

БИОРАЗЛАГАЕМЫЕ МАГНИЕВЫЕ СПЛАВЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2019.11.3.18

УДК 61–089.844:669.721.5:553.682

Поступила 26.11.2018 г.



М.В. Киселевский, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточного иммунитета¹;
Н.Ю. Анисимова, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета¹;
научный сотрудник Центра композитных материалов²;
Б.Е. Полоцкий, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник торакального отделения¹;
Н.С. Мартыненко, к.т.н., научный сотрудник лаборатории металловедения цветных и легких металлов³;
инженер лаборатории «Гибридные наноструктурные материалы»²;
Е.А. Лукьянова, к.т.н., старший научный сотрудник лаборатории металловедения цветных и легких металлов³;
младший научный сотрудник лаборатории «Гибридные наноструктурные материалы»²;
С.М. Ситдикова, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета¹;
С.В. Добаткин, д.т.н., зав. лабораторией металловедения цветных и легких металлов³;
профессор кафедры металловедения и физики прочности²;
Yu.Z. Estrin, Honorary Professorial Fellow⁴

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Каширское шоссе, 24, Москва, 115478;

²Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Ленинский проспект, 4, Москва, 119991;

³Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН, Ленинский проспект, 49, Москва, 119334;

⁴Monash University, Department of Materials Science and Engineering, Clayton, VIC 3800, Australia

Неразлагаемые имплантаты из стали или титана для восполнения дефектов опорного аппарата и изготовления сосудистых стентов обеспечивают максимальную стабильность, но имеют слишком много недостатков. В настоящее время в качестве перспективных материалов для создания крепежных конструкций в ортопедии и сердечно-сосудистой хирургии рассматриваются биодegradуемые сплавы магния. Первые попытки использования таких имплантатов для фиксации костей были предприняты еще в начале XX в., однако из-за высокой скорости коррозии и газообразования они оказались неудачными. Разработанные в последние годы сплавы на основе магния демонстрируют улучшенные коррозионные и механические свойства и являются перспективными материалами для создания биодegradуемых, биосовместимых металлических имплантатов.

На микроструктуру, механические свойства, электрохимическое поведение и кинетику деградации имплантатов из сплавов магния влияют легирующие элементы, способы поверхностного покрытия и термомеханической обработки имплантатов. Эти факторы определяют скорость деградации сплавов в физиологической среде, а также степень газообразования. Хотя в последнее время были проведены доклинические исследования и даже единичные пилотные клинические испытания медицинских изделий на основе сплавов магния, остается много нерешенных вопросов, препятствующих внедрению биодegradуемых сплавов магния в клиническую практику.

В обзоре всесторонне обсуждаются наиболее перспективные направления развития биомедицинских материалов на основе сплавов магния, рассмотрены существующие ограничения и проблемы их использования. Показана возможность использования биодegradуемых сплавов магния в онкологии.

Ключевые слова: биоматериалы; биодegradация; биодegradуемые сплавы магния; имплантаты на основе магниевых сплавов.

Как цитировать: Kiselevsky M.V., Anisimova N.Yu., Polotsky B.E., Martynenko N.S., Lukyanova E.A., Sitdikova S.M., Dobatkin S.V., Estrin Yu.Z. Biodegradable magnesium alloys as promising materials for medical applications (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(3): 146–157, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.18>

Для контактов: Киселевский Михаил Валентинович, e-mail: kisele@inbox.ru

Biodegradable Magnesium Alloys as Promising Materials for Medical Applications (Review)

M.V. Kiselevsky, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Cell Immunity¹;
N.Yu. Anisimova, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Cell Immunity¹; Researcher, Center of Composite Materials²;
B.E. Polotsky, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Thoracic Department¹;
N.S. Martynenko, PhD, Researcher, Laboratory of Non-Ferrous and Light Metals³; Engineer, Laboratory of Hybrid Nanostructured Materials²;
E.A. Lukyanova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Non-Ferrous and Light Metals Science³; Junior Researcher, Laboratory of Hybrid Nanostructured Materials²;
S.M. Sitdikova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cell Immunity¹;
S.V. Dobatkin, DSc, Head of the Laboratory of Non-Ferrous and Light Metals Science³; Professor, Department of Metallography and Physics of Strength²;
Yu.Z. Estrin, Honorary Professorial Fellow⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²National University of Science and Technology "MISIS", 4 Leninsky Prospect, Moscow, 119991, Russia;

³A.A. Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science, Russian Academy of Sciences, 49 Leninsky Prospect, Moscow, 119334, Russia;

⁴Monash University, Department of Materials Science and Engineering, Clayton, VIC 3800, Australia

Non-degradable steel and titanium implants used to replace defects of the locomotor system or fabricate vascular stents provide maximum stability but have too many drawbacks. Currently, biodegradable magnesium alloys are considered as promising materials for creation of fixation devices in orthopedics and cardiovascular surgery. First attempts of using magnesium-based implants for bone fixation were made as early as at the beginning of the 20th century, however, due to a high corrosion rate and gas formation they turned out to be unsuccessful. Magnesium-based alloys developed recently demonstrate improved anti-corrosion and mechanical properties and are promising for manufacturing of biodegradable, biocompatible metal implants.

The microstructure of magnesium implants, their mechanical properties, electrochemical behavior, and kinetics of degradation are affected by alloying elements, methods of surface coating, and thermomechanical treatment of implants. All these factors determine the rate of alloy degradation in physiological environment and the level of gas formation. Although preclinical studies and even singular pilot clinical trials of the medical devices based on magnesium alloys have been carried out recently, there remain many unsolved issues preventing the introduction of biodegradable magnesium alloys in clinical practice.

This review discusses the most promising directions in the development of biomedical materials based on magnesium alloys, existing limitations, and challenges of their use. The possibility of employing biodegradable magnesium alloys in oncology is also shown.

Key words: biomaterials; biodegradation; biodegradable magnesium alloys; magnesium alloy-based implants.

Введение

Неразлагаемые металлы (титан и его сплавы и нержавеющей сталь) широко используются в качестве ортопедических имплантатов. Основные ограничения в применении этих металлов обусловлены их нежелательными механическими свойствами, приводящими к серьезным проблемам ремоделирования кости [1, 2]. Так, отсутствие деградации этих материалов требует повторной операции для удаления имплантата, а высвобождение токсичных ионов в результате коррозии и микрочастиц вследствие износа материала может вызвать воспалительный остеолит [3–6]. При длительном применении металлических имплантатов и протезов отмечается высокая концентрация частиц протез-

ного металла в синовиальной жидкости и ткани вокруг имплантата, что является результатом непрерывного высвобождения частиц металла из имплантата при механических нагрузках [7, 8]. Несмотря на то, что неразлагаемые металлические имплантаты, как правило, считаются нетоксичными, некоторые из их компонентов могут способствовать развитию неоплазий [9]. К настоящему времени описаны случаи развития остеогенных сарком у пациентов после имплантации металлических эндопротезов [10]. Таким образом, возникает необходимость в разработке биоматериалов для имплантатов нового поколения, которые, обладая необходимыми прочностными характеристиками, подвергаются биодеградации и не требуют повторных хирургических вмешательств для их извлечения.

В последнее время возрастает интерес к биоразлагаемым металлическим материалам, среди которых интенсивно исследуются магний и его сплавы, рассматриваемые как перспективные кандидаты для медицинского применения [11–14]. Магний обладает рядом преимуществ перед используемыми в настоящее время материалами для металлических конструкций и прежде всего — ортопедических имплантатов. Он привлек внимание исследователей благодаря хорошей биосовместимости и механическим свойствам, сходным со свойствами нативной кости. Характеризуясь биобезопасностью и хорошим профилем биосовместимости, магний является одним из важнейших микроэлементов в организме человека, участвующим в качестве кофактора более чем в 300 различных ферментативных реакциях и играющим важную роль в энергетическом обмене. Основным продуктом разложения магниевых сплавов — водород — также может оказывать благотворное действие, поскольку он обладает антиоксидантной активностью, являясь селективным поглотителем гидроксильных радикалов и пероксинитрита. Идеальные имплантаты для фиксации костей должны обладать меньшей скоростью резорбции по сравнению с процессом ремоделирования кости. Биоразлагаемые магниевые сплавы могут позволить достичь синхронизации изменения их прочности и восстановления костной ткани, в то время как механические свойства постоянных имплантатов из титана и нержавеющей стали остаются практически неизменными в течение всего процесса заживления костного дефекта, что может вызывать явление *stress shielding*, проявляющееся в виде неравномерного ремоделирования костной ткани: сочетания участков резорбции с гипертрофией костной ткани. Кроме того, способность магния к биорезорбции исключает необходимость повторной операции по удалению имплантата [15–17].

В клинической практике местные рецидивы, возникающие вследствие имплантации ортопедического протеза после резекции опухоли у больных с первичными или метастатическими поражениями костей, являются важной, до сих пор не решенной проблемой. Поэтому разработка материалов имплантатов с противоопухолевой активностью также чрезвычайно актуальна. Сплавы магния, как свидетельствуют публикации последних лет [18, 19], наряду с хорошей биосовместимостью, удачным набором механических свойств и биоразлагаемостью могут обладать противоопухолевыми свойствами. Противоопухолевая активность магния связывается с его способностью выделять при биодеградации водород, оказывающий цитопатогенное действие на опухолевые клетки. Кроме того, показано [20, 21], что различные легирующие элементы могут повышать цитотоксические свойства сплавов магния. В частности, для сплава Mg-Ca-Sr, легированного цинком, было установлено, что ионы цинка, высвобождаемые в среду культивирования при биокоррозии сплавов магния, ингибируют пролиферацию опухолевых клеток за счет изменения кле-

точного цикла и индукции клеточного апоптоза. Кроме того, в данных условиях снижается способность опухолевых клеток к миграции. Эти данные дают основание предполагать, что сплав Mg-Ca-Sr-Zn может рассматриваться как перспективный многофункциональный материал с противоопухолевой активностью и может быть предложен к использованию в ортопедических имплантатах для возмещения дефектов костей после резекции опухолей и профилактики рецидивов и метастазов злокачественных новообразований. При испытаниях *in vitro* установлена цитотоксическая активность по отношению к мышинным клеткам остеосаркомы продуктов биокоррозии сплава Mg-Nd-Y-Zr, полученного методом экструзии. Они снижали жизнеспособность опухолевых клеток в течение 24–48 ч после прямого контакта с продуктами биокоррозии на поверхности образцов сплава [22].

Проблемы использования магниевых сплавов

В настоящее время существует ряд нерешенных вопросов, связанных с перспективами применения магниевых сплавов. Во-первых, чистый магний и некоторые его сплавы подвержены слишком быстрой коррозии в физиологических условиях, что приводит к раннему разрыхлению или дезинтеграции имплантатов до того, как сформировалась новая костная ткань. Быстрая коррозия вызывает чрезмерное выделение водорода в области имплантации, что может оказывать негативное влияние на окружающие ткани и препятствовать восстановлению кости [23, 24]. Решение данной проблемы крайне важно для разработки сплавов на основе магния с улучшенной коррозионной стойкостью в основных физиологических средах.

Во-вторых, магний и его сплавы характеризуются неоднородной степенью деградации с образованием локальных дефектов, что способствует снижению механической прочности и может приводить к перелому имплантатов до окончания их предполагаемого срока службы. Это вынуждает по-прежнему применять для реконструкции костно-хрящевых дефектов твердосплавные устройства с низким уровнем коррозии.

Также следует отметить, что высвобождение водорода делает весьма проблематичным применение магниевых стентов в системах с циркуляцией крови [25–38].

Таким образом, несмотря на огромный потенциал магния и его сплавов в качестве материалов для биоразлагаемых имплантатов, быстрая и неконтролируемая деградация в физиологической среде, сопровождающаяся высвобождением водорода, является основным ограничением использования этих материалов [39]. В некоторых случаях данные ограничения удается преодолеть за счет удачного подбора химического состава сплава и его термомеханической обработки, как это было сделано, например, для нового сплава Mg-4Li-1Ca [40–42], но достаточно общей методологии поиска магниевых сплавов с желаемым

профилем механических свойств, биосовместимости и коррозионной стойкости пока не существует. Очевидно, однако, что разработка новых и модификация известных сплавов магния должна быть направлена не только на оптимальное сочетание прочности и пластичности, но и на их программируемую деградацию в условиях воздействия внутренней среды организма.

Модификация скорости биокоррозии сплавов магния

Для модификации скорости коррозии магниевых сплавов и улучшения их биологических свойств используются различные методы, такие как легирование и поверхностные покрытия. Кальций, марганец, цинк и цирконий являются основными кандидатами на использование для легирования, поскольку они не токсичны для организма человека и могут замедлять скорость биодеградации. Такие металлы, как алюминий, серебро, иттрий, цирконий и неодим, также применялись в качестве легирующих элементов для улучшения механических свойств и коррозионного поведения сплавов. Наличие этих элементов позволяет значительно улучшить физико-механические свойства сплавов магния за счет измельчения их микроструктуры и выделения интерметаллидных частиц.

Кальций является необходимым элементом для нормального функционирования ряда жизненно важных систем организма и, в частности, костной ткани, поэтому он рассматривается в качестве основного компонента для введения в сплавы на основе магния для биомедицинских имплантатов. Есть также сведения о том, что кальций может проявлять антиканцерогенные свойства [17].

Марганец добавляется во многие сплавы на основе магния для улучшения коррозионной стойкости и снижения вредного воздействия примесей. Цирконий-содержащие магниевые сплавы обладают улучшенными механическими свойствами. Кроме того, цирконий уменьшает скорость деградации сплава. Исследования показали, что сплавы Mg-Ca, Mg-Zn и Mg-Mn-Zn имеют хорошую биосовместимость *in vitro* и *in vivo* и повышенную коррозионную стойкость, постепенно растворяясь в костной ткани [43–46]. Из-за коммерческой доступности и хороших механических свойств большой интерес вызывают сплавы Mg-Al, AZ91 и AZ31. Однако при их применении существует опасность поступления в организм алюминия, что может способствовать развитию деменции и болезни Альцгеймера [47].

В последние годы разработан и испытан на ортопедических и сердечно-сосудистых моделях целый ряд новых магниевых сплавов [48]. Был достигнут определенный прогресс в легировании магния редкоземельными элементами (РЗЭ) для замедления коррозии материала в физиологической среде [49]. Появились новые варианты магниевых сплавов, в частности Mg-

Nd-Zn, которые позиционируются как биомagneиые сплавы. В этой серии сплавов в качестве основного легирующего элемента выбран неодим в сочетании с цинком и цирконием. Неодим является РЗЭ с низкой цитотоксичностью, и его добавление может значительно замедлить электрохимическую коррозию имплантата [50, 51]. Но следует учитывать, что эти элементы не присутствуют в организме естественным образом и их долгосрочные эффекты недостаточно изучены.

Исследование РЗЭ *in vitro* показало, что диспрозий (Dy) и гадолиний (Gd) обладают наиболее высокой цитотоксической активностью, что, по мнению авторов, требует пристального внимания при выборе РЗЭ для легирования сплавов магния [52, 53]. Поэтому во избежание проблем, связанных с потенциальной токсичностью, в случаях, когда повышенная цитотоксичность не является преднамеренной (см. выше), рекомендуется использовать легирующие элементы, которые уже продемонстрировали хорошую биосовместимость.

Установлена хорошая биосовместимость сплавов Mg-Ca-Zn (MCZ), Mg-Sr (MS) и Mg-Ca-Zn (MCZS). Введение этих элементов в состав сплавов обусловлено их биологической активностью. Так, цинк может приводить к более быстрому образованию костей за счет усиления выработки щелочной фосфатазы и коллагена, а ионы кальция способствуют усилению пролиферации и дифференцировки остеобластов *in vivo*. Стронций также признан остеогенным фактором и может индуцировать дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты. В идеальном случае включение кальция, цинка и стронция может дополнительно усилить костно-формирующую реакцию на имплантат из магниевого сплава. Помимо улучшения биологических свойств легирующие элементы также могут способствовать повышению механической прочности материала. Так, магний, легированный стронцием и цинком, а также кальцием и цинком, показал лучшие механические характеристики, чем чистый магний. Следует, однако, учитывать, что легирующие добавки для улучшения остеогенных свойств и механической прочности могут увеличивать скорость коррозии материала на базе магния.

Одним из результатов легирования магния является измельчение зерна сплава, которое способно влиять на его коррозию. Более мелкая зеренная структура может также замедлять коррозию, препятствуя ее развитию по поверхности материала [54]. Вместе с тем вторичные фазы, образующиеся в магниевых сплавах, обычно являются электроположительными по сравнению с матрицей магния, что способствует реакции катодного восстановления. При этом менее коррозионно-стойкая магниевая матрица и более коррозионно-стойкие частицы создают множество микрогальванических пар, усиливая микрогальваническую коррозию [55]. Микрогальваническая коррозия, вероятно, является важным фактором для каждого из

сплавов, поскольку наблюдается в большинстве сплавов магния [56].

В последнее время показано, что термомеханическая обработка в виде интенсивной пластической деформации (ИПД) эффективно измельчает зерно вплоть до наноуровня [57]. В работе [58] проведена ИПД сплава WE43 системы Mg-Y-Nd-Zr методами равноканального углового прессования, мультиосевой деформации и ротационнойковки с получением зерна размером менее 1 мкм. ИПД приводит к увеличению прочности сплава WE43 на 40%. Измельчение зерна положительно влияет и на биосовместимость сплава *in vitro*: уменьшаются индуцированный гемолиз и цитотоксичность, способность к пролиферации клеток возрастает, а скорость деградации замедляется [58].

Модификации поверхности магниевых сплавов нанесением различных покрытий [59] (в частности, покрытия из таких материалов, как гидроксипатит, хитозан, керамические материалы и β -трикальцийфосфат) эффективно замедляют процесс деградации биоматериалов на основе магния и уменьшают выделение водорода. Для защиты от коррозии сплава Mg-Ca-Mn-Zr было также предложено покрытие ацетатом целлюлозы [57]. Это покрытие характеризуется стабильностью в физиологических средах и способствует адгезии и пролиферации остеобластов. Целлюлоза — это полимер, состоящий из звеньев D-глюкопиранозы, являющийся наиболее распространенным органическим соединением. Целлюлоза обладает хорошей механической прочностью, биосовместимостью, гидрофильностью, высокой сорбционной способностью и относительно хорошей термостойкостью. Имплантаты с целлюлозным покрытием уменьшают выраженность фиброза и способствуют регенерации кости [60].

Известно, что микроструктура является ключевым фактором в коррозионном поведении магния и его сплавов. Ею же определяются и механические характеристики материала. Корреляция между прочностными и биокоррозионными характеристиками магниевых сплавов, обусловленными микроструктурными эффектами, была продемонстрирована в ряде работ [61–63]. Классические методы упрочнения сплавов основаны на добавлении легирующих элементов. Показано, что прочность магниевых сплавов может быть значительно повышена путем образования частиц «второй фазы». Поэтому такие высокопрочные магниевые сплавы обычно содержат определенное количество интерметаллических частиц, повышающих прочность. Этот процесс может одновременно способствовать повышению прочности и пластичности сплавов, а также повысить коррозионную стойкость [64].

Микроструктура сплава может зависеть от способа его получения и легирования другими элементами. Например, микроструктуру и механические свойства сплава определяют наличие кальция и способы получения материала. При низкой концентрации кальция (менее 16,2%) сплав Mg-Ca обладает той же кристаллической структурой, что и чистый магний [65].

Добавление кальция повышает коррозионную стойкость и уменьшает размер зерна. С увеличением содержания этого элемента размер зерна уменьшается и в то же время на границах зерен наблюдается больше частиц эвтектической фазы Mg_2Ca [66–70].

Способ получения сплавов также имеет важное значение для его механических свойств и коррозионной стойкости. Так, авторы работ [71–73] разработали экструдированные сплавы Mg-Mn-Zn-Nd. Экспериментальные результаты показали, что все они обладают хорошей пластичностью и значительно более высокой механической прочностью, чем после отливки. Прочность экструдированных сплавов на растяжение увеличивается с повышением содержания неодима. Такие сплавы также показали хорошую биосовместимость и значительно более высокую коррозионную стойкость, чем литые.

Одним из перспективных подходов к управлению коррозией сплавов магния в биологических средах является их поверхностная обработка [74]. Важное значение имеет площадь имплантата. В частности, считается, что если площадь поверхности имплантата из магния меньше 9 см^2 , растворенные ионы Mg^{2+} будут легко потребляться организмом человека. Однако быстрое образование водорода/гидроксида в процессе коррозии может создавать серьезные проблемы для пациентов.

Скорость коррозии также зависит от геометрии, состава и расположения имплантата. Одним из перспективных направлений может оказаться использование монокристаллического магния [75] и новых технологий поверхностных покрытий полимерами [76]. Это даст дополнительные возможности для адаптации к деградации и постепенной замены имплантируемого устройства новой тканью.

Интенсивный поиск различных подходов, включающих введение в сплав магния легирующих элементов, покрытие защитными пленками и механическую обработку, управление скоростью коррозии сплавов, идет уже на протяжении ряда лет. Несмотря на эти новые стратегии, улучшение контроля над скоростью коррозии сплавов магния продемонстрировано в основном лишь в опытах *in vitro* [77–80]. В то же время эксперименты на животных часто свидетельствуют о недостаточном снижении скорости процессов биodeградации таких сплавов. Так, биоразлагаемый сплав Mg-Ca-Zn был испытан на кроликах при имплантации винта в кость на 24 нед [81]. Гистологический и компьютерный микротомографический анализы показали формирование костной ткани с небольшим газообразованием и отсутствием инородных тел вокруг образца, подвергнувшегося постепенной деградации. На основании этих, весьма ограниченных, данных авторы высказали предположение о том, что при правильном выборе химического состава магниевых сплавов его микроструктура может быть сконструирована таким образом, чтобы механические свойства сплава стали схожими со свойствами губчатой кости. Однако даже такая опти-

мистичная оценка результатов не позволила исследователям рассматривать испытанные образцы сплавов как перспективные для создания конструкций, выполняющих несущую функцию. K.F. Farrago с соавт. [82] исследовали перспективность использования сплавов на основе магния для функциональной тканевой инженерии. В частности, сплав AZ31 применяли для фиксации тканевых аутографтов при реконструкции передней крестообразной связки экспериментальных животных. Экспериментальные результаты показали, что созданная фиксирующая конструкция на основе сплава магния способствует восстановлению функции связок, обеспечивая их механическую целостность на ранних стадиях, сводя к минимуму атрофию имплантированных фрагментов. Постепенная резорбция фиксирующих элементов на основе магния может позволить достичь эффекта реконфигурации и укрепления биоимплантата связок.

В доклиническом исследовании были испытаны штифты из магниевых сплавов, содержащие различные концентрации кальция, при внутрикостной имплантации кроликам. Наблюдение в течение 3 мес позволило установить, что имплантированные штифты постепенно разлагались, о чем свидетельствовало уменьшение их диаметра. Кроме того, было обнаружено, что вокруг сплава Mg-Ca формируется новая кость, в то время как вокруг штифтов из таллия заметного роста кости не наблюдалось, что свидетельствует о преимущественной интеграции Mg-Ca-штифтов с костью и остеогенезе в перимплантационной зоне.

M. Thomann и соавт. [83] исследовали влияние легирования магния такими элементами, как кальций, алюминий и PЗЭ, на процесс коррозии. Было установлено, что после имплантации сплава в полость костного мозга голени белого кролика на срок 12 мес этот сплав обеспечивал прочную интеграцию имплантата и кости, сопровождающуюся постепенной деградацией имплантата на 11, 31 и 51% через 3, 6 и 12 мес соответственно. Магниевые сплавы, содержащие цинк и марганец, продемонстрировали удовлетворительные механические свойства. Однако эти сплавы деградировали относительно быстро: в течение 9-недельной имплантации биорезорбция составляла 10–17%, а через 18 нед она возросла до 54%. В 2001–2005 гг. F. Witte и соавт. [84] исследовали *in vivo* разложение сплавов магния с алюминием и цинком и с PЗЭ (неодимом, церием, лантаном и др.). Исследование показало деградацию сплава через 18 нед после операции со значительным увеличением костного образования по сравнению с контрольной группой (полилактидный стержень). PЗЭ были обнаружены в коррозионном слое аморфного $\text{Ca}_3(\text{PO}_2)_4$, но не в окружающей костной ткани.

В последние годы были исследованы различные сплавы магния, разработанные для оптимизации деградации, механических свойств и биологической реакции. L.C. Trincă и соавт. [85] предложили использовать сплав на основе магния с добавлением 0,4% кальция

и 0,5% кремния. Гистологические исследования показали интенсивное и активное формирование кости через 2 нед после имплантации. Рентгеновская и компьютерная томография зарегистрировали наличие экспериментально созданного дефекта в большеберцовой кости и выявили основные стадии восстановления костной ткани на фоне процесса биодеградации образца имплантата. J. Wang и соавт. [86] имплантировали цилиндры из сплава Mg-Zn-Zr в бедренные кости белых кроликов. Через 23 нед было выявлено, что имплантат подвергся частичной биодеградации, а плотность окружающей губчатой кости увеличивалась. Микрокомпьютерная томография подтвердила, что вновь образованная костная ткань на поверхности остаточного имплантата сформировалась между 12-й и 24-й неделей с образованием множественных полостей, заполненных газом. Газ, образующийся при деградации сплава Mg-Zn-Zr, вызывал кавитацию губчатой кости, однако не влиял на остеогенез вокруг сплава магния. Исследование сплава Mg-Sr показало, что из-за межкристаллитного распределения второй фазы и микрогальванической коррозии сплав Mg-Sr, полученный методом литья, разлагается быстрее, чем экструдированный сплав. Другие авторы [87] подтвердили, что этот сплав способствовал восстановлению кости при имплантации *in vivo*.

Клинические исследования магниевых биоимплантатов

Первое клиническое применение сплава магния в ортопедии было проведено A. Lambotte [88] в 1906 г. с использованием разработанных магниевых крепежных элементов для остеосинтеза. После операции сформировались обширные подкожные газовые полости, и на восьмой день были удалены фрагменты разрушенной магниевой пластины. Эффект биодеградации, по всей вероятности, усиливался за счет электрохимических механизмов, обусловленных использованием стальных винтов для крепежа магниевой пластины. Потерпев неудачу, A. Lambotte приступил к экспериментам на животных и обнаружил полную резорбцию магния в течение 7–10 мес после имплантации. Позднее, в 1930-х гг., клинические исследования чистого магния без стальных винтов у детей с переломами костей оказались более успешными [89].

В последнее время описаны лишь единичные клинические пилотные испытания сплавов магния, которые демонстрируют восстановление кости на фоне непрерывной деградации имплантата и образование биомиметической матрицы для кальцификации на границе деградации, которая инициирует процесс формирования кости. Формирование кости на поверхности сплава магния позволяет замедлить деградацию имплантата, который в течение 1 года полностью заменяется новой костью [85]. Таким образом, разлагаемость биодеградируемого магниевых сплавов может способствовать процессу образования неокости и

замещению костной тканью разрушающегося фиксирующего устройства. Важным фактором, как отмечают клиницисты, проводившие это исследование, является биоразлагаемость устройств на основе магния, что позволяет избежать необходимости повторной хирургической процедуры и изменяет сложившуюся технологию создания крепежных элементов для фиксации кости [90].

Небольшое пилотное краткосрочное клиническое исследование [91] показало, что биоразлагаемый винт на основе сплавов магния был рентгенографически и клинически эквивалентен обычным титановым винтам. Авторы не наблюдали реакции инородного тела, остеолита или системной воспалительной реакции. Однако ограниченный срок наблюдения (6 мес) требует дальнейших проспективных рандомизированных исследований с более длительным наблюдением для подтверждения этих результатов.

Таким образом, данные описанных исследований позволяют заключить, что в совокупности они подтверждают перспективность использования сплавов на основе магния в качестве биосовместимых, биоактивных и биоразлагаемых скаффолдов для тканевой инженерии костей. Дальнейшая оптимизация технологии изготовления сплавов магния может стать перспективным направлением для создания биоинженерных конструкций [92].

Биодеградируемые магниевые стенты

Как уже сообщалось, сплавы на основе магния считаются потенциальными материалами для биодеградируемых коронарных артериальных стентов. Несмотря на то, что в настоящее время широко и успешно используются металлические и полимерные стенты, по-прежнему возникают такие проблемы, как воспаление при длительном применении стентов и необходимость повторного хирургического вмешательства. Полимерные стенты не способны обеспечить достаточную механическую прочность в течение времени, необходимого для восстановления исходной эластичности кровеносного сосуда [93]. Такое положение дел с металлическими и полимерными стентами требует разработки новых подходов для повышения качества лечения стенозированных или поврежденных коронарных артерий. Идеальным решением этой проблемы послужило бы создание биодеградируемого стента, который, выполнив свою функцию и обеспечив необходимую поддержку для восстановления пораженной артерии, подвергнется биорезорбции.

Существуют два основных претендента на биодеградируемые металлические стенты: сплавы на основе железа и магния. Биодеградируемый стент на основе железа (Fe >99,8%) был испытан на кроликах. Результаты показали, что имплантация этого устройства в аорту не вызывала явных признаков воспалительного ответа, неоинтимальной пролиферации или токсичности. Однако такие стенты не деградируют в

течение длительного периода наблюдения [94]. Таким образом, для железных стентов требуется более высокая скорость деградации, что делает актуальными дальнейшие исследования, направленные на корректировку состава и геометрического дизайна стента.

В качестве альтернативы стентам на основе железа использовались биоразлагаемые сплавы на основе магния. Проблемы токсичности легирующих элементов, которые могут быть значительными в рассмотренных выше костных имплантатах на основе магниевых сплавов, не представляются столь серьезными при использовании в коронарных и васкулярных стентах в силу их сравнительно малых размеров. Однако проведенное клиническое исследование магниевых стентов [95] показало их слишком быстрой деградацией (менее чем через месяц после имплантации), сопровождающуюся рестенозом и потерей механических свойств сосуда.

Напротив, успешное применение коронарных стентов на основе биорезорбируемого сплава магния было продемонстрировано в другом клиническом исследовании [96]. Дальнейшие усовершенствования магниевых стентов были представлены в работах той же группы исследователей [97–98]. Проекты, имеющие своей целью оценку долгосрочных клинических испытаний биорезорбируемых стентов на основе магниевых сплавов, представлены в работах [99–101].

Несомненно, что в результате усилий большого числа исследователей во многих странах, занимающихся проблемами биорезорбируемых магниевых стентов, в ближайшие годы следует ожидать серьезного прогресса в этом направлении.

Заключение

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на перспективность использования биоразлагаемых сплавов магния, существует ряд проблем, препятствующих их клиническому применению. Во-первых, чистый магний и некоторые его сплавы подвержены слишком быстрой коррозии в физиологических условиях, что приводит к раннему разрыхлению или дезинтеграции имплантатов до ремоделирования костной ткани, а быстрое высвобождение газообразного водорода может оказывать неблагоприятное воздействие на окружающие ткани. Во-вторых, магний и его сплавы характеризуются локальной и неоднородной деградацией, что приводит к снижению механической прочности имплантатов.

Из этого следует, что разработка новых магниевых сплавов с управляемой биодеградацией имеет важное значение для различных отраслей клинической медицины. Помимо ортопедии и сердечно-сосудистой хирургии, где применимости биорезорбируемых магниевых сплавов уже активно исследуется, представляется перспективным использование этих сплавов в онкологии. Именно в онкологии цитотоксичность легирующих элементов, обычно оцениваемая как нега-

тивный фактор, ограничивающий применение сплава в биомедицинских имплантатах, может быть использована как его преимущество, придавая имплантату не только улучшенную механическую стабильность, но и терапевтические антиопухолевые свойства. Магниево-цинковые имплантаты в виде пористых материалов, насыщенные противоопухолевым препаратом, при биодegradации могут высвобождать лекарственные средства с контролируемой скоростью, обеспечивая предупреждение рецидива опухоли у пациентов с остеогенной саркомой после резекции злокачественного новообразования.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессору R. Willumeit-Römer (Helmholtz-Zentrum Geesthacht Zentrum für Material- und Küstenforschung) за полезные советы и обсуждение.

Финансирование исследования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №18-45-06010).

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература/Reference

- Ding W. Opportunities and challenges for the biodegradable magnesium alloys as next-generation biomaterials. *Regen Biomater* 2016; 3(2): 79–76, <https://doi.org/10.1093/rb/rbw003>.
- Niu J., Yuan G., Liao Y., Mao L., Zhang J., Wang Y., Huang F., Jiang Y., He Y., Ding W. Enhanced biocorrosion resistance and biocompatibility of degradable Mg–Nd–Zn–Zr alloy by brushite coating. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2013; 33(8): 4833–4841, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.08.008>.
- Kannan M.B., Raman R.K. In vitro degradation and mechanical integrity of calcium containing magnesium alloy in modified simulated body fluid. *Biomaterials* 2008; 29: 2306–2314, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.02.003>.
- Lukyaynova E., Anisimova N., Martynenko N., Kiselevsky M., Dobatkina S., Estrin Yu. Features of in vitro and in vivo behaviour of magnesium alloy WE43. *Mater Lett* 2018; 215: 308–311, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2017.12.125>.
- Wang H.X., Guan S.K., Wang X., Ren C.X., Wang L.G. In vitro degradation and mechanical integrity of Mg–Zn–Ca alloy coated with Ca-deficient hydroxyapatite by the pulse electrodeposition process. *Acta Biomater* 2010; 6(5): 1743–1748, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.12.009>.
- Wolff M., Luczak M., Schaper J.G., Wiese B., Dahms M., Ebel T., Willumeit-Römer R., Klassen T. In vitro biodegradation testing of Mg-alloy EZK400 and manufacturing of implant prototypes using PM (powder metallurgy) methods. *Bioact Mater* 2018; 3(3): 213–217, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.03.002>.
- Urban R.M., Jacobs J.J., Gilbert J.L., Galante J.O. Migration of corrosion products from modular hip prosthesis. Particle microanalysis and histopathological findings. *J Bone Joint Surg* 1994; 76(9): 1345–1359, <https://doi.org/10.2106/00004623-199409000-00009>.
- Cooper H.J., Urban R.M., Wixson R.L., Meneghini R.M., Jacobs J.J. Adverse local tissue reaction arising from corrosion at the femoral neck-body junction in a dual-taper stem with a cobalt-chromium modular neck. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95(10): 865–872, <https://doi.org/10.2106/jbjs.l.01042>.
- Kirkpatrick C.J., Alves A., Köhler H., Kriegsmann J., Bittinger F., Otto M., Williams D.F., Eloy R. Biomaterial induced sarcoma: a novel model to study preneoplastic change. *Am J Pathol* 2000; 156(4): 1455–1467, [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)65014-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65014-6).
- Kavalar R., Fokter S.K., Lamovec J. Total hip arthroplasty-related osteogenic osteosarcoma: case report and review of the literature. *Eur J Med Res* 2016; 21(1): 8, <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0203-3>.
- Witte F., Hort N., Vogt C., Cohen S., Kainer K.U., Willumeit R., Feyerabend F. Degradable biomaterials based on magnesium corrosion. *Curr Opin Solid State Mater Sci* 2008; 12(5–6): 63–72, <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2009.04.001>.
- Yu Y., Lu H., Sun J. Long-term in vivo evolution of high-purity Mg screw degradation — local and systemic effects of Mg degradation products. *Acta Biomater* 2018; 71: 215–224, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.02.023>.
- Hedayati R., Ahmadi S.M., Lietaert K., Tümer N., Li Y., Amin Yavari S., Zadpoor A.A. Fatigue and quasi-static mechanical behavior of bio-degradable porous biomaterials based on magnesium alloys. *J Biomed Mater Res A* 2018; 106(7): 1798–1811, <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36380>.
- Sanz-Herrera J.A., Reina-Romo E., Boccaccini A.R. In silico design of magnesium implants: macroscopic modeling. *J Mech Behav Biomed Mater* 2018; 79: 181–188, <https://doi.org/10.1016/j.jmbm.2017.12.016>.
- Pogorielov M., Husak E., Solodivnik A., Zhdanov S. Magnesium-based biodegradable alloys: degradation, application, and alloying elements. *Inter Med Appl Sci* 2017; 9(1): 27–38, <https://doi.org/10.1556/1646.9.2017.1.04>.
- Tian P., Liu X. Surface modification of biodegradable magnesium and its alloys for biomedical applications. *Regen Biomater* 2015; 2(2): 135–151, <https://doi.org/10.1093/rb/rbu013>.
- Zhao N., Zhu D. Endothelial responses of magnesium and other alloying elements in magnesium-based stent materials. *Metallomics* 2015; 7(1): 118–128, <https://doi.org/10.1039/c4mt00244j>.
- Chen Y.M., Xiao M., Zhao H., Yang B.C. On the antitumor properties of biomedical magnesium metal. *J Mater Chem B* 2015; 3(5): 849–858, <https://doi.org/10.1039/c4tb01421a>.
- Agha N.A., Liu Z., Feyerabend F., Willumeit-Römer R., Gasharova B., Heidrich S., Mihailova B. The effect of osteoblasts on the surface oxidation processes of biodegradable Mg and Mg–Ag alloys studied by synchrotron IR microspectroscopy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2018; 91: 659–668, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.06.001>.
- Wu Y., He G., Zhang Y., Liu Y., Li M., Wang X., Li N., Li K., Zheng G., Zheng Y., Yin Q. Unique antitumor property of the Mg–Ca–Sr alloys with addition of Zn. *Sci Rep* 2016; 6(1): 21736, <https://doi.org/10.1038/srep21736>.
- Fazel Anvari-Yazdi A., Tahermanesh K., Hadavi S.M., Talaei-Khozani T., Razmkhah M., Abed S.M., Mohtasebi M.S. Cytotoxicity assessment of adipose-derived mesenchymal stem cells on synthesized biodegradable Mg–Zn–Ca alloys. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 69: 584–597, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.07.016>.
- Hakimi O., Ventura Y., Goldman J., Vago R., Aghion E.

- Porous biodegradable EW62 medical implants resist tumor cell growth. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 61: 516–525, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.12.043>.
23. Uddin M.S., Hall C., Murphy P. Surface treatments for controlling corrosion rate of biodegradable Mg and Mg-based alloy implants. *Sci Technol Adv Mater* 2015; 16(5): 053501, <https://doi.org/10.1088/1468-6996/16/5/053501>.
24. Gonzalez J., Hou R.Q., Nidadavolu E.P.S., Willumeit-Römer R., Feyerabend F. Magnesium degradation under physiological conditions — best practice. *Bioact Mater* 2018; 3(2): 174–185, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.01.003>.
25. Song Y.-W., Shan D.-Y., Chen R.-S., Han E.-H. Study on electroless Ni–P–ZrO₂ composite coatings on AZ91D magnesium alloys. *Surf Eng* 2007; 23(5): 334–338, <https://doi.org/10.1179/174329406x150422>.
26. Atrens A., Song G.-L., Liu M., Shi Z., Cao F., Dargusch M.S. Review of recent developments in the field of magnesium corrosion. *Adv Eng Mater* 2015; 17(4): 400–453, <https://doi.org/10.1002/adem.201400434>.
27. Song G., Atrens A. Understanding magnesium corrosion: a framework for improved alloy performance. *Adv Eng Mater* 2003; 5: 837–858, <https://doi.org/10.1002/adem.200310405>.
28. Gao Y., Wang L., Gu X., Chu Z., Guo M., Fan Y. A quantitative study on magnesium alloy stent biodegradation. *J Biomech* 2018; 74: 98–105, <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.04.027>.
29. Song G., Atrens A. Corrosion mechanisms of magnesium alloys. *Adv Eng Mater* 1999; 1(1): 11–33, [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1527-2648\(199909\)1:1<11::aid-adem11>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1527-2648(199909)1:1<11::aid-adem11>3.0.co;2-n).
30. Qin H., Zhao Y., An Z., Cheng M., Wang Q., Cheng T., Wang Q., Wang J., Jiang Y., Zhang X., Yuan G. Enhanced antibacterial properties, biocompatibility, and corrosion resistance of degradable Mg–Nd–Zn–Zr alloy. *Biomaterials* 2015; 53: 211–220, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.096>.
31. Johnston S., Dargusch M., Atrens A. Building towards a standardised approach to biocorrosion studies: a review of factors influencing Mg corrosion in vitro pertinent to in vivo corrosion. *Science China Materials* 2018; 61(4): 475–500, <https://doi.org/10.1007/s40843-017-9173-7>.
32. Zainal Abidin N.I., Rolfe B., Owen H., Malisano J., Martin D., Hofstetter J., Uggowitzer P.J., Atrens A. The in vivo and in vitro corrosion of high-purity magnesium and magnesium alloys WZ21 and AZ91. *Corros Sci* 2013; 75: 354–366, <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2013.06.019>.
33. Kirkland N.T. Magnesium biomaterials: past, present and future. *Corros Eng Sci Technol* 2012; 47(5): 322–328, <https://doi.org/10.1179/1743278212y.0000000034>.
34. Brooks E.K., Der S., Ehrensberger M.T. Corrosion and mechanical performance of AZ91 exposed to simulated inflammatory conditions. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 60: 427–436, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.059>.
35. Koo Y., Jang Y., Yun Y. A study of long-term static load on degradation and mechanical integrity of Mg alloys-based biodegradable metals. *Mater Sci Eng B Solid State Mater Adv Technol* 2017; 219: 45–54, <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2017.02.009>.
36. Bornapour M., Celikin M., Cerruti M., Pekguleryuz M. Magnesium implant alloy with low levels of strontium and calcium: the third element effect and phase selection improve bio-corrosion resistance and mechanical performance. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2014; 35: 267–282, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.11.011>.
37. Zhang S., Bi Y., Li J., Wang Z., Yan J., Song J., Sheng H., Guo H., Li Y. Biodegradation behavior of magnesium and ZK60 alloy in artificial urine and rat models. *Bioact Mater* 2017; 2(2): 53–62, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.03.004>.
38. Nidadavolu E.P.S., Feyerabend F., Ebel T., Willumeit-Römer R., Dahms M. On the determination of magnesium degradation rates under physiological conditions. *Materials (Basel)* 2016; 9(8): E627, <https://doi.org/10.3390/ma9080627>.
39. Nene S.S., Kashyap B.P., Prabhu N., Estrin Y., Al-Samman T. Biocorrosion and biodegradation behavior of ultralight Mg–4Li–1Ca (LC41) alloy in simulated body fluid for degradable implant applications. *J Mater Sci* 2015; 50(8): 3041–3050, <https://doi.org/10.1007/s10853-015-8846-y>.
40. Nene S.S., Estrin Y., Kashyap B.P., Prabhu N., Al-Samman T., Luthringer B.J.C., Willumeit R. Introducing an ultralight, high-strength, biodegradable Mg–4Li–1Ca alloy. *Advanced Biomaterials and Devices in Medicine* 2015; 2(1): 32–36.
41. Eddy Jai Poinern G., Brundavanam S., Fawcett D. Biomedical magnesium alloys: a review of material properties, surface modifications and potential as a biodegradable orthopaedic implant. *Am J Biomed Eng* 2013; 2(6): 218–240, <https://doi.org/10.5923/j.ajbe.20120206.02>.
42. Zhao D., Witte F., Lu F., Wang J., Li J., Qin L. Current status on clinical applications of magnesium-based orthopaedic implants: a review from clinical translational perspective. *Biomaterials* 2017; 112: 287–302, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.10.017>.
43. Xu L., Pan F., Yu G., Yang L., Zhang E., Yang K. In vitro and in vivo evaluation of the surface bioactivity of a calcium phosphate coated magnesium alloy. *Biomaterials* 2009; 30(8): 1512–1523, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.001>.
44. Xu L., Yu G., Zhang E., Pan F., Yang K. In vivo corrosion behavior of Mg–Mn–Zn alloy for bone implant application. *J Biomed Mater Res A* 2007; 83(3): 703–711, <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31273>.
45. Sato T., Shimizu Y., Odashima K., Sano Y., Yamamoto A., Mukai T., Ikeo N., Takahashi T., Kumamoto H. In vitro and in vivo analysis of the biodegradable behavior of a magnesium alloy for biomedical applications. *Dent Mater J* 2018; 38(1): 11–21, <https://doi.org/10.4012/dmj.2017-324>.
46. Feng Y., Zhu S., Wang L., Chang L., Hou Y., Guan S. Fabrication and characterization of biodegradable Mg–Zn–Y–Nd–Ag alloy: microstructure, mechanical properties, corrosion behavior and antibacterial activities. *Bioact Mater* 2018; 3(3): 225–235, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.02.002>.
47. Walker J., Shadanbaz S., Woodfield T.B., Staiger M.P., Dias G.J. Magnesium biomaterials for orthopedic application: a review from a biological perspective. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2014; 102(6): 1316–1331, <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33113>.
48. Kirkland N.T., Lespagnol J., Birbilis N., Staiger M.P. A survey of bio-corrosion rates of magnesium alloys. *Corros Sci* 2010; 52(2): 287–291, <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2009.09.033>.
49. Castellani C., Lindtner R.A., Hausbrandt P., Tschegg E., Stanzl-Tschegg S.E., Zanoni G., Beck S., Weinberg A.M. Bone-implant interface strength and osseointegration: biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control. *Acta*

- Biomater* 2011; 7(1): 432–440, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.08.020>.
50. Mao L., Shen L., Niu J., Zhang J., Ding W., Wu Y., Fan R., Yuan G. Nanophasic biodegradation enhances the durability and biocompatibility of magnesium alloys for the next-generation vascular stents. *Nanoscale* 2013; 5(20): 9517–9522, <https://doi.org/10.1039/c3nr02912c>.
51. Wu G., Chan K.C., Zhu L., Sun L., Lu J. Dual-phase nanostructuring as a route to high-strength magnesium alloys. *Nature* 2017; 545(7652): 80–83, <https://doi.org/10.1038/nature21691>.
52. Feyerabend F., Fischer J., Holtz J., Witte F., Willumeit R., Drucker H., Vogt C., Hort N. Evaluation of short-term effects of rare earth and other elements used in magnesium alloys on primary cells and cell lines. *Acta Biomater* 2010; 6(5): 1834–1842, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.09.024>.
53. Wu Z., Curtin W.A. The origins of high hardening and low ductility in magnesium. *Nature* 2015; 526(7571): 62–67, <https://doi.org/10.1038/nature15364>.
54. Aung N.N., Zhou W. Effect of heat treatment on corrosion and electrochemical behaviour of AZ91D magnesium alloy. *J Appl Electrochem* 2002; 32: 1397–1401.
55. Gusieva K., Davies C.H.J., Scully J.R., Birbilis N. Corrosion of magnesium alloys: the role of alloying. *Int Mater Rev* 2015; 60(3): 169–194, <https://doi.org/10.1179/1743280414y.0000000046>.
56. Brooks E.K., Ehrensberger M. Bio-corrosion of magnesium alloys for orthopaedic applications. *J Funct Biomater* 2017; 8(3): 38, <https://doi.org/10.3390/jfb8030038>.
57. Valiev R.Z., Zhilyaev A.P., Langdon T.G. *Bulk nanostructured materials: fundamentals and applications*. John Wiley & Sons, Inc.; 2014, <https://doi.org/10.1002/9781118742679>.
58. Dobatkin S.V., Lukyanova E.A., Martynenko N.S., Anisimova N.Yu., Kiselevskiy M.V., Gorshenkov M.V., Yurchenko N.Yu., Raab G.I., Yusupov V.S., Birbilis N., Salishchev G.A., Estrin Yu.Z. Strength, corrosion resistance, and biocompatibility of ultrafine-grained Mg alloys after different modes of severe plastic deformation. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 2017; 194: 012004, <https://doi.org/10.1088/1757-899x/194/1/012004>.
59. Jiang W., Tian Q., Vuong T., Shashaty M., Gopez C., Sanders T., Liu H. Comparison study on four biodegradable polymer coatings for controlling magnesium degradation and human endothelial cell adhesion and spreading. *ACS Biomater Sci Eng* 2017; 3(6): 936–950, <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.7b00215>.
60. Neacsu P., Staras A.I., Voicu S.I., Ionascu I., Soare T., Uzun S., Cojocaru V.D., Pandele A.M., Croitoru S.M., Miculescu F., Cotrut C.M., Dan I., Cimpean A. Characterization and in vitro and in vivo assessment of a novel cellulose acetate-coated Mg-based alloy for orthopedic applications. *Materials (Basel)* 2017; 10(7): 686, <https://doi.org/10.3390/ma10070686>.
61. Wang H., Estrin Y., Zúberová Z. Bio-corrosion of a magnesium alloy with different processing histories. *Mater Letters* 2008; 62(16): 2476–2479, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2007.12.052>.
62. Op't Hoog C., Birbilis N., Estrin Y. Corrosion of pure Mg as a function of grain size and processing route. *Adv Eng Mater* 2008; 10(6): 579–582, <https://doi.org/10.1002/adem.200800046>.
63. Ralston K., Birbilis N., Davies C. Revealing the relationship between grain size and corrosion rate of metals. *Scr Mater* 2010; 63(12): 1201–1204, <https://doi.org/10.1016/j.scriptamat.2010.08.035>.
64. Zhang J., Xu C., Jing Y., Lv S., Liu S., Fang D. New horizon for high performance Mg-based biomaterial with uniform degradation behavior: formation of stacking faults. *Sci Rep* 2015; 5: 13933, <https://doi.org/10.1038/srep13933>.
65. Kirkland N.T., Birbilis N., Staiger M.P. Assessing the corrosion of biodegradable magnesium implants: a critical review of current methodologies and their limitations. *Acta Biomater* 2012; 8(3): 925–936, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.11.014>.
66. Harandi S.E., Mirshahi M., Koleini S., Idris M.H., Jafari H., Kadir M.R.A. Effect of calcium content on the microstructure, hardness and in-vitro corrosion behavior of biodegradable Mg–Ca binary alloy. *Mater Res* 2013; 16(1): 11–18, <https://doi.org/10.1590/s1516-14392012005000151>.
67. Jiang W., Cipriano A.F., Tian Q., Zhang C., Lopez M., Sallee A., Lin A., Cortez Alcaraz M.C., Wu Y., Zheng Y., Liu H. In vitro evaluation of MgSr and MgCaSr alloys via direct culture with bone marrow derived mesenchymal stem cells. *Acta Biomater* 2018; 72: 407–423, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.03.049>.
68. Makkar P., Sarkar S.K., Padalhin A.R., Moon B.G., Lee Y.S., Lee B.T. In vitro and in vivo assessment of biomedical Mg–Ca alloys for bone implant. *J Appl Biomater Funct Mater* 2018; 16(3): 126–136, <https://doi.org/10.1177/2280800017750359>.
69. Bian D., Zhou W., Liu Y., Li N., Zheng Y., Sun Z. Fatigue behaviors of HP–Mg, Mg–Ca and Mg–Zn–Ca biodegradable metals in air and simulated body fluid. *Acta Biomater* 2016; 41: 351–360, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.05.031>.
70. Mareci D., Bolat G., Izquierdo J., Crimu C., Munteanu C., Antoniac I., Souto R.M. Electrochemical characteristics of bioresorbable binary MgCa alloys in Ringer's solution: revealing the impact of local pH distributions during in-vitro dissolution. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 60: 402–410, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.069>.
71. Zhou Y.L., Li Y., Luo D.M., Ding Y., Hodgson P. Microstructures, mechanical and corrosion properties and biocompatibility of as extruded Mg–Mn–Zn–Nd alloys for biomedical applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2015; 49: 93–100, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.057>.
72. Yao H., Wen J., Xiong Y., Liu Y., Lu Y., Cao W. Microstructures, mechanical properties, and corrosion behavior of As-Cast Mg–2.0Zn–0.5Zr–xGd (wt %) biodegradable alloys. *Materials (Basel)* 2018; 11(9): E1564, <https://doi.org/10.3390/ma11091564>.
73. Bian D., Deng J., Li N., Chu X., Liu Y., Li W., Cai H., Xiu P., Zhang Y., Guan Z., Zheng Y., Kou Y., Jiang B., Chen R. In vitro and in vivo studies on biomedical magnesium low-alloying with elements gadolinium and zinc for orthopedic implant applications. *ACS Appl Mater Interfaces* 2018; 10(5): 4394–4408, <https://doi.org/10.1021/acsami.7b15498>.
74. Cipriano A.F., Lin J., Miller C., Lin A., Cortez Alcaraz M.C., Soria P., Liu H. Anodization of magnesium for biomedical applications — processing, characterization, degradation and cytocompatibility. *Acta Biomater* 2017; 62: 397–417, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.08.017>.
75. Shin K.S., Jung H.C., Bian M.Z., Nam N.D., Kim N.J.

Characterization of biodegradable magnesium single crystals with various crystallographic orientations. *Eur Cells Mater* 2013; 26: 4.

76. Tian P., Liu X.Y. Anticorrosion and cytocompatibility of biodegradable polylactide/MgO composite coating on AZ31 alloy. *Proceedings of the 5th Symposium on Biodegradable Metals* 2013; 26: 48.

77. Staiger M.P., Pietak A.M., Huadmai J., Dias G. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review. *Biomaterials* 2006; 27(9): 1728–1734, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.10.003>.

78. Sasikumar Y., Kumar A.M., Babu R.S., Rahman M.M., Samyn L.M., de Barros A.L.F. Biocompatible hydrophilic brushite coatings on AZX310 and AM50 alloys for orthopaedic implants. *J Mater Sci Mater Med* 2018; 29(8): 123, <https://doi.org/10.1007/s10856-018-6131-8>.

79. Li M., Wang W., Zhu Y., Lu Y., Wan P., Yang K., Zhang Y., Mao C. Molecular and cellular mechanisms for zoledronic acid-loaded magnesium-strontium alloys to inhibit giant cell tumors of bone. *Acta Biomater* 2018; 77: 365–379, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.07.028>.

80. Liu C., Ren Z., Xu Y., Pang S., Zhao X., Zhao Y. Biodegradable magnesium alloys developed as bone repair materials: a review. *Scanning* 2018; 2018: 9216314, <https://doi.org/10.1155/2018/9216314>.

81. Zhang B.P., Wang Y., Geng L. Research on Mg–Zn–Ca alloy as degradable biomaterial. In: *Biomaterials — physics and chemistry*. InTech; 2011, <https://doi.org/10.5772/23929>.

82. Farraro K.F., Kim K.E., Woo S.L.-Y., Flowers J.R., McCullough M.B. Revolutionizing orthopaedic biomaterials: the potential of biodegradable and bioresorbable magnesium-based materials for functional tissue engineering. *J Biomech* 2014; 47(9): 1979–1986, <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.12.003>.

83. Thomann M., Krause C., Bormann D., von der Höh N., Windhagen H., Meyer-Lindenberg A. 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. *Materwiss Werksttech* 2009; 40(1–2): 82–87, <https://doi.org/10.1002/mawe.200800412>.

84. Witte F., Kaese V., Haferkamp H., Switzer E., Meyer-Lindenberg A., Wirth C.J., Windhagen H. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials* 2005; 26(17): 3557–3563, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.09.049>.

85. Trincă L.C., Fântâniariu M., Solcan C., Trofin A.L., Burtan L., Acatrinei D.M., Stanciu S., Istrate B., Munteanu C. In vivo degradation behavior and biological activity of some new Mg–Ca alloys with concentration's gradient of Si for bone grafts. *Appl Surf Sci* 2015; 352: 140–150, <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.03.136>.

86. Wang J., Jiang H., Bi Y., Sun Je., Chen M., Liu D. Effects of gas produced by degradation of Mg–Zn–Zr alloy on cancellous bone tissue. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2015; 55: 556–561, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.05.082>.

87. Han J., Wan P., Ge Y., Fan X., Tan L., Li J., Yang K. Tailoring the degradation and biological response of a magnesium–strontium alloy for potential bone substitute application. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 58: 799–811, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.09.057>.

88. Lambotte A. L'utilisation du magnésium comme matériel

perdu dans l'ostéosynthèse [The use of magnesium as material for osteosynthesis]. *Bull Mem Soc Nat Chir* 1932; 28: 1325–1334.

89. Verbrugge J. Le matériel métallique résorbable en chirurgie osseuse [Resorbable metallic material in bone surgery]. *Presse Med* 1934; 23: 460–465.

90. Lee J.W., Han H.S., Han K.J., Park J., Jeon H., Ok M.R., Seok H.K., Ahn J.P., Lee K.E., Lee D.H., Yang S.J., Cho S.Y., Cha P.R., Kwon H., Nam T.H., Han J.H., Rho H.J., Lee K.S., Kim Y.C., Mantovani D. Long-term clinical study and multiscale analysis of in vivo biodegradation mechanism of Mg alloy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(3): 716–721, <https://doi.org/10.1073/pnas.1518238113>.

91. Windhagen H., Radtke K., Weizbauer A., Diekmann J., Noll Y., Kreimeyer U., Schavan R., Stukenborg-Colsman C., Waizy H. Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study. *Biomed Eng Online* 2013; 12(1): 62, <https://doi.org/10.1186/1475-925x-12-62>.

92. Yazdimaghani M., Razavi M., Vashae D., Moharamzadeh K., Boccaccini A.R., Tayebi L. Porous magnesium-based scaffolds for tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2017; 71: 1253–1266, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.027>.

93. Kang S.H., Park K.W., Kang D.Y., Lim W.H., Park K.T., Han J.K., Kang H.J., Koo B.K., Oh B.H., Park Y.B., Kandzari D.E., Cohen D.J., Hwang S.S., Kim H.S. Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymer drug-eluting stents: a systematic review and Bayesian approach network meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35(17): 1147–1158, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf570>.

94. Peuster M., Beerbaum P., Bach F.-W., Hauser H. Are resorbable implants about to become a reality? *Cardiol Young* 2006; 16(2): 107–116, <https://doi.org/10.1017/s1047951106000011>.

95. Waksman R., Pakala R., Kuchulakanti P.K., Baffour R., Hellinga D., Seabron R., Tio F.O., Wittchow E., Hartwig S., Harder C., Rohde R., Heublein B., Andrae A., Waldmann K.H., Haverich A. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68(4): 607–617, <https://doi.org/10.1002/ccd.20727>.

96. Erbel R., Di Mario C., Bartunek J., Bonnier J., de Bruyne B., Eberli F.R., Erne P., Haude M., Heublein B., Horrigan M., Ilesley 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. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 2007; 369(9576): 1869–1875, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60853-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60853-8).

97. Haude M., Erbel R., Erne P., Verheye S., Degen H., Böse D., Vermeersch P., Wijnbergen I., Weissman N., Prati F., Waksman R., Koolen J. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet* 2013; 381(9869): 836–844, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61765-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61765-6).

98. Haude M., Ince H., Abizaid A., Toelg R., Lemos P.A.,

von Birgelen C., Christiansen E.H., Wijns W., Neumann F.J., Kaiser C., Eeckhout E., Lim S.T., Escaned J., Garcia-Garcia H.M., Waksman R. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial. *Lancet* 2016; 387(10013): 31–39, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00447-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00447-x).

99. Lafont A., Yang Y. Magnesium stent scaffolds: DREAMS become reality. *Lancet* 2016; 387(10013): 3–4, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00804-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00804-1).

100. Haude M., Ince H., Tölg R., Lemos P.A., von Birgelen C., Christiansen E.H., Wijns W., Neumann F.J., Eeckhout E., Garcia-Garcia H.M., Waksman R. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS 2G) in patients with de novo coronary lesions: 3-year clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *EuroIntervention* 2019. [Epub ahead of print]

101. Onuma Y., Ormiston J., Serruys P.W. Bioresorbable scaffold technologies. *Circ J* 2011; 75(3): 509–520, <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-1135>.