародної конференції з актуальних проблем артрології та вертебрології присвяченої 100-річчю ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. професора М.І. Ситенка АМН України» (4-5 жовтня, рр. 38)*. Харків.

56. Корж, Н. А., Дедух, Н. В., & Малышкина, С. В. (2005). Кальций-фосфатные керамики в ортопедии / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, С.В. Малышкина. *Український медичний альманах*, 8(2), 185–190.

57. Корж, Н. А., Малышкина, С. В., Дедух, Н. В., & Тимченко, И. Б. (2014). Биоматериалы в ортопедии и травматологии – роль А.А. Коржа в развитии проблемы. In: *Наследие. А.А. Корж. ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И.Ситенко НАМН Украины»* (рр. 35 – 49).

58. Корнилов, И. И. (1961). *Физико-химические основы жаропрочности сплавов*. Москва: Изд-во АН СССР. 516 р.

59. Лашко, Н. Ф., Морозова, Г. И., Нефедова, Л. П., & Никольская, Е. М. (1974). Фазовый состав неравновесных сплавов на основе магния, содержащих иттрий. *Металлы*, 6, 217–220.

60. Лякишев, Н. П. (1996). *Диаграммы состояния двойных металлических систем: Справочник*. Москва: Машиностроение. 992 р.

61. Макаров, В. И. & Скачков, Ю. Н. (1972). *Сварка магниевых сплавов*. Москва: Машиностроение. 354 р.

62. Матвеева, Н. М., & Корнилов, И. И. (1971). *Металлиды-строение, свойства, применение: Сборник статей* (pp. 65–67). Наука, 2.
63. Миклина, Н. В. (1975). Исследования в области производства высокопрочных магниевых сплавов, легированных иттрием. *Технология легких сплавов, ВИЛС*, (10), 81-87.
64. Музиченко, П. Ф. (2012). Проблемы біоматеріаловедення в травматології та ортопедії. *Травма*, 1, 94–98.
65. Нерянов, Ю. М., Головаха, М. Л., Бєленічев, І. Ф., Чорний, В. М., & Яцун, Є. В. (2013). Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву в експерименті. *Патологія*, (2), 68–71. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2013.2.17795>
66. Никулин, Л. В. (1975). Расширение номенклатуры магниевых сплавов для литья под давлением. *Развитие и совершенствование литья под давлением* (pp 114-118). Москва: МДНТП им. Дзержинского.
67. Никулин, Л. В., Липчин, Т. Н., & Заславский, М. Л. (1978). *Литье под давлением магниевых сплавов*. Москва: Машиностроение. 181 p.
68. Осипов, К. А. (1960). *Вопросы теории жаропрочности металлов и сплавов*. Москва: АН СССР. 285 p.
69. Радченко, В. О., Дєдух, Н. В., Малишкіна, С. В., Бенгус, Л. М., Батура, І. О., & Попов, Г. Ф. (2010). Особливості остеорепаративного процесу в разі імплантації композитів на основі лактидів і гліколідів з різним вмістом трикальційфосфату і гідроксилапатиту. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 15–21.
70. Рейнор, Г. В. (1994). *Металловедение магния и его сплавов*. Москва: Металлургия. 486 p.
71. Рохлин, Л. Л. (1980). *Магниевые сплавы, содержащие редкоземельные металлы*. Москва: Наука. 192 с.
72. Рохлин, Л. Л., & Пепелян, А. Г. (1990). Свойства и структура деформируемых магниевых сплавов системы Mg-Al-Si. *Металловедение и термическая обработка металлов*, 10, 56–59.

73. Рохлин, Л. Л., Добаткина, Т. В., Никитина, Н. И., & Тарытина, И. Е. (2004). Строение и свойства тройных магниевых сплавов, содержащих два редкоземельных металла разных подгрупп. *Технология легких сплавов*, (5), 4–7.

74. Рохлин, Л.Л. & Никитина, Н. И. (1999). Механические свойства сплавов магния с диспрозием. *Металловедение и термическая обработка металлов*, 6, 37–39.

75. Самсонов, Г. В., Перминов, В. П. (1971). *Магниты*. Киев: Наукова думка. 343 р.

76. Сомов, А. А. (1956). Остеосинтез рассасывающимся металлом. *Хирургия*, (1), 36–42.

77. Стефанов, О. В. (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації*. Київ. 528 р.

78. Ткаченко, С. С. (1993). *Остеосинтез полимерами*. Retrieved from [http://bone-surgery.ru/view/osteosintez\\_polimerami/](http://bone-surgery.ru/view/osteosintez_polimerami/)

79. Тертишний, С. І., Дикий, К. Л., Головаха, М. Л., Чорний, В. Н., & Яцун, Є. В. (2012). Морфогенез репаративної регенерації кісткової тканини в умовах застосування магній-резорбуючих імплантів. *Патологія*, 1, 85–88. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2012.1.15861>

80. Тертышный, С. И., Дикий, К. Л., Головаха, М. Л., Черный, В. Н. & Яцун, Е. В. (2012). Морфогенез репаративной регенерации костной ткани в условиях применения магний-резорбируемых имплантов. *Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти травматології та ортопедії»* (24-25 травня, рр. 28–30). Донецьк.

81. Тетюхин, В.В., Падерина, Н. С., & Агалков, В. В. (2006). Магнєвєє сплавь для автомобильных отливок. *Литейное производство*, 1, 14–16.

82. Тихоновский, М. А., Шепелев, А. Г., Кутний, К. В., & Немашкало, О. В. (2008). Биоматериалы: анализ современных тенденций развития на основе данных об информационных потоках. *Вопросы атомной науки и*

техники, 1, 166–172.

83. Тишкін, С. М., Бондаренко, Л. Б., & Коваленко, В. М. (2011). *Доклінічні дослідження фармакології безпеки лікарських засобів. Методичні рекомендації*. Київ. 22 с.

84. Торопова, Л. С., Характерова, М. Л., Добаткина, Т. В. (1994). Фазовые равновесия и свойства сплавов системы Al-Si-Sc. *Материалы международной конференции «Скандий и перспективы его использования»* (18-19 октября, pp. 23–24). Москва: МИСИС.

85. Троицкий, В. В., & Цитрин, Д. Н. (1944). Рассасывающийся металлический сплав «Остеосинтезит» как материал для скрепления кости при переломах. *Хирургия*, (4), 41–44.

86. Уоббер, Д. (1962). *Металлургия и металловедение плутония и его сплавов*. Москва: Госатомиздат. 102 р.

87. Уткин, Н. И. (2002). *Производство цветных металлов*. Москва: Интерметинжиниринг. 442 с.

88. Уткин, Н. И. (2004). *Производство цветных металлов*. Москва: Интерметинжиниринг. 442 р.

89. Филиппенко, В. А., Севидова, Е. К., Дедух, Н. В., Малышкина, С. В., Симонова, А. А., Тимченко, И. Б., & Москаленко, В. А. (2011). Исследование коррозионно-химических свойств и биосовместимости субмикроструктурного титана марки BT1-0. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 68–72.

90. Хансен, М., Андерко, К., & Новиков, П. К. (1962). *Структуры двойных сплавов* (Vol. 1). Москва: Металлургия. 608 р.

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

92. Чемирис, А. И., Цивирко, Э. И., Черный, В. Н., Шаломеев, В. А., &



Яцун, Е. В. (2011). Биорезорбтивные свойства сплавов магния. *Травма*, 12(3), 144–146. <http://www.mif-ua.com/archive/article/23312>

93. Чернега, Д. Ф. (2002). Некоторые технологические особенности разработки скандий-содержащего модификатора для магниевых сплавов. *Процессы литья*, 1, 28–32.

94. Чернега, Д. Ф., Сороченко, В. Ф., & Кудь, П. Д. (2002). Некоторые технологические особенности разработки скандий-содержащего модификатора для магниевых сплавов. *Процессы литья*, 1, 28–32.

95. Черный, В. Н. (2013). Перспективы применения биodeградирующих сплавов на основе магния в остеосинтезе. *Запорожский медицинский журнал*, (6), 76–79. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.6.20835>

96. Черный, В. Н., Яцун, Е. В., & Головаха, М. Л. (2013). Влияние имплантатов из сплава на основе магния на костную ткань и организм лабораторных животных. *Збірник наукових праць XVI з'їзду ортопедів-травматологів України (3-5 жовтня, pp. 552–554)*. Харків.

97. Черный, В. Н., Яцун, Е. В., & Головаха, М. Л. (2014). Исторические аспекты применения биodeградирующих сплавов на основе магния для остеосинтеза (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 105–109. <https://doi.org/10.15674/0030-598720141105-109>

98. Черный, В. Н., Яцун, Е. В., Головаха, М. Л., & Шаломеев, В. А. (2016). Новый растворимый сплав на основе магния для применения в травматологии. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (4), 26–33. <https://doi.org/10.15674/0030-59872016426-33>

99. Черный, В. Н., Яцун, Е. В., Полищук, Н. Н., Камышний, А. М., & Головаха, М. Л. (2018). Антибактериальные свойства модифицированного магниевоего сплава *in vitro*. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 47–52. <https://doi.org/10.15674/0030-59872018147-52>

100. Чорний, В. М. (2019). Антибактеріальні властивості модифікованого магнієвого сплаву по відношенню до кпінічних штамів неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *in vitro*. *Ортопедия*,

*травматология и протезирование*, (3), 60–63. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019360-63>

101. Чорний, В. М., & Яцун, Є. В. (2019). Механічні властивості імплантів на основі сплавів магнію для остеосинтеза. *Збірник матеріалів XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України* (9-11 жовтня, pp. 192). Івано-Франківськ.

102. Чорний, В. М., Головаха, М. Л., Яцун, Є. В. (2020). Клінічний приклад використання біорезорбційного малеолярного гвинта для остеосинтезу внутрішньої кісточки. *Запорозький медичинський журнал*, 22(5), 727–731. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5xxxxx>

103. Чорний, В. М., Поліщук, Н. М., & Кирик, Д. Л. (2020). Чутливість резистентних до антибіотиків клінічних штамів стафілококів і ентерококів до продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 68–74. <https://doi.org/10.15674/0030-59872020268-74>

104. Чорний, В. М., Яцун, Є. В., & Головаха, М. Л. (2012). Особливості регенерації кісткової тканини при остеосинтезі імплантатами зі сплавів на основі магнію у експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2, 333–336.

105. Шаломеев, В., Айкин, М., Черный, В., & Наумик, В. (2019). Разработка и исследование нового биорастворимого литейного сплава системы Mg–Zr–Nd для остеосинтеза. *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*, 1 (12), 40–48. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2019.157495>

106. Шведова, М. В., Анфиногенова, Я. Д., Дамбаев, Г. Ц., & Вусик, А. Н. (2016). Методы остеосинтеза грудины в лечении и профилактике осложненной срединной стернотомии. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*, 31(3), 26–32. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-3-26-32>

107. Школьников, М. А., Чупрова, С. Н., Калинин, Л. А., Березницкая, В. В., & Абдулатипова, И. В. (2002). *Метаболизм магния и терапевтическое*

значение его препаратов. Москва: Медпрактика. 28 р.

108. Юм-Розери, В., & Рейнор, Г. В. (1959). *Структура металлов и сплавов*. Москва: Metallurgizdat. 391 р.

109. Юсуфова, З. А., & Лесков, Г. И. (1970). К вопросу о механизме разрушения окисных плен при сварке алюминиевых сплавов в среде инертных газов. *Сварочное производство*, (7), 12–16

110. Angrisani, N., Seitz, J. M., Meyer-Lindenberg, A., & Reifenrath, J. (2012). *Rare earth metals as alloying components in magnesium implants for orthopaedic applications. New features on magnesium alloys*. <http://dx.doi.org/10.5772/48335>

111. Acar, B., Kose, O., Unal, M., Turan, A., Kati, Y. A., & Guler, F. (2020). Comparison of magnesium versus titanium screw fixation for biplane chevron medial malleolar osteotomy in the treatment of osteochondral lesions of the talus. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie*, 30(1), 163–173. <https://doi.org/10.1007/s00590-019-02524-1>

112. Al-Mulhim, F. A., Baragbah, M. A., Sadat-Ali, M., Alomran, A. S., & Azam, M. Q. (2014). Prevalence of surgical site infection in orthopedic surgery: a 5-year analysis. *International surgery*, 99(3), 264–268. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-13-00251.1>

113. Amano, H., Hanada, K., Hinoki, A., Tainaka, T., Shirota, C., Sumida, W., Yokota, K., Murase, N., Oshima, K., Chiba, K., Tanaka, Y., & Uchida, H. (2019). Biodegradable Surgical Staple Composed of Magnesium Alloy. *Scientific reports*, 9(1), 14671. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51123-x>

114. Antoniac, I., Miculescu, F., Cotrut, C., Ficai, A., Rau, J. V., Grosu, E., Antoniac, A., Tecu, C., & Cristescu, I. (2020). Controlling the Degradation Rate of Biodegradable Mg-Zn-Mn Alloys for Orthopedic Applications by Electrophoretic Deposition of Hydroxyapatite Coating. *Materials (Basel, Switzerland)*, 13(2), 263. <https://doi.org/10.3390/ma13020263>

115. Atrens, A., Liu, M., & Abidin, N. I. Z. (2011). Corrosion mechanism applicable to biodegradable magnesium implants. *Materials Science and*

*Engineering: B*, 176(20), 1609–1636.

116. Aytaç, S., Schnetzke, M., Swartman, B., Herrmann, P., Woelfl, C., Heppert, V., Gruetzner, P. A., & Guehring, T. (2014). Posttraumatic and postoperative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 134(2), 159–165. <https://doi.org/10.1007/s00402-013-1907-2>

117. Barfield, W. R., Colbath, G., DesJardins, J. D., An, Y. H., & Hartsock, L. A. (2012). The potential of magnesium alloy use in orthopaedic surgery. *Current Orthopaedic Practice*, 23(2), 146–150.

118. Baril, G., Galicia, G., Deslouis, C., Pébère, N., Tribollet, B., & Vivier, V. (2006). An impedance investigation of the mechanism of pure magnesium corrosion in sodium sulfate solutions. *Journal of the Electrochemical Society*, 154(2), 108.

119. Bi, Y., Van De Motter, R. R., Ragab, A. A., Goldberg, V. M., Anderson, J. M., & Greenfield, E. M. (2001). Titanium particles stimulate bone resorption by inducing differentiation of murine osteoclasts. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 83(4), 501–508. <https://doi.org/10.2106/00004623-200104000-00004>

120. Bohner M. (2000). Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury*, 31 Suppl 4, 37–47. [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(00\)80022-4](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(00)80022-4)

121. Bondarenko, A., Hewicker-Trautwein, M., Erdmann, N., Angrisani, N., Reifenrath, J., & Meyer-Lindenberg, A. (2011). Comparison of morphological changes in efferent lymph nodes after implantation of resorbable and non-resorbable implants in rabbits. *Biomedical engineering online*, 10, 32. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-10-32>

122. Brar, H. S., Platt, M. O., Sarntinoranont, M., Martin, P. I., & Manuel, M. V. (2009). Magnesium as a biodegradable and bioabsorbable material for medical implants. *Jom*, 61(9), 31–34.

123. Brunette, D. M., Tengvall, P., Textor, M., & Thomsen, P. (Eds.).

(2012). *Titanium in medicine: material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications*. Springer Science & Business Media.

124. Byun, S. H., Lim, H. K., Cheon, K. H., Lee, S. M., Kim, H. E., & Lee, J. H. (2020). Biodegradable magnesium alloy (WE43) in bone-fixation plate and screw. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 108(6), 2505–2512. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34582>

125. Calandrelli, L., Immirzi, B., Malinconico, M., Volpe, M. G., Oliva, A., & Della Ragione, F. (2000). Preparation and characterisation of composites based on biodegradable polymers for “in vivo” application. *Polymer*, 41(22), 8027–8033.

126. Castellani, C., Lindtner, R. A., Hausbrandt, P., Tschegg, E., Stanzl-Tschegg, S. E., Zanoni, G., ... & Weinberg, A. M. (2011). Bone–implant interface strength and osseointegration: Biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control. *Acta biomaterialia*, 7(1), 432–440.

127. Chakraborty Banerjee, P., Al-Saadi, S., Choudhary, L., Harandi, S. E., & Singh, R. (2019). Magnesium Implants: Prospects and Challenges. *Materials (Basel, Switzerland)*, 12(1), 136. <https://doi.org/10.3390/ma12010136>

128. Charyeva, O., Thormann, U., Schmidt, S., Sommer, U., Lips, K., Heimann, L., & Schnettler, R. (2014, July). In vivo comparison of new biodegradable magnesium-based implants for orthopaedic uses. In *Orthopaedic Proceedings* (Vol. 96, Supp.11, pp. 247). The British Editorial Society of Bone & Joint Surgery.

129. Chen, F., Zhou, H., Yao, B., Qin, Z., & Zhang, Q. (2007). Corrosion resistance property of the ceramic coating obtained through microarc oxidation on the AZ31 magnesium alloy surfaces. *Surface and Coatings Technology*, 201(9-11), 4905–4908.

130. Chen, J., Wang, J., Han, E., Dong, J., & Ke, W. (2006). Corrosion behavior of AZ91D magnesium alloy in sodium sulfate solution. *Materials and Corrosion*, 57(10), 789–793.

131. Chen, K., Xie, X., Tang, H., Sun, H., Qin, L., Zheng, Y., ... & Fan, Y.

(2020). In vitro and in vivo degradation behavior of Mg–2Sr–Ca and Mg–2Sr–Zn alloys. *Bioactive Materials*, 5(2), 275–285. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.02.014>. eCollection 2020 Jun.

132. Chen, Y., Dou, J., Yu, H., & Chen, C. (2019). Degradable magnesium-based alloys for biomedical applications: The role of critical alloying elements. *Journal of Biomaterials Applications*, 33(10), 1348–1372. <https://doi.org/10.1177/0885328219834656>

133. Choo, J. T., Lai, S. H. S., Tang, C. Q. Y., & Thevendran, G. (2019). Magnesium-based bioabsorbable screw fixation for hallux valgus surgery—A suitable alternative to metallic implants. *Foot and Ankle Surgery*, 25(6), 727–732. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2018.09.001>

134. Chornyi, V. M. (2020). Antibacterial properties of a modified magnesium alloy in vitro with clinical strains of non-fermentative gram-negative microorganisms. *Запорозький медичинський журнал*, 1, 103–106. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194637>

135. Chornyi, V. M., Polishchuck, N. M., Kamyshnyi, O. M., & Holovakha, M. L. (2018). Результати вивчення in vitro антибактеріальної активності модифікованого магнієвого сплаву щодо тест-штамів *E. coli* та *P. aeruginosa*. *Патологія*, (3), 337–340. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151854>

136. Dearnley, P. A. (2005). A brief review of test methodologies for surface-engineered biomedical implant alloys. *Surface and Coatings Technology*, 198(1-3), 483–490.

137. Dhandayuthapani, B., Yoshida, Y., Maekawa, T., & Kumar, D. S. (2011). Polymeric scaffolds in tissue engineering application: a review. *International journal of polymer science*, 2011. Retrieved from <http://www.oalib.com/references/13495176>

138. Dou, Y., Li, N., Zheng, Y., & Ge, Z. (2014). Effects of fluctuant magnesium concentration on phenotype of the primary chondrocytes. *Journal of biomedical materials research Part A*, 102(12), 4455–4463.

139. Dou, Y., Mujeeb, A., Zheng, Y., & Ge, Z. (2014). Optimization of dual

effects of Mg–1Ca alloys on the behavior of chondrocytes and osteoblasts in vitro. *Progress in Natural Science: Materials International*, 24(5), 433–440.

140. Erbel, R., Di Mario, C., Bartunek, J., Bonnier, J., de Bruyne, B., Eberli, F. R., Erne, P., Haude, M., Heublein, B., Horrigan, M., Ilsley, C., Böse, D., Koolen, J., Lüscher, T. F., Weissman, N., Waksman, R., & PROGRESS-AMS (Clinical Performance and Angiographic Results of Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents) Investigators (2007). Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet (London, England)*, 369(9576), 1869–1875. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60853-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60853-8)

141. Farraro, K. F., Kim, K. E., Woo, S. L., Flowers, J. R., & McCullough, M. B. (2014). Revolutionizing orthopaedic biomaterials: The potential of biodegradable and bioresorbable magnesium-based materials for functional tissue engineering. *Journal of biomechanics*, 47(9), 1979–1986. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.12.003>

142. Feyerabend, F., Witte, F., Kammal, M., & Willumeit, R. (2006). Unphysiologically high magnesium concentrations support chondrocyte proliferation and redifferentiation. *Tissue engineering*, 12(12), 3545–3556. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.3545>

143. Golovakha, M., Chorniy, V., & Yatsun, E. (2012). Experimental research of magnesium alloys resorption of in vitro. *Abstracts of the 15 th ESSKA Congress* (May 2-5, pp. 354). Geneva, Switzerland.

144. Gray, J., & Luan, B. (2002). Protective coatings on magnesium and its alloys—a critical review. *Journal of alloys and compounds*, 336(1-2), 88–113.

145. Guo, Y., Yu, Y., Han, L., Ma, S., Zhao, J., Chen, H., ... & Zhou, Y. (2019). Biocompatibility and osteogenic activity of guided bone regeneration membrane based on chitosan-coated magnesium alloy. *Materials Science and Engineering: C*, 100, 226-235. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.006>

146. Hagandora, C. K., Tudares, M. A., & Almarza, A. J. (2012). The effect of magnesium ion concentration on the fibrocartilage regeneration potential of goat

costal chondrocytes. *Annals of biomedical engineering*, 40(3), 688–696. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0433-z>

147. Hampp, C., Ullmann, B., Reifenrath, J., Angrisani, N., Dziuba, D., Bormann, D., ... & Meyer-Lindenberg, A. (2012). Research on the biocompatibility of the new magnesium alloy LANd442—an in vivo study in the rabbit tibia over 26 weeks. *Advanced Engineering Materials*, 14(3), B28–B37.

148. Hänzi, A. C., Gerber, I., Schinhammer, M., Löffler, J. F., & Uggowitzer, P. J. (2010). On the in vitro and in vivo degradation performance and biological response of new biodegradable Mg–Y–Zn alloys. *Acta biomaterialia*, 6(5), 1824–1833.

149. Hartwig A. (2001). Role of magnesium in genomic stability. *Mutation research*, 475(1-2), 113–121. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(01\)00074-4](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(01)00074-4)

150. Hassiotis, N. D., & Petropoulos, G. P. (2006). Influence of surface roughness on corrosion resistance of turned carbon steel parts. *International Journal of Machining and Machinability of Materials*, 1(2), 202–212.

151. He, G., Wu, Y., Zhang, Y., Zhu, Y., Liu, Y., Li, N., ... & Zheng, Y. (2015). Addition of Zn to the ternary Mg–Ca–Sr alloys significantly improves their antibacterial properties. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(32), 6676–6689. <https://doi.org/10.1039/c5tb01319d>

152. Hiromoto, S., & Yamamoto, A. (2009). High corrosion resistance of magnesium coated with hydroxyapatite directly synthesized in an aqueous solution. *Electrochimica Acta*, 54(27), 7085–7093.

153. Holland, S. J., & Tighe, B. J. (1992). Biodegradable polymers. *Advances in pharmaceutical science*, 6, 101–164.

154. Hong, K., Park, H., Kim, Y., Knapek, M., Minárik, P., Máthis, K., ... & Choe, H. (2019). Mechanical and biocorrosive properties of magnesium-aluminum alloy scaffold for biomedical applications. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 98, 213–224. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.06.022>

155. Hoppe, A., Güldal, N. S., & Boccaccini, A. R. (2011). A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-



ceramics. *Biomaterials*, 32(11), 2757–2774.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.004>

156. Hort, N., Huang, Y., Fechner, D., Störmer, M., Blawert, C., Witte, F., Vogt, C., Drücker, H., Willumeit, R., Kainer, K. U., & Feyerabend, F. (2010). Magnesium alloys as implant materials--principles of property design for Mg-RE alloys. *Acta biomaterialia*, 6(5), 1714–1725.  
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.09.010>

157. Huehnerschulte, T. A., Angrisani, N., Rittershaus, D., Bormann, D., Windhagen, H., & Meyer-Lindenberg, A. (2011). In vivo corrosion of two novel magnesium alloys ZEK100 and AX30 and their mechanical suitability as biodegradable implants. *Materials*, 4(6), 1144-1167.

158. Jacobs, J. J., Hallab, N. J., Skipor, A. K., & Urban, R. M. (2003). Metal degradation products: a cause for concern in metal-metal bearings?. *Clinical orthopaedics and related research*, (417), 139–147.  
<https://doi.org/10.1097/01.blo.0000096810.78689.62>

159. Janning, C., Willbold, E., Vogt, C., Nellesen, J., Meyer-Lindenberg, A., Windhagen, H., Thorey, F., & Witte, F. (2010). Magnesium hydroxide temporarily enhancing osteoblast activity and decreasing the osteoclast number in peri-implant bone remodelling. *Acta biomaterialia*, 6(5), 1861–1868.  
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.12.037>

160. Ji, X. J., Gao, L., Liu, J. C., Wang, J., Cheng, Q., Li, J. P., Li, S. Q., Zhi, K. Q., Zeng, R. C., & Wang, Z. L. (2019). Corrosion resistance and antibacterial properties of hydroxyapatite coating induced by gentamicin-loaded polymeric multilayers on magnesium alloys. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 179, 429–436. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.04.029>

161. Jin, L., Chen, C., Jia, G., Li, Y., Zhang, J., Huang, H., Kang, B., Yuan, G., Zeng, H., & Chen, T. (2020). The bioeffects of degradable products derived from a biodegradable Mg-based alloy in macrophages via heterophagy. *Acta biomaterialia*, 106, 428–438. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.02.002>

162. Kaesel, V., Tai, P. T., Bach, F. W., Haferkamp, H., Witte, F., &

Windhagen, H. (2003, November). Approach to control the corrosion of magnesium by alloying. In *Magnesium: Proceedings of the 6th International Conference Magnesium Alloys and Their Applications* (pp. 534-539). Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

163. Kamrani, S., & Fleck, C. (2019). Biodegradable magnesium alloys as temporary orthopaedic implants: a review. *BioMetals*, 32(2), 185-193. <https://doi.org/10.1007/s10534-019-00170-y>

164. Kanczler, J. M., Ginty, P. J., Barry, J. J., Clarke, N. M., Howdle, S. M., Shakesheff, K. M., & Oreffo, R. O. (2008). The effect of mesenchymal populations and vascular endothelial growth factor delivered from biodegradable polymer scaffolds on bone formation. *Biomaterials*, 29(12), 1892–1900. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.12.031>

165. Kauhann, H., Wabusseg, H., & Uggowitz, P. J. (2000). Metallurgical and processing aspects of the NRC semi-solid casting technology [J]. *Aluminum*, 76(1/2), 70–75.

166. Kawamura, N., Nakao, Y., Ishikawa, R., Tsuchida, D., & Iijima, M. (2020). Degradation and Biocompatibility of AZ31 Magnesium Alloy Implants In Vitro and In Vivo: A Micro-Computed Tomography Study in Rats. *Materials (Basel, Switzerland)*, 13(2), 473. <https://doi.org/10.3390/ma13020473>

167. Kaya, R. A., Cavuşoğlu, H., Tanik, C., Kaya, A. A., Duygulu, O., Mutlu, Z., Zengin, E., & Aydin, Y. (2007). The effects of magnesium particles in posterolateral spinal fusion: an experimental in vivo study in a sheep model. *Journal of neurosurgery. Spine*, 6(2), 141–149. <https://doi.org/10.3171/spi.2007.6.2.141>

168. Keim, S., Brunner, J. G., Fabry, B., & Virtanen, S. (2011). Control of magnesium corrosion and biocompatibility with biomimetic coatings. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 96(1), 84–90. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31742>

169. Khanarian, N. T., Jiang, J., Wan, L. Q., Mow, V. C., & Lu, H. H. (2012). A hydrogel-mineral composite scaffold for osteochondral interface tissue

engineering. *Tissue engineering. Part A*, 18(5-6), 533–545.  
<https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2011.0279>

170. Kim, S. R., Lee, J. H., Kim, Y. T., Riu, D. H., Jung, S. J., Lee, Y. J., Chung, S. C., & Kim, Y. H. (2003). Synthesis of Si, Mg substituted hydroxyapatites and their sintering behaviors. *Biomaterials*, 24(8), 1389–1398.  
[https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00523-9](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00523-9)

171. Knigge, S. R., & Glasmacher, B. (2018). Comparison between three in vitro methods to measure magnesium degradation and their suitability for predicting in vivo degradation. *The International journal of artificial organs*, 41(11), 772–778. <https://doi.org/10.1177/0391398818772777>

172. Kouichi, M. (2001). Creep strength of Mg based alloys. *Abstract 130th Annual International Meeting and Exhibition of TMS*, (February, pp. 11–15). New Orleans.

173. Kraus, T., Fischerauer, S. F., Hänzli, A. C., Uggowitzner, P. J., Löffler, J. F., & Weinberg, A. M. (2012). Magnesium alloys for temporary implants in osteosynthesis: in vivo studies of their degradation and interaction with bone. *Acta biomaterialia*, 8(3), 1230–1238. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.11.008>

174. Lambotte, A. (1932). L'utilisation du magnésium comme matériel perdu dans l'osteosynthèse. *Bulletins et. Memories de la Societe Nationale de Chirurgie*, 28, 1325–1334.

175. Landolt, D. (2007). *Corrosion and Surface Chemistry of Materials*. USA: CRC Press. 400 p.

176. Lhotka, C., Szekeres, T., Steffan, I., Zhuber, K., & Zweymüller, K. (2003). Four-year study of cobalt and chromium blood levels in patients managed with two different metal-on-metal total hip replacements. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 21(2), 189–195. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00152-3](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00152-3)

177. Li, F., Wu, W., Xiang, L., Weng, G., Hong, H., Jiang, H., & Qian, J. (2015). Sustained release of VH and rhBMP-2 from nanoporous magnesium-zinc-silicon xerogels for osteomyelitis treatment and bone repair. *International journal*

*of nanomedicine*, 10, 4071–4080. <https://doi.org/10.2147/IJN.S82486>

178. Li, L., Gao, J., & Wang, Y. (2004). Evaluation of cyto-toxicity and corrosion behavior of alkali-heat-treated magnesium in simulated body fluid. *Surface and Coatings Technology*, 185(1), 92–98.

179. Li, Y., Liu, G., Zhai, Z., Liu, L., Li, H., Yang, K., Tan, L., Wan, P., Liu, X., Ouyang, Z., Yu, Z., Tang, T., Zhu, Z., Qu, X., & Dai, K. (2014). Antibacterial properties of magnesium in vitro and in an in vivo model of implant-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(12), 7586–7591. <https://doi.org/10.1128/AAC.03936-14>

180. Li, Z., Gu, X., Lou, S., & Zheng, Y. (2008). The development of binary Mg-Ca alloys for use as biodegradable materials within bone. *Biomaterials*, 29(10), 1329–1344. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.12.021>

181. Liang, W., Ning, Z., & Wang, H. (2004). Effect of yttrium on microstructures and properties at elevated temperature of Mg-0,8Zr-0,35Zn alloys. *Journal Rare Earths*, 2(2), 268-271.

182. Liu, C., Ren, Z., Xu, Y., Pang, S., Zhao, X., & Zhao, Y. (2018). Biodegradable Magnesium Alloys Developed as Bone Repair Materials: A Review. *Scanning*, 2018, 9216314. <https://doi.org/10.1155/2018/9216314>

183. Liu, L. J., & Schlesinger, M. (2009). Corrosion of magnesium and its alloys. *Corrosion Science*, 51(8), 1733–1737.

184. Liu, Y. J., Yang, Z. Y., Tan, L. L., Li, H., & Zhang, Y. Z. (2014). An animal experimental study of porous magnesium scaffold degradation and osteogenesis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 47(8), 715–720. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20144009>

185. Lloyd A. W. (2002). Interfacial bioengineering to enhance surface biocompatibility. *Medical device technology*, 13(1), 18–21.

186. Ma, J., Thompson, M., Zhao, N., & Zhu, D. (2014). Similarities and

differences in coatings for magnesium-based stents and orthopaedic implants. *Journal of orthopaedic translation*, 2(3), 118–130. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2014.03.004>

187. Makkar, P., Sarkar, S. K., Padalhin, A. R., Moon, B. G., Lee, Y. S., & Lee, B. T. (2018). In vitro and in vivo assessment of biomedical Mg–Ca alloys for bone implant applications. *Journal of applied biomaterials & functional materials*, 16(3), 126–136. <https://doi.org/10.1177/2280800017750359>

188. Mathieu, S., Rapin, C., Steinmetz, J., & Steinmetz, P. (2003). A corrosion study of the main constituent phases of AZ91 magnesium alloys. *Corrosion Science*, 45(12), 2741–2755.

189. McBride, E. D. (1938). Absorbable metal in bone surgery: A further report on the use of magnesium alloys. *Journal of the American Medical Association*, 111(27), 2464–2467.

190. Meng, B., Chen, J., Guo, D., Ye, Q., & Liang, X. (2009). The effect of titanium particles on rat bone marrow stem cells in vitro. *Toxicology mechanisms and methods*, 19(9), 552–558. <https://doi.org/10.3109/15376510903401716>

191. Merson, D., Brilevsky, A., Myagkikh, P., Tarkova, A., Prokhorikhin, A., Kretov, E., Frolova, T., & Vinogradov, A. (2020). The Functional Properties of Mg-Zn-X Biodegradable Magnesium Alloys. *Materials (Basel, Switzerland)*, 13(3), 544. <https://doi.org/10.3390/ma13030544>

192. Müller, W. D., Nascimento, M. L., Zeddies, M., Córscico, M., Gassa, L. M., & Mele, M. A. F. L. D. (2007). Magnesium and its alloys as degradable biomaterials: corrosion studies using potentiodynamic and EIS electrochemical techniques. *Materials Research*, 10(1), 5–10.

193. Munir, K., Lin, J., Wen, C., Wright, P., & Li, Y. (2020). Mechanical, corrosion, and biocompatibility properties of Mg-Zr-Sr-Sc alloys for biodegradable implant applications. *Acta biomaterialia*, 102, 493–507. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.12.001>

194. Murugan, R., & Ramakrishna, S. (2005). Development of nanocomposites for bone grafting. *Composites Science and technology*, 65(15–16),

2385–2406.

195. Nagels, J., Stokdijk, M., & Rozing, P. M. (2003). Stress shielding and bone resorption in shoulder arthroplasty. *Journal of shoulder and elbow surgery*, *12*(1), 35–39. <https://doi.org/10.1067/mse.2003.22>

196. Nassif, N., & Ghayad, I. (2013). Corrosion protection and surface treatment of magnesium alloys used for orthopedic applications. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/532896>

197. Niki, Y., Matsumoto, H., Suda, Y., Otani, T., Fujikawa, K., Toyama, Y., Hisamori, N., & Nozue, A. (2003). Metal ions induce bone-resorbing cytokine production through the redox pathway in synoviocytes and bone marrow macrophages. *Biomaterials*, *24*(8), 1447–1457. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00531-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00531-8)

198. Persaud-Sharma, D., & McGoron, A. (2012). Biodegradable Magnesium Alloys: A Review of Material Development and Applications. *Journal of biomimetics, biomaterials, and tissue engineering*, *12*, 25–39. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/JBBTE.12.25>

199. Pietak, A., Mahoney, P., Dias, G. J., & Staiger, M. P. (2008). Bone-like matrix formation on magnesium and magnesium alloys. *Journal of materials science. Materials in medicine*, *19*(1), 407–415. <https://doi.org/10.1007/s10856-007-3172-9>

200. Poinern, G. E. J., Brundavanam, S., & Fawcett, D. (2012). Biomedical magnesium alloys: a review of material properties, surface modifications and potential as a biodegradable orthopaedic implant. *American Journal of Biomedical Engineering*, *2*(6), 218–240.

201. Rahman, Q., Lohani, M., Dopp, E., Pemsel, H., Jonas, L., Weiss, D. G., & Schiffmann, D. (2002). Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environmental health perspectives*, *110*(8), 797–800.

202. Razavi, M., Fathi, M., Savabi, O., Beni, B. H., Razavi, S. M., Vashae, D., & Tayebi, L. (2014). Coating of biodegradable magnesium alloy bone implants

using nanostructured diopside ( $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$ ). *Applied Surface Science*, 288, 130–137.

203. Reifenrath, J., Krause, A., Bormann, D., Von Rechenberg, B., Windhagen, H., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Profound differences in the in-vivo-degradation and biocompatibility of two very similar rare-earth containing Mg-alloys in a rabbit model. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*, 41(12), 1054–1061.

204. Revell, P. A., Damien, E., Zhang, X. S., Evans, P., & Howlett, C. R. (2004). The effect of magnesium ions on bone bonding to hydroxyapatite coating on titanium alloy implants. In *Key Engineering Materials* (Vol. 254, pp. 447–450). Trans Tech Publications Ltd.

205. Rezgui, F., Swistek, M., Hiver, J. M., G'sell, C., & Sadoun, T. (2005). Deformation and damage upon stretching of degradable polymers (PLA and PCL). *Polymer*, 46(18), 7370–7385.

206. Rezwan, K., Chen, Q. Z., Blaker, J. J., & Boccaccini, A. R. (2006). Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 27(18), 3413–3431. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.039>

207. Rimondini, L., Nicoli-Aldini, N., Fini, M., Guzzardella, G., Tschon, M., & Giardino, R. (2005). In vivo experimental study on bone regeneration in critical bone defects using an injectable biodegradable PLA/PGA copolymer. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 99(2), 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.05.010>

208. Robinson, D. A., Griffith, R. W., Shechtman, D., Evans, R. B., & Conzemijs, M. G. (2010). In vitro antibacterial properties of magnesium metal against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Acta biomaterialia*, 6(5), 1869–1877. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.10.007>

209. Rosser, J., & Bonewald, L. F. (2012). Studying osteocyte function using the cell lines MLO-Y4 and MLO-A5. *Methods in molecular biology* (Clifton,

*N.J.*), 816, 67–81. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-415-5\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-415-5_6)

210. Sanchez, C. J., Jr, Ward, C. L., Romano, D. R., Hurtgen, B. J., Hardy, S. K., Woodbury, R. L., Trevino, A. V., Rathbone, C. R., & Wenke, J. C. (2013). Staphylococcus aureus biofilms decrease osteoblast viability, inhibits osteogenic differentiation, and increases bone resorption in vitro. *BMC musculoskeletal disorders*, 14, 187. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-187>

211. Saris, N. E., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, J. A., & Lewenstam, A. (2000). Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 294(1-2), 1–26. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(99\)00258-2](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(99)00258-2)

212. Scheffer, D. (2008) Infections in orthopedics and traumatology. Pathogenesis and therapy. *Orthopade*, (37), 709-18.

213. Shaw, B.A. (2003). Corrosion resistance of magnesium alloys. In: S. D. Cramer, B. S. Covino. (Eds.). *Corrosion: Fundamentals, Testing and Protection: ASM Handbook* (Vol. 13a, pp. 692). USA: ASM International.

214. Shi, Y., Qi, M., Chen, Y., & Shi, P. (2011). MAO-DCPD composite coating on Mg alloy for degradable implant applications. *Materials Letters*, 65(14), 2201–2204.

215. Shimizu, Y., Yamamoto, A., Mukai, T., Shirai, Y., Kano, M., Kudo, T., ... & Kikuchi, M. (2010). Medical application of magnesium and its alloys as degradable biomaterials. In *Interface Oral Health Science 2009* (pp. 318–320). Springer, Tokyo.

216. Shumilova, A. A., & Shishatskaya, E. I. (2014). Materials for Restoration of Bone Tissue. *Journal of Siberian Federal University. Biology*, 7(2), 209–219.

217. Song, G. (2007). Control of biodegradation of biocompatible magnesium alloys. *Corrosion science*, 49(4), 1696–1701.

218. Song, S., Song, G. L., Shen, W., & Liu, M. (2012). Corrosion and electrochemical evaluation of coated magnesium alloys. *Corrosion, The Journal of Science and Engineering*, 68(1), 015005-1.



219. Song, Y., Shan, D., Chen, R., Zhang, F., & Han, E. H. (2009). Biodegradable behaviors of AZ31 magnesium alloy in simulated body fluid. *Materials Science and Engineering: C*, 29(3), 1039–1045.

220. Staiger, M. P., Pietak, A. M., Huadmai, J., & Dias, G. (2006). Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review. *Biomaterials*, 27(9), 1728–1734.

221. Thakore, R. V., Greenberg, S. E., Shi, H., Foxx, A. M., Francois, E. L., Prablek, M. A., ... & Sethi, M. K. (2015). Surgical site infection in orthopedic trauma: A case–control study evaluating risk factors and cost. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 6(4), 220–226. doi: 10.1016/j.jcot.2015.04.004.

222. Thomann, M., Krause, C., Angrisani, N., Bormann, D., Hassel, T., Windhagen, H., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Influence of a magnesium-fluoride coating of magnesium-based implants (MgCa0.8) on degradation in a rabbit model. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 93(4), 1609–1619. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32639>

223. Thomann, M., Krause, C., Bormann, D., Von der Höh, N., Windhagen, H., & Meyer-Lindenberg, A. (2009). Comparison of the resorbable magnesium alloys LAE442 und MgCa0. 8 concerning their mechanical properties, their progress of degradation and the bone-implant-contact after 12 months implantation duration in a rabbit model. *Materialwissenschaft Und Werkstofftechnik: Entwicklung, Fertigung, Prüfung, Eigenschaften Und Anwendungen Technischer Werkstoffe*, 40(1-2), 82–87.

224. Todo, M. T. T. T. H. A. K., Park, S. D., Takayama, T., & Arakawa, K. (2007). Fracture micromechanisms of bioabsorbable PLLA/PCL polymer blends. *Engineering fracture mechanics*, 74(12), 1872–1883.

225. Verbrugge, J. (1934). Le Matériel métallique résorbable en chirurgie osseuse, par Jean Verbrugge. *La Press Medicale*, 23, 460–465.

226. Virtanen, S. (2011). Biodegradable Mg and Mg alloys: Corrosion and biocompatibility. *Materials Science and Engineering: B*, 176(20), 1600–1608.

227. von der Höh, Bormann, D., Lucas, A., Denkena, B., Hackenbroich, C.,

& Meyer-Lindenberg, A. (2009). Influence of different surface machining treatments of magnesium-based resorbable implants on the degradation behavior in rabbits. *Advanced Engineering Materials*, 11(5), B47–B54.

228. von der Höh, N., Krause, A., Hackenbroich, C., Bormann, D., Lucas, A., & Meyer-Lindenberg, A. (2006). [Influence of different surface machining treatments of resorbable implants made from different magnesium-calcium alloys on their degradation--a pilot study in rabbit models]. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 113(12), 439–446.

229. Vormann J. (2003). Magnesium: nutrition and metabolism. *Molecular aspects of medicine*, 24(1-3), 27–37. [https://doi.org/10.1016/s0098-2997\(02\)00089-4](https://doi.org/10.1016/s0098-2997(02)00089-4)

230. Waizy, H., Seitz, J. M., Reifenrath, J., Weizbauer, A., Bach, F. W., Meyer-Lindenberg, A., ... & Windhagen, H. (2013). Biodegradable magnesium implants for orthopedic applications. *Journal of Materials Science*, 48(1), 39–50.

231. Waksman, R., Erbel, R., Di Mario, C., Bartunek, J., de Bruyne, B., Eberli, F. R., Erne, P., Haude, M., Horrigan, M., Ilesley, C., Böse, D., Bonnier, H., Koolen, J., Lüscher, T. F., Weissman, N. J., & PROGRESS-AMS (Clinical Performance Angiographic Results of Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents) Investigators (2009). Early- and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries. *JACC. Cardiovascular interventions*, 2(4), 312–320. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.09.015>

232. Walker, J. (2013). *An Investigation of Magnesium Alloys as Orthopaedic Biomaterials* (Doctoral dissertation, University of Otago). Retrieved from: <http://hdl.handle.net/10523/3742>

233. Walker, J., Shadanbaz, S., Woodfield, T. B., Staiger, M. P., & Dias, G. J. (2014). Magnesium biomaterials for orthopedic application: a review from a biological perspective. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 102(6), 1316–1331. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33113>

234. Wang, H. X., Guan, S. K., Wang, X., Ren, C. X., & Wang, L. G.

(2010). In vitro degradation and mechanical integrity of Mg-Zn-Ca alloy coated with Ca-deficient hydroxyapatite by the pulse electrodeposition process. *Acta biomaterialia*, 6(5), 1743–1748. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.12.009>

235. Wang, Q., Lu, Y., & Zeng X. (2000). Effects of RE microstructure and properties of AZ91 magnesium alloy. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*, 10(2), 235–239.

236. Wang, Y., Guan, S., & Wang, J. (2003). Influence PE on a microstructure of alloys Mg-8Zn-4Al-0,3Mn. *Zhongguo youse jinshu xuebao: The Chinese Journal of Nonferrous Metals*, 13(3), 616–621.

237. Wang, Y., Wang, Q., Wu, G., Zhu, Y., & Ding, W. (2002). Hot-tearing susceptibility of Mg–9Al–xZn alloy. *Materials Letters*, 57(4), 929–934.

238. Wang, Z., Wang, S., Marois, Y., Guidoin, R., & Zhang, Z. (2005). Evaluation of biodegradable synthetic scaffold coated on arterial prostheses implanted in rat subcutaneous tissue. *Biomaterials*, 26(35), 7387–7401. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.05.058>

239. Williams, R. L., & Williams, D. F. (1988). Albumin adsorption on metal surfaces. *Biomaterials*, 9(3), 206–212.

240. Willumeit, R., Möhring, A., & Feyerabend, F. (2014). Optimization of cell adhesion on mg based implant materials by pre-incubation under cell culture conditions. *International journal of molecular sciences*, 15(5), 7639–7650. <https://doi.org/10.3390/ijms15057639>

241. Wiśniewska, K., Piórkowska, A., Kasprzyk, J., Bronk, M., & Świeć, K. (2014). Clonal distribution of bone sialoprotein-binding protein gene among *Staphylococcus aureus* isolates associated with bloodstream infections. *Folia microbiologica*, 59(6), 465–471. <https://doi.org/10.1007/s12223-014-0321-7>

242. Witte F. (2010). The history of biodegradable magnesium implants: a review. *Acta biomaterialia*, 6(5), 1680–1692. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.02.028>

243. Witte, F., Crostack, H. A., Nellesen, J., & Beckmann, F. (2012). Characterization of degradable magnesium alloys as orthopaedic implant material

by synchrotron-radiation-based microtomography. Retrieved from *www.hasy-lab.de/science/annual\_reports/2001\_report/part1/contrib/47/5461.pdf*.

244. Witte, F., Fischer, J., Nellesen, J., Crostack, H. A., Kaese, V., Pisch, A., Beckmann, F., & Windhagen, H. (2006). In vitro and in vivo corrosion measurements of magnesium alloys. *Biomaterials*, *27*(7), 1013–1018. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.07.037>

245. Witte, F., Kaese, V., Haferkamp, H., Switzer, E., Meyer-Lindenberg, A., Wirth, C. J., & Windhagen, H. (2005). In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials*, *26*(17), 3557–3563. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.09.049>

246. Witte, F., Reifenrath, J., Müller, P. P., Crostack, H. A., Nellesen, J., Bach, F. W., ... & Rudert, M. (2006). Cartilage repair on magnesium scaffolds used as a subchondral bone replacement. *Materialwissenschaft Und Werkstofftechnik: Entwicklung, Fertigung, Prüfung, Eigenschaften Und Anwendungen Technischer Werkstoffe*, *37*(6), 504–508.

247. Witte, F., Ulrich, H., Rudert, M., & Willbold, E. (2007). Biodegradable magnesium scaffolds: Part 1: appropriate inflammatory response. *Journal of biomedical materials research. Part A*, *81*(3), 748–756. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31170>

248. Wolf, F. I., & Cittadini, A. (2003). Chemistry and biochemistry of magnesium. *Molecular aspects of medicine*, *24*(1-3), 3–9. [https://doi.org/10.1016/s0098-2997\(02\)00087-0](https://doi.org/10.1016/s0098-2997(02)00087-0)

249. Wong, H. M. (2011). The development of magnesium-based materials for orthopaedic applications. Retrieved from <http://hub.hku.hk/handle/10722/161513>.

250. Wong, H. M., Wu, S., Chu, P. K., Cheng, S. H., Luk, K. D., Cheung, K. M., & Yeung, K. W. (2013). Low-modulus Mg/PCL hybrid bone substitute for osteoporotic fracture fixation. *Biomaterials*, *34*(29), 7016–7032. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.05.062>

251. Wong, H. M., Yeung, K. W., Lam, K. O., Tam, V., Chu, P. K., Luk, K.

D., & Cheung, K. M. (2010). A biodegradable polymer-based coating to control the performance of magnesium alloy orthopaedic implants. *Biomaterials*, *31*(8), 2084–2096. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.11.111>

252. Xia, Y., Zhang, B., Wang, Y., Qian, M., & Geng, L. (2012). In-vitro cytotoxicity and in-vivo biocompatibility of as-extruded Mg–4.0 Zn–0.2 Ca alloy. *Materials Science and Engineering: C*, *32*(4), 665–669.

253. Xiao, X., Su, Y. C., & Li, G. Y. (2013). In vitro degradation and biocompatibility of Ca-P coated magnesium alloy. *Chemical Research in Chinese Universities*, *29*(2), 285–289.

254. Xin, Y., Hu, T., & Chu, P. K. (2011). In vitro studies of biomedical magnesium alloys in a simulated physiological environment: a review. *Acta biomaterialia*, *7*(4), 1452–1459. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.12.004>

255. Xinhua, X., Jing, C., Chunhuai, Z., Xueliang, Y., Tianbing, Z., Kangde, Y., ... & Yin, L. (2008). Bio-corrosion and polymer coating modification of magnesium alloys for medicine. *Rare Metal Materials and Engineering*, *37*(7), 1225–1228.

256. Xu, L., Yu, G., Zhang, E., Pan, F., & Yang, K. (2007). In vivo corrosion behavior of Mg-Mn-Zn alloy for bone implant application. *Journal of biomedical materials research. Part A*, *83*(3), 703–711. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31273>

257. Xue, W., Deng, Z., Chen, R., & Zhang, T. (2000). Growth regularity of ceramic coatings formed by microarc oxidation on Al–Cu–Mg alloy. *Thin solid films*, *372*(1-2), 114–117.

258. Yamamoto, A., Watanabe, A., Sugahara, K., Tsubakino, H., & Fukumoto, S. (2001). Improvement of corrosion resistance of magnesium alloys by vapor deposition. *Scripta materialia*, *44*(7), 1039–1042.

259. Yan, T., Tan, L., Xiong, D., Liu, X., Zhang, B., & Yang, K. (2010). Fluoride treatment and in vitro corrosion behavior of an AZ31B magnesium alloy. *Materials Science and Engineering: C*, *30*(5), 740–748.

260. Yerokhin, A. L., Leyland, A., & Matthews, A. (2002). Kinetic aspects

of aluminium titanate layer formation on titanium alloys by plasma electrolytic oxidation. *Applied surface science*, 200(1-4), 172–184.

261. Yousuke, T. (1999). Crushing of grain of cast details from magnesian alloys/Tamura Yousuke. *Chiba kogyo kenkyu= Rept Chiba Inst. Technol*, 46, 349–350.

262. Yu, K., Dai, Y., Luo, Z., Long, H., Zeng, M., Li, Z., Zhu, J., Cheng, L., Zhang, Y., Liu, H., & Zhu, Y. (2018). In vitro and in vivo evaluation of novel biodegradable Mg-Ag-Y alloys for use as resorbable bone fixation implant. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 106(7), 2059–2069. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36397>

263. Yu, Y., Wang, J., Liu, C., Zhang, B., Chen, H., Guo, H., ... & Huang, H. (2010). Evaluation of inherent toxicology and biocompatibility of magnesium phosphate bone cement. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 76(2), 496–504.

264. Yun, Y., Dong, Z., Tan, Z., & Schulz, M. J. (2010). Development of an electrode cell impedance method to measure osteoblast cell activity in magnesium-conditioned media. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 396(8), 3009–3015.

265. Yusop, A. H., Bakir, A. A., Shaharom, N. A., Abdul Kadir, M. R., & Hermawan, H. (2012). Porous biodegradable metals for hard tissue scaffolds: a review. *International journal of biomaterials*, 2012, 641430. <https://doi.org/10.1155/2012/641430>

266. Yusop, A. H., Daud, N. M., Nur, H., Kadir, M. R., & Hermawan, H. (2015). Controlling the degradation kinetics of porous iron by poly(lactic-co-glycolic acid) infiltration for use as temporary medical implants. *Scientific reports*, 5, 11194. <https://doi.org/10.1038/srep11194>

267. Zhang, E., Xu, L., & Yang, K. (2005). Formation by ion plating of Ti-coating on pure Mg for biomedical applications. *Scripta Materialia*, 53(5), 523–527.

268. Zhang, E., Xu, L., Yu, G., Pan, F., & Yang, K. (2009). In vivo evaluation of biodegradable magnesium alloy bone implant in the first 6 months implantation. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 90(3), 882–893.

<https://doi.org/10.1002/jbm.a.32132>

269. Zhang, F., Xu, H., Wang, H., Geng, F., Ma, X., Shao, M., Xu, S., Lu, F., & Jiang, J. (2018). Quantitative analysis of near-implant magnesium accumulation for a Si-containing coated AZ31 cage from a goat cervical spine fusion model. *BMC musculoskeletal disorders*, *19*(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2027-5>

270. Zhang, Q., & Wang, Y. (2012). *Magnesium or magnesium alloy degradable reparation monomer and repairosome for treating bone defect*. Patent № CN102698317A.

271. Zhang, S., Yang, K., Cui, F., Jiang, Y., E, L., Xu, B., & Liu, H. (2015). A Novel Injectable Magnesium/Calcium Sulfate Hemihydrate Composite Cement for Bone Regeneration. *BioMed research international*, *2015*, 297437. <https://doi.org/10.1155/2015/297437>

272. Zhang, S., Zhang, X., Zhao, C., Li, J., Song, Y., Xie, C., Tao, H., Zhang, Y., He, Y., Jiang, Y., & Bian, Y. (2010). Research on an Mg-Zn alloy as a degradable biomaterial. *Acta biomaterialia*, *6*(2), 626–640. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.06.028>

273. Zhang, Shi-chang, Wei Bo-chang, & Cai Qizhou (2003). Effect of mischmetal and yttrium on microstructures and mechanical properties of Mg-Al alloy. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*, *13*(1), 83–87.

274. Zimmerli, W., & Sendi, P. (2017). Orthopaedic biofilm infections. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, *125*(4), 353–364. <https://doi.org/10.1111/apm.12687>

275. Zreiqat, H., Howlett, C. R., Zannettino, A., Evans, P., Schulze-Tanzil, G., Knabe, C., & Shakibaei, M. (2002). Mechanisms of magnesium-stimulated adhesion of osteoblastic cells to commonly used orthopaedic implants. *Journal of biomedical materials research*, *62*(2), 175–184. <https://doi.org/10.1002/jbm.10270>

## ДОДАТОК А

Таблиця А1

Список пацієнтів, які отримали лікування в Комунальному некомерційному підприємстві «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, дані яких використано в дисертаційній роботі Чорного Вадима Миколайовича

№ з/п	ПІБ	№ історії хвороби	Дата операції
1.	Д.	475	13.01.2015
2.	Ж.	1005	04.02.2015
3.	Н.	2599	26.02.2015
4.	Н.	5106	15.04.2015
5.	М.	6311	29.04.2015
6.	Б.	10653	14.07.2015
7.	К.	10634	12.07.2015
8.	В.	12333	20.08.2015
9.	П.	7275	09.05.2016
10.	К.	9589	1.06.2016
11.	Ш.	10751	29.06.2016
12.	Т.	19335	03.12.2016
13.	К.	574	16.01.2017
14.	А.	849	18.01.2017
15.	Ш.	1077	28.01.2017

Усі матеріали, використані в дисертаційному дослідженні (історії хвороби, профільні анкети, рентгенограми), зберігаються в архіві Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради.

Головний лікар Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради  
д. м. н., проф.



Д. В. Івченко



**ДОДАТОК Б**  
**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

*Статті:*

1. Чемирис, А. И., Цивирко, Э. И., **Черный, В. Н.**, Шаломеев, В. А., & Яцун, Е. В. (2011). Биорезорбтивные свойства сплавов магния. *Травма*, 12(3), 144–146. <http://www.mif-ua.com/archive/article/23312>

Автором особисто проведено частину досліджень, проаналізовано й узагальнено його результати, сформульовано висновки.

2. Тертишний, С. І., Дикий, К. Л., Головаха, М. Л., **Чорний, В. Н.**, & Яцун, Є. В. (2012). Морфогенез репаративної регенерації кісткової тканини в умовах застосування магній-резорбуючих імплантів. *Патологія*, 1, 85–88. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2012.1.15861>

Особистий внесок автора полягає у проведенні частини досліджень, аналізі й узагальненні результатів, формулюванні висновків.

3. **Чорний, В. М.**, Яцун, Є. В., & Головаха, М. Л. (2012). Особливості регенерації кісткової тканини при остеосинтезі імплантатами зі сплавів на основі магнію у експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2, 333–336.

Особистий внесок автора полягає у виконанні досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

4. Головаха, М. Л., Беленичев, І. Ф., **Чорний, В. М.**, & Яцун, С. В. (2013). Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації оригінального магнієвого сплаву в експерименті на щурах. *Проблеми військової охорони здоров'я*, (3), 152–158.

Автором взято участь у проведенні досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів, формулюванні висновків.

5. Головаха, М. Л., Яцун, Є. В., & **Чорний, В. М.** (2013). Історичні аспекти застосування біодеградуючих сплавів на основі магнію в остеосинтезі (огляд літератури). *Військова медицина України*, 13(1), 28–33.

Автором проаналізовано наукову інформацію та запропоновано напрямок подальшого вивчення проблеми.

6. Головаха, М. Л., **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Тertyшный, С. И., & Дикий, К. Л. (2013). Регенерация костной ткани при остеосинтезе имплантатами из сплавов на основе магния в эксперименте. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 45–50. <https://doi.org/10.15674/0030-59872013245-50>

Автором проведені хірургічні втручання на тваринах, вилучено матеріал, підготовано, вивчено та проаналізовано гістологічні препарати.

7. Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., **Черный, В. Н.**, & Яцун, Е. В. (2013). Особенности метаболизма лабораторных крыс при биодеградации имплантата из сплава на основе магния. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 43–46. <https://doi.org/10.15674/0030-59872013343-46>

Автором особисто проведено частину досліджень, проаналізовано й узагальнено його результати, сформульовано висновки.

8. Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., Жернова, Г. А., **Чорний, В. М.**, & Яцун, Е. В. (2013). Влияние продуктов биодеградации имплантов из сплава на основе магния на организм лабораторных щуров. *Запорожский медицинский журнал*, (5), 15–18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.5.18769>

Автором запропоновано концепцію дослідження, підготовано субстрати сплаву до посівів, проаналізовано результати.

9. **Черный, В. Н.** (2013). Перспективы применения биодеградирующих сплавов на основе магния в остеосинтезе. *Запорожский медицинский журнал*, (6), 76–79. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.6.20835>

10. Нерянов, Ю. М., Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., **Чорний, В. М.**, & Яцун, Е. В. (2013). Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву в експерименті. *Патологія*, (2), 68–71. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2013.2.17795>

Автором особисто проведено частину досліджень, проаналізовано й узагальнено результати, сформульовано висновки.

11. **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., & Головаха, М. Л. (2014). Исторические аспекты применения биodeградирующих сплавов на основе магния для остеосинтеза (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 105–109. <https://doi.org/10.15674/0030-598720141105-109>

Автором проаналізовано наукову літературу та сплановано подальші дослідження.

12. Головаха, М. Л., Беленичев, И. Ф., Жерновая, Г. А., **Черный, В. Н.**, & Яцун, Е. В. (2014). Экспериментальная оценка общетоксического действия имплантатов из сплава на основе магния. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 10–15. <https://doi.org/10.15674/0030-59872014310-15>

Автором взяв участь у проведенні досліджень, проаналізував й узагальнив його результати.

13. **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Головаха, М. Л., & Шаломеев, В. А. (2016). Новый растворимый сплав на основе магния для применения в травматологии. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (4), 26–33. <https://doi.org/10.15674/0030-59872016426-33>

Автором на підставі експериментальних досліджень обґрунтовано та запропоновано хімічний склад сплаву МС-10.

14. **Черный, В. Н.**, Яцун, Е. В., Полищук, Н. Н., Камышный, А. М., & Головаха, М. Л. (2018). Антибактериальные свойства модифицированного магниевого сплава in vitro. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1), 47–52. <https://doi.org/10.15674/0030-59872018147-52>

Особистий внесок автора полягає у проведенні частини досліджень, аналізі й узагальненні результатів, формулюванні висновків.

15. **Chorny, V. M.**, Polishchuck, N. M., Kamyshnyi, O. M., & Holovakha, M. L. (2018). Результаты вивчення in vitro антибактеріальної активності модифікованого магнієвого сплаву щодо тест-штамів E. coli та P.

aeruginosa. *Патологія*, (3), 337–340. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151854>

Автором особисто підготовлено штами до експерименту, виконано статистичну обробку результатів, обґрунтовано висновки.

16. **Чорний, В. М.** (2019). Антибактеріальні властивості модифікованого магнієвого сплаву по відношенню до клінічних штамів неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *in vitro*. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (3), 60–63. <https://doi.org/10.15674/0030-59872019360-63>

17. Шаломеев, В., Айкин, М., **Черный, В.**, & Наумик, В. (2019). Разработка и исследование нового биоразтворимого литейного сплава системы Mg–Zr–Nd для остеосинтеза. *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*, 1 (12), 40–48. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2019.157495>

Автором особисто запропоновано легування магнієвих сплавів сріблом і вивчено періоди резорбції в фізіологічних розчинах.

18. **Chorny, V. M.** (2020). Antibacterial properties of a modified magnesium alloy *in vitro* with clinical strains of non-fermentative gram-negative microorganisms. *Запорожский медицинский журнал*, 1, 103–106. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194637>

19. **Чорний, В. М.**, Поліщук, Н. М., & Кирик, Д. Л. (2020). Чутливість резистентних до антибіотиків клінічних штамів стафілококів і ентерококів до продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (2), 68–74. <https://doi.org/10.15674/0030-59872020268-74>

Автором особисто підготовлено штами до експерименту, виконано статистичну обробку результатів, обґрунтовано висновки.

20. **Чорний, В. М.**, Головаха, М. Л., Яцун, Є. В. (2020). Клінічний приклад використання біорезорбційного малеолярного гвинта для остеосинтезу внутрішньої кісточки. *Запорожский медицинский журнал*,

22(5), 727–731. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5xxxxx>

Особистий внесок автора полягає у виконанні хірургічних втручань, аналізі клінічного матеріалу та результатів лікування.

*Патенти:*

21. Богуслаєв, В. О., Беліков, С. Б., Колесник, Ю. М., Великий, В. І., **Чорний, В. М.**, Внуков, Ю. М., Цивірко, Е. І., & Шаломєєв, В. А. (2012). Україна. *Біодеградуєчий ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу*. Патент України на корисну модель № 66702.

Особистий внесок полягає у проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

22. Головаха, М. Л., Яцун, Є. В., **Чорний, В. М.**, & Шишка, І. В., (2013). *Малеолярний гвинт*. Патент на корисну модель № 83676.

Автором взято участь у розробленні та впровадженні запропонованого пристрою в клінічну практику, проаналізовано результати лікування пацієнтів.

23. Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Лукінов, В. В., Ключихін, В. В., & Зеленюк, О. М. (2019). *Ливарний сплав на основі магнію з підвищеними властивостями*. Патент України на корисну модель № 133878.

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

24. Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Ключихін В. В., Силенко, С. А., Зеленюк, О. М., & Лук'яненко, О. С. (2020). *Ливарний сплав на основі магнію з покращеною пластичністю*. Патент України на корисну модель № 141769.

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

25. Айкін, М. Д., Шаломєєв, В. А., **Чорний, В. М.**, Табунщик, Г. В., Ключихін, В. В., & Зеленюк, О. М. (2020). *Ливарний магнієвий сплав підвищеної міцності*. Патент України на корисну модель № 142203.

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

*Науково-методичні видання:*

26. Богуслаєв, В. О., Беліков, С. Б., Колесник, Ю. М., Цивірко, Е. І., Чорний, В. М., Головаха, М. Л., Яцун, Є. В. (2020). Сплави на основі магнію для імплантатів при остеосинтезі. Запоріжжя: АТ «МоторСіч».

Автором запропоновано концепцію дослідження, взято участь у вивченні механічних властивостей сплаву, ним проведені хірургічні втручання на тваринах та проаналізовані отримані результати, виконані хірургічні втручання в пацієнтів.

*Тези:*

27. Golovakha, M., **Chorniy, V.**, & Yatsun, E. (2012). Experimental research of magnesium alloys resorption of in vitro. *Abstracts of the 15 th ESSKA Congress* (May 2-5, pp. 354). Geneva, Switzerland..

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

28. Тертышный, С. И., Головаха, М. Л., Юркив, В. Ю., Яцун, Е. В., & **Черный, В. Н.** (2012). Морфогенез репаративной регенерации костной ткани в условиях применения магний-резорбируемых имплантов. *Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти травматології та ортопедії»* (pp. 31). Донецьк.

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

29. Яцун, Е. В., Головаха, М. Л., & **Черный, В. Н.** (2013). Влияние имплантатов из сплава на основе магния на костную ткань и организм лабораторных животных. *Збірник наукових праць XVI з'їзду ортопедів-травматологів України* (3-5 жовтня, pp. 552). Харків.

Автором вивчені гістологічні препарати та оцінено вплив магнієвого сплаву на процес репарації кістки.

30. Богуслаєв, В. О., Цивірко, Е. І., Шаломєєв, В. А., & **Чорний, В. М.** (2016). Новий біодеградуєчий ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування»* (рр. 11–12). Запоріжжя.

Особистий внесок автора полягає в обстеженні хворих, виконанні хірургічних втручань, наданні та аналізі клінічного матеріалу дослідження.

31. **Чорний, В. М.,** & Яцун, Є. В. (2019). Механічні властивості імплантів на основі сплавів магнію для остеосинтезу. *Збірник матеріалів XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України* (9-11 жовтня, рр. 192). Івано-Франківськ.

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

32. Головаха, М. Л., Яцун, Є. В., & **Чорний, В. М.** (2020). Ливарні біодеградуєчі сплави на основі магнію для імплантів при остеосинтезі. *Матеріали 3-го з'їзду ГО «Всеукраїнська асоціація травматології та остеосинтезу»* (12-13 березня, рр. 27). Київ.

Особистий внесок автора полягає в обстеженні хворих, виконанні хірургічних втручань, наданні та аналізі клінічного матеріалу дослідження.

## ДОДАТОК В

ДКПП 24.45.30-25.00

УКНД 77.120.20



ПОГОДЖЕНО  
Ректор ЗНТУ  
д.т.н., Професор



С.Б. Беліков

2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Технічний директор  
АТ «МОТОР СІЧ»



П.Д. Жеманюк

2018 р.

СПЛАВ МАГНІЄВИЙ «МС10» ДЛЯ ЛИТИХ ЗАГОТОВОК  
СПЕЦІАЛЬНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

СПЛАВ МАГНИЕВЫЙ «МС10» ДЛЯ ЛИТЫХ ЗАГОТОВОК  
СПЕЦИАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

## ТЕХНІЧНІ УМОВИ

ТУ У 24.4-14307794-270:2018

(Уведено уперше)

Дата надання чинності 25.04.2018Чинні до без обмеження строку чинності

РОЗРОБЛЕНО  
Професор ЗНТУ

В.А. Шаломеев

«18» 04 2018 р.

Доцент, к.м.н ЗДМУ

В.М. Чорний

«18» 04 2018 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР

проф. Івченко Д.В.

(назва установи, в якій проведено впровадження)

«03» 08 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «**Біорезорбційний малеолярний гвинт**»  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Чорний В.М., Головаха М.Л., Яцун Є.В.; заявник та патентовласник Запорізький державний медичний університет.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Патент на корисну модель № 83676 від 25.09.2013 р., Бюл. № 18 м. Київ  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено Відділення Ортопедо – травматологічне відділення з ліжками політравми, КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, 2018 рік.  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з лютого 2015 р. по лютий 2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 15.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	так так	так так
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	так	так

8. Зауваження, додатки – не має.

«03» 08 2020 р.

Відповідальний за впровадження завідуючий відд.: «Ортопедо – травматологічне відділення з ліжками політравми» Яцун Є.В.

(посада, підпис, ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ «Клініка Мотор Січ»

Завгородня Л.І.  
(керівник установи, в якій проведено провадження)  
«06» 04 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Біорезорбційний малеолярний гвинт»  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Чорний В.М., Головаха М.Л., Яцун Є.В., Шишка І.В.; заявник та патентовласник  
Запорізький державний медичний університет.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Патент на корисну модель № 83676 від 25.09.2013 р., Бюл. № 18 м. Київ  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено відділення травматології та ортопедії ТОВ «Клініка Мотор Січ», 2019 рік.  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з лютого 2018 р. по лютий 2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 5.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення:		
- строків лікування	так	так
- тимчасової непрацездатності	так	так
Зменшення:		
- летальності		
- інвалідності		
- захворюваності		
- частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	так	так

8. Зауваження, додатки – не має.

«06» 04 2020 р.

Відповідальний за впровадження лікарь відд. травматології та ортопедії ТОВ «Клініка Мотор Січ» Малишев В.В.



(посада, підпис, ПІБ)



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Біорезорбційний малеолярний гвинт»  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Чорний В.М., Головаха М.Л., Яцун Є.В., Шишка І.В.; заявник та патентовласник  
Запорізький державний медичний університет.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Патент на корисну модель № 83676 від 25.09.2013 р., Бюл. № 18 м. Київ  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено Відділення травматології КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня»  
ЗОР, 2020 рік.  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з січня 2020 р. по липень 2020 р.
6. Загальна кількість спостережень 3.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі  
інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення:		
- строків лікування	так	так
- тимчасової непрацездатності	так	так
Зменшення:		
- летальності		
- інвалідності		
- захворюваності		
- частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	так	так

8. Зауваження, додатки – не має.

«03 09 2020 р.

Відповідальний за впровадження завідуюча відділенням травматології КНП  
«Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР Богдан О.В.

(посада, підпис, ПІБ)