

БИОДЕГРАДАЦИЯ РЕЗОРБИРУЕМЫХ МАГНИЕВЫХ СПЛАВОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЭНДОПРОТЕЗОВ, *in vitro*

DOI: 10.17691/stm2020.12.6.06

УДК 616–089.844:669.721.5:553:682

Поступила 17.03.2020 г.

© **Н.С. Мартыненко**, к.т.н., научный сотрудник лаборатории металловедения цветных и легких металлов¹; инженер лаборатории «Гибридные наноструктурные материалы»²;
Н.Ю. Анисимова, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета³;
М.В. Киселевский, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточного иммунитета³;
Д.Р. Темралиева, младший научный сотрудник лаборатории металловедения цветных и легких металлов¹; аспирант лаборатории «Гибридные наноструктурные материалы»²;
Г.И. Рааб, д.т.н., руководитель лаборатории «Технологии интенсивной пластической деформации (ИПД)»⁴;
Е.А. Корнушенков, к.б.н., зав. клиникой экспериментальной терапии³;
М.В. Родионов, к.м.н., старший научный сотрудник клиники экспериментальной терапии³;
С.В. Добаткин, д.т.н., зав. лабораторией металловедения цветных и легких металлов¹; профессор кафедры металловедения и физики прочности²;
Y.Z. Estrin, Honorary Professorial Fellow, Department of Materials Science and Engineering⁵;
 Adjunct Professor in the School of Mechanical and Chemical Engineering⁶

¹Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН, Ленинский проспект, 49, Москва, 119334;²Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Ленинский проспект, 4, Москва, 119049;³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Каширское шоссе, 24, Москва, 115478;⁴Уфимский государственный авиационный технический университет, ул. К. Маркса, 12, Уфа, Республика Башкортостан, 450008;⁵Monash University, Department of Materials Engineering, Clayton, VIC 3800, Australia;⁶The University of Western Australia, Department of Mechanical Engineering, Crawley, WA 6009, Australia

Цель исследования — изучить характер и скорость биодеградации магниевых сплавов *in vitro*.

Материалы и методы. Исследовали биодеградацию магниевых сплавов Mg-Zn-Ca и WE43 (Mg-Y-Nd-Zr) в гомогенизированном (исходном) и упрочненном посредством механической обработки равноканальным угловым прессованием (РКУП) состояниях. Образцы инкубировали в модельной системе на основе стандартизированной фетальной телячьей сыворотки (ФТС) в статическом и динамическом режимах. Морфологию поверхности сплавов изучали с помощью световой микроскопии и компьютерной томографии. Биодеградацию оценивали посредством расчета потери массы за определенный период времени инкубации. Стимуляцию клеточной адгезии и колонизации определяли по клеточному индексу (CI) на анализаторе xCELLigence RTCA Systems (ACEA Biosciences, Inc., США) в процессе инкубации сплавов на основе WE43 и клеток линии HEK 293.

Результаты. Упрочнение магниевых сплавов Mg-Zn-Ca и WE43 методом РКУП и, как следствие, изменение их структуры приводит к ускорению процесса биодеградации примерно в 8 раз. Во время инкубации в ФТС в различных режимах обнаружено, что инкубация сплавов в токе жидкости приводила к ускорению процесса биодеградации более чем в 2 раза. Процесс биодеградации сопровождался локальной коррозией, но деградация имела краевой характер, т.е. была преимущественно сосредоточена по краям образцов, стимулируя клеточную адгезию и колонизацию. Такой характер деградации, как правило, не приводит к анизотропии прочностных свойств сплавов, что важно для материалов медицинского назначения. Поверхностная деструкция сплавов без изменений их рентгеновской плотности по толщине образцов подтверждена данными компьютерной томографии.

Заключение. Исследование скорости и характера биодеградации магниевых сплавов Mg-Zn-Ca и WE43 показало, что эти материалы в обоих структурных состояниях могут быть использованы для создания костных имплантатов и крепежных элементов.

Ключевые слова: магниевые сплавы; биодеградация; имплантаты; ультрамелкозернистая структура; равноканальное угловое прессование; клеточная адгезия; колонизация.

Как цитировать: Martynenko N.S., Anisimova N.Y., Kiselevskiy M.V., Temralieva D.R., Raab G.I., Kornushenkov E.A., Rodionov M.V., Dobatkin S.V., Estrin Y.Z. In vitro biodegradation of resorbable magnesium alloys promising for implant development. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(6): 47–53, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.6.06>

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

In vitro Biodegradation of Resorbable Magnesium Alloys Promising for Implant Development

N.S. Martynenko, PhD, Researcher, Laboratory of Non-Ferrous and Light Metals¹; Engineer, Laboratory of Hybrid Nanostructured Materials²;

N.Y. Anisimova, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Cell Immunity³;

M.V. Kiselevskiy, MD, Professor, Head of the Laboratory of Cell Immunity³;

D.R. Temralieva, Junior Researcher, Laboratory of Non-Ferrous and Light Metals¹; PhD Student, Laboratory of Hybrid Nanostructured Materials²;

G.I. Raab, DSc, Head of the Laboratory "Technologies of Severe Plastic Deformation (SPD)"⁴;

E.A. Korniyushenkov, PhD, Head of Experimental Therapy Clinic³;

M.V. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher, Experimental Therapy Clinic³;

S.V. Dobatkin, DSc, Head of the Laboratory of Non-Ferrous and Light Metals Science¹; Professor, Department of Metallography and Physics of Strength²;

Y.Z. Estrin, Honorary Professorial Fellow, Department of Materials Science and Engineering⁵; Adjunct Professor in the School of Mechanical and Chemical Engineering⁶

¹A.A. Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science, Russian Academy of Sciences, 49 Leninsky Prospect, Moscow, 119334, Russia;

²National University of Science and Technology "MISIS", 4 Leninsky Prospect, Moscow, 119049, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia;

⁴Ufa State Aviation Technical University, 12 K. Max St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia;

⁵Monash University, Department of Materials Science and Engineering, Clayton, VIC 3800, Australia;

⁶The University of Western Australia, Department of Mechanical Engineering, Crawley, WA 6009, Australia

The aim of the investigation was to study the biodegradation characteristics and rate of magnesium alloys *in vitro*.

Materials and Methods. We studied the biodegradation of magnesium alloys Mg-Zn-Ca and WE43 (Mg-Y-Nd-Zr) in homogenized (initial) condition and after strengthening by mechanical processing using equal channel angular pressing (ECAP). The samples were incubated in a model system based on reference fetal calf serum (FCS) in the static and dynamic modes. The morphology of alloy surfaces was analyzed using light microscopy and computed tomography. Biodegradation was assessed by calculating weight loss within a certain incubation period. Cell adhesion and colonization stimulation were quantified in terms of a cell index (CI) using an analyzer xCELLigence RTCA Systems (ACEA Biosciences, Inc., USA) during the incubation of HEK 293 cells on WE43 specimens.

Results. Strengthening of magnesium alloys Mg-Zn-Ca and WE43 using ECAP and, consequently, the changed structure resulted in the biodegradation acceleration as high as eightfold. Among the specimens incubated in FCS in different modes, those incubated in liquid flow exhibited the biodegradation rate twice as high as that of the specimens tested under static conditions. The biodegradation process was accompanied by local corrosion, although the degradation was primarily concentrated along the specimen margins stimulating cell adhesion and colonization. Such nature of degradation, as a rule, does not lead to anisotropy of the strength characteristics, that is important for medical materials. Superficial degradation of the alloys with no X-ray density changes in the bulk of the specimens was confirmed by computed tomography.

Conclusion. The study of the biodegradation rate and further characteristics of magnesium alloys Mg-Zn-Ca and WE43 showed that the materials in both structural conditions are suitable for implants and can be used in bone implants and surgical fasteners.

Key words: magnesium alloys; biodegradation; implants; ultrafine-grained structure; equal channel angular pressing; cell adhesion; colonization.

Введение

Актуальной задачей современной ортопедии и травматологии является поиск материалов для разработки биоразлагаемых имплантатов, которые подвергаются биодegradации в организме пациента в период ремоделирования поврежденной костной ткани и не требуют повторной операции для их извлечения [1–4]. Особый интерес представляют металлические материалы, позволяющие созда-

вать погружные биодegradируемые имплантаты и крепежные элементы заданной прочности. Одними из наиболее перспективных материалов являются магниевые сплавы. Они обладают приемлемой биосовместимостью и механическими свойствами, сопоставимыми со свойствами кортикальной кости [5–6]. Однако, как известно, магний имеет достаточно высокую скорость биодegradации в водосодержащих средах. Биодegradация сопровождается интенсивным выделением водорода, что может не-

гитивно сказываться на жизнедеятельности клеток, участвующих в репаративных процессах [7–8].

Изучению процессов деградации медицинских магниевых сплавов посвящено большое количество работ [9–11]. Наиболее распространенными являются иммерсионные испытания в различных средах [12], потенциодинамические испытания [13], анализ скорости газовой выделенности [14] и другие. Чаще всего они проводятся в статичной (неподвижной) среде, что не соответствует реальным условиям функционирования имплантата в организме. Для более адекватного моделирования процессов, происходящих в организме, следует осуществлять коррозионные испытания в условиях тока жидкости, т.е. в динамической среде. Кроме того, магниевые сплавы по своей природе склонны к питтингообразованию — неравномерной биодegradации с образованием локальных участков коррозии, что может повлечь за собой анизотропию механических свойств, преждевременную потерю износостойкости эксплуатационных характеристик и разрушение [15–17]. В связи с этим кроме оценки скорости деградации целесообразным представляется исследование характера распространения коррозии, а также глубины питтинговых ямок.

Цель исследования — изучение скорости и характера биодegradации магниевых сплавов в биологической среде при инкубации в статическом и динамическом режимах.

Материалы и методы

Материалами исследования послужили магниевый сплав WE43 (Mg-Y-Nd-Zr), содержащий редкоземельные элементы Y и Nd, и сплав Mg-Zn-Ca. Оба сплава изучали в исходном крупнозернистом (гомогенизированном) и упрочненном мелкозернистом (после обработки методом равноканального углового прессования (РКУП)) состояниях. Технологию обработки материалов, а также их механические характеристики описаны нами ранее в работе [18] — для сплава WE43 и в работе [19] — для сплава Mg-Zn-Ca.

Исследование процессов деградации проводили на образцах сплавов, имеющих форму $\frac{1}{4}$ части цилиндра радиусом $\sim 0,5$ см и высотой $\sim 0,14$ – $0,16$ см. Перед началом испытаний образцы стерилизовали путем погружения их в этанол (70%) на 18 ч, а затем высушивали в асептических условиях. Образцы инкубировали в фетальной телячьей сыворотке (ФТС) (HyClone, Thermo Fisher Scientific, Великобритания), имитирующей химический состав внутренней среды организма при температуре 37°C в статическом и динамическом режимах в течение 7 и 3 сут соответственно. Для каждого типа материала исследования производили не менее чем на 3 образцах.

Статический режим предполагал индивидуальную инкубацию каждого образца в 2 мл ФТС без контакта с атмосферным воздухом. При динамическом режиме образцы сплавов инкубировали в проточной ячейке,

являющейся частью замкнутого стерильного контура с ФТС, циркулирующей под действием перистальтического насоса (Biomark, Inc., США) со скоростью 3,5 об./мин. Установку, поддерживающую динамический режим инкубации, помещали в CO_2 -инкубатор (NUAir, США) на весь срок эксперимента. Все исследование проводили в соответствии с правилами асептики и антисептики с использованием стерильных сред и расходных материалов. После окончания эксперимента образцы отмывали от продуктов коррозии и тщательно высушивали. Изменение массы определяли путем взвешивания на электронных весах Ohaus PA64 (Ohaus Corporation, США). Скорость деградации рассчитывали по формуле:

$$ML = \frac{m_0 - m_f}{m_0} \cdot 100\%,$$

где m_0 — исходная масса, г; m_f — конечная масса, г.

Исследование характера деструкции поверхности образцов проводили с помощью светового микроскопа Axiovert (Carl Zeiss, Германия).

Поверхностную коррозию и внутреннюю структуру образцов сплавов изучали на компьютерном томографе Philips Brilliance 16 (Philips, Нидерланды) при напряжении 140 кВ, силе тока 30 мА и толщине среза 0,8 мм. Рентгеновскую плотность образцов определяли по стандартизованной шкале Хаунсфилда (HU).

Колонизацию образцов сплавов клетками *in vitro* исследовали с помощью анализатора xCELLigence RTCA Systems (ACEA Biosciences, Inc., США), позволяющего регистрировать в каждой лунке специализированных планшетов клеточный индекс (CI), пропорциональный электрическому сопротивлению. Изучали по четыре образца сплава WE43 в исходном состоянии и после РКУП в форме квадратных пластин толщиной 2 мм и длиной 4 мм. Образцы стерилизовали погружением в 70% этанол на 4 ч, а затем размещали по одному в лунки планшета E-plate 16 (ACEA Biosciences, Inc.), содержащие по 200 мкл питательной среды RPMI-1640 («ПанЭко», Россия), дополненной 10% ФТС (HyClone, Thermo Fisher Scientific), 4 мМ L-глутамина («ПанЭко») и 1% пенициллина/стрептомицина («ПанЭко»), и инкубировали в анализаторе в течение 24 ч при 37°C и 5% углекислого газа для определения базового значения CI.

Через 15 мин после начала инкубации образцы промывали в питательной среде и возвращали в соответствующие лунки планшета E-plate 16, в пустые лунки которого вносили по 20 мкл суспензии клеток, а затем во все лунки осторожно добавляли по 200 мкл питательной среды.

После полного удаления среды извлекали по два образца каждого сплава и наносили на их поверхность по 20 мкл клеток почек эмбриона человека линии HEK 293 (коллекция Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России), ресуспендированных в питательной среде на основе RPMI-1640 в концентрации

$8,4 \cdot 10^6$ кл./мл. Инкубацию клеток и сплавов осуществляли 72 ч в CO_2 -инкубаторе. CI регистрировали через 24, 48 и 72 ч после начала инкубации в лунках коинкубации сплава с клетками (CI (alloy + cells)) и в лунках инкубации сплава в бесклеточной среде (CI alloy). Значения CI в лунках инкубации клеток без сплавов считали контрольными.

Проведение экспериментов с использованием клеточных культур было одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Проверку внутригрупповых данных на нормальность распределения выполняли с помощью W-теста Шапиро–Уилка, оценивая результат $p > 0,05$ как доказательство того, что анализируемое распределение не отличается от нормального. Описательную статистику каждого изученного критерия в пределах одной группы с нормальным распределением данных представляли в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Для оценки каждого критерия в пределах одной группы в экспериментах использовали три образца сплавов одного типа, инкубированных в аналогичных условиях, результат измерения признаков каждого образца сплава учитывали в триплетах. Для определения статистической значимости различий количественных признаков при межгрупповом сравнении двух выборок результатов изменения состояния сплава в сравнении с гомогенизированным использовали односторонний t-тест Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обработка сплавов методом РКУП приводит к увеличению скорости их деградации. После инкубации

в ФТС относительная потеря массы гомогенизированных образцов Mg-Zn-Ca составила $0,31 \pm 0,10\%$, а образцов, обработанных РКУП, — $3,29 \pm 1,83\%$ ($p < 0,05$; рис. 1, а). Потеря массы образцов сплава WE43 в исходном состоянии составила $0,32 \pm 0,14\%$, а после РКУП — $2,77 \pm 1,66\%$ ($p < 0,05$; рис. 1, б). В динамических условиях наблюдалась сходная кинетика биodeградации. Потеря массы сплава Mg-Zn-Ca в гомогенизированном состоянии — $0,37 \pm 0,08\%$, а в упрочненном — $3,36 \pm 1,66\%$ ($p < 0,05$; см. рис. 1, а). Для сплава WE43 эти параметры до и после механической обработки РКУП составили $0,82 \pm 0,41$ и $2,49 \pm 1,58\%$ соответственно (см. рис. 1, б).

Повышение скорости биodeградации сплавов после РКУП, очевидно, связано с их структурными изменениями после механической обработки. Так, в работе [19] нами показано, что РКУП сплава Mg-Zn-Ca приводит к уменьшению размера зерна примерно в 10 раз. Однако структура магниевого сплава после деформации довольно неравномерна, что могло стать причиной ускорения процесса биокоррозии. Было высказано предположение, что сформировавшиеся частицы коррозионнотстойкой фазы Mg_4Nd_5 сплава WE43 могут действовать как микрокатоды, образуя многочисленные микрокоррозионные ячейки на поверхности материала, что приводит к более быстрой деградации менее коррозионнотстойкой матрицы, выступающей в качестве анода [20].

Как показано на рис. 1, значения потери массы исследуемых сплавов в обоих состояниях практически одинаковы при статических и динамических условиях. Однако стоит учитывать, что статические испытания проводились в течение 7 сут, в то время как динамические — только 3 сут. Ускорение процесса биodeградации при испытаниях в динамике может быть связано с тем, что поток жидкости препятствует образованию защитного слоя оксида и гидроксида магния на поверхности образцов [21].

На поверхностях образцов обоих сплавов после инкубации в ФТС наблюдалось неравномерное распространение биокоррозии. Однако исходный сплав

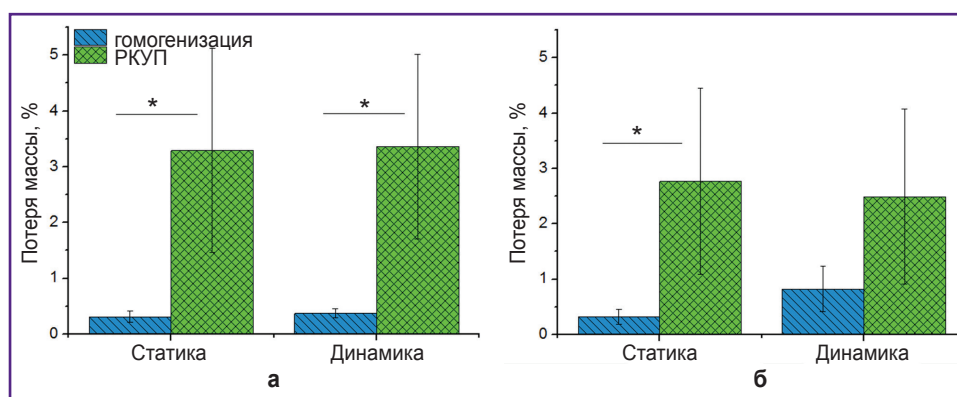


Рис. 1. Скорость биodeградации сплавов Mg-Zn-Ca (а) и WE43 (б) в статическом режиме и в условиях тока жидкости; * — $p < 0,05$

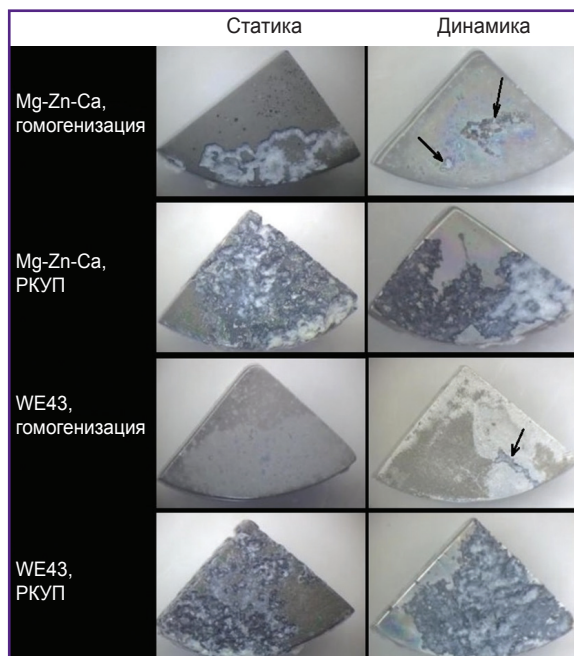


Рис. 2. Дegradация образцов сплавов Mg-Zn-Ca и WE43 после инкубации в ФТС в статическом и динамическом режимах
 Фотографии получены методом световой микроскопии. Стрелками показана локальная коррозия сплава

WE43 отличался более равномерной биодegradацией и в статических, и в динамических условиях. При этом оба сплава после РКУП характеризовались большей степенью неравномерного повреждения поверхности (рис. 2). Осмотр образцов показал, что degradation во всех случаях носила краевой характер, т.е. преимущественно локализовывалась на краях образцов. При этом с увеличением времени инкубации от 3 до 7 сут процесс degradation охватывал все новые участки поверхности, а не распространялся вглубь. Такая degradation в целом не приводит к анизотропии прочности материала, что свидетельствует о перспективности использования магниевых сплавов для создания эндопротезов. Локальные участки глубокой коррозии с одиночными или множественными «питтинговыми ямками» способны вызывать анизотропию механических характеристик материала. Анизотропия прочности сплава может стать причиной поломки эндопротеза (имплантата или крепежного элемента) до этапа ремоделирования дефектов костной ткани. Обработка склонных к питтингообразованию магниевых сплавов методом РКУП способствует увеличению срока службы готового изделия. Улучшенные механические характеристики позволяют ультрамелкозернистому сплаву сохранять эксплуатационные свойства эндопротеза более длительное время в сравнении с гомогенизированными образцами, так как уменьшение толщины изделия в процессе коррозии не так критично сказывается на его прочности.

Краевой характер degradation, отражающий изме-

нение поверхности образцов и общего объема сплавов, был исследован на основании оценки рентгеновской плотности материалов (интактные образцы) до и после инкубации в ФТС (рис. 3, 4). Инкубация обоих сплавов не приводила к изменению их плотности, что может свидетельствовать о том, что в процессе degradation не происходит каких-либо изменений в объеме материалов. При этом образование «питтинговых ямок» отмечено только для сплава Mg-Zn-Ca после РКУП, инкубированного в статическом режиме.

Отличия в рентгеновской плотности сплавов Mg-Zn-Ca и WE43 могут быть частично связаны с различными показателями их плотности (1,75 и 1,84 г/см³ для сплавов Mg-Zn-Ca и WE43 соответственно).

Результаты экспериментов по инкубации образцов сплавов с клеточной культурой в условиях *in vitro* показали, что характер degradation сплавов магния

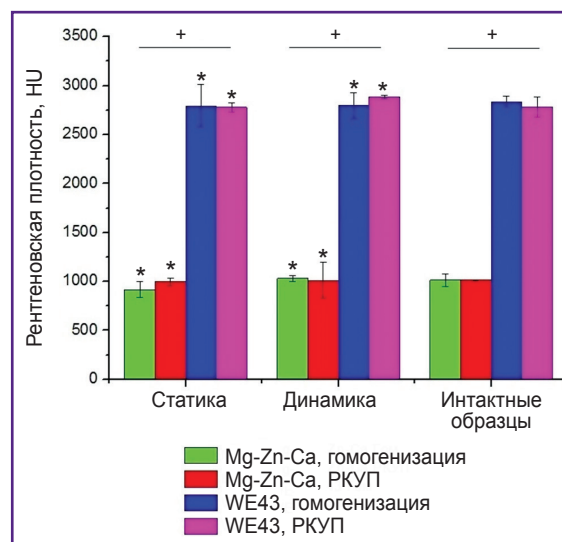


Рис. 3. Рентгеновская плотность магниевых сплавов Mg-Zn-Ca и WE43 до и после инкубации в ФТС в статических и динамических условиях

* — статистически значимые различия значений относительно исходного уровня CI интактных образцов ($p < 0,05$);
 + — статистически значимые различия сплавов WE43 и Mg-Zn-Ca ($p < 0,05$)

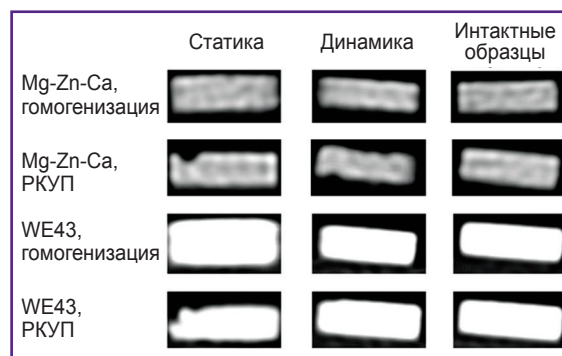


Рис. 4. Рентгеновские снимки образцов до и после degradation

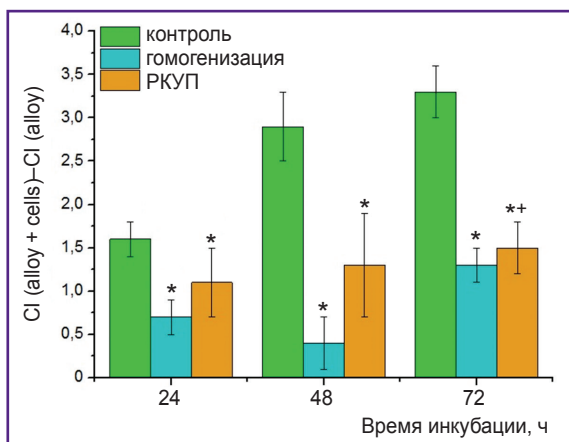


Рис. 5. Колонизация клетками линии НЕК 293 поверхности образцов сплава WE43 в гомогенизированном состоянии и после РКУП в сравнении с контролем (интактными клетками)

Приведены результаты учета клеточного индекса в лунках коинкубации клеток со сплавами (CI (alloy + cells)) против значений в лунках инкубации образцов аналогичных сплавов в бесклеточной среде (CI (alloy)); * — статистически значимые различия значений относительно исходного уровня CI — контроля ($p < 0,05$); + — статистически значимые различия значений сплавов WE43 после РКУП в сравнении с WE43 в гомогенизированном состоянии ($p < 0,05$)

стимулирует быструю адгезию клеток к поверхности образцов с последующей их колонизацией. В частности, было установлено, что в результате 15-минутной коинкубации суспензии клеток со сплавами (alloy + cells) на основе WE43 наблюдается фиксация на поверхности образцов количества клеток, достаточного для обеспечения достоверных отличий от базового уровня CI сплава в бесклеточной среде, на протяжении всего эксперимента (рис. 5). Учитывая описанные нами выше результаты, можно предположить, что клеточной адгезии способствует краевой характер деградации образцов в процессе 24-часовой преинкубации сплавов в питательной среде на основе RPMI-1640, предшествовавшей контакту с клетками. После обработки методом РКУП сплав WE43 стимулировал колонизацию своей поверхности клетками более интенсивно, чем в гомогенизированном состоянии: после 72 ч инкубации регистрировали CI $1,5 \pm 0,3$ и $0,4 \pm 0,2$ соответственно ($p < 0,05$). Вероятно, это обусловлено ускоренной биодegradацией, придавшей микрорельефу поверхности образца WE43 после РКУП морфологию, более благоприятную для колонизации клетками, чем в случае гомогенизированного сплава.

Таким образом, упрочнение магниевых сплавов Mg-Zn-Ca и WE43 методом РКУП приводит к ускорению процесса биодegradации. В динамическом режиме, имитирующем пребывание сплава в кровотоке, процесс биодegradации сплавов как в исходном состоянии, так и после РКУП ускоряется более чем в 2 раза в сравнении с эффектом инкубации в статическом режиме. Процесс деградации исследованных магниевых сплавов сопровождался формированием локальных очагов коррозии краевого характера. Считается, что краевая деградация не приводит к анизотропии прочностных характеристик сплавов [22], поэтому выявленная нами ускоренная биодegradация ультрамелкозернистых сплавов не является препятствием для их использования в ортопедии. Однако мы полагаем, что для более полной картины следует увеличить продолжительность коррозионных испытаний, чтобы уточнить характер биодegradации на более поздних стадиях инкубации. Повышенные в сравнении с гомо-

генизированными образцами прочностные характеристики позволяют рассматривать магниевые сплавы как перспективные материалы для создания эндопротезов. Этот вывод подтверждается результатами коинкубации сплавов на основе WE43 с клетками, демонстрирующими преимущественную стимуляцию клеточной адгезии и колонизации поверхности образцов WE43 после РКУП в сравнении с WE43 в исходном состоянии.

Заключение

Полученные данные о скорости и характере биодegradации магниевых сплавов Mg-Zn-Ca и WE43 (как в исходном гомогенизированном состоянии, так и после механической обработки посредством РКУП для получения ультрамелкозернистой структуры) свидетельствуют о перспективах использования этих материалов для создания биорезорбируемых ортопедических имплантатов и крепежных элементов. Результаты настоящей работы и ранее опубликованные исследования о биосовместимости сплавов магния позволяют перейти к экспериментальным испытаниям на лабораторных животных, чтобы выявить характер биодegradации этих сплавов в условиях *in vivo*.

Финансирование исследования. Исследование проведено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда 18-45-06010.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Han H.S., Loffredo S., Jun I., Edwards J., Kim Y.C., Seok H.K., Witte F., Mantovani D., Glyn-Jones S. Current status and outlook on the clinical translation of biodegradable metals. *Mater Today* 2019; 23: 57–71, <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2018.05.018>.
2. Li X., Liu X., Wu S., Yeung K.W.K., Zheng Y., Chu P.K. Design of magnesium alloys with controllable degradation for biomedical implants: from bulk to surface. *Acta Biomater* 2016; 45: 2–30, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.09.005>.

3. 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>.
4. Zheng Y.F., Gu X.N., Witte F. Biodegradable metals. *Mater Sci Eng R Rep* 2014; 77: 1–34, <https://doi.org/10.1016/j.mser.2014.01.001>.
5. Фигурска М. Структура компактной костной ткани. *Российский журнал биомеханики* 2007; 11(3): 28–38.
- Figurska M. Compact bone structure. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki* 2007; 11(3): 28–38.
6. Li G., Yang H., Zheng Y., Chen X.H., Yang J.A., Zhu D., Ruan L., Takashima K. Challenges in the use of zinc and its alloys as biodegradable metals: perspective from biomechanical compatibility. *Acta Biomater* 2019; 97: 23–45, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.07.038>.
7. Chu P.W., Mire E.L., Marquis E.A. Microstructure of localized corrosion front on Mg alloys and the relationship with hydrogen evolution. *Corros Sci* 2017; 128: 253–264, <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2017.09.022>.
8. Zhang F., Ma A., Song D., Jiang J., Lu F., Zhang L., Yang D., Chen J. Improving in-vitro biocorrosion resistance of Mg-Zn-Mn-Ca alloy in Hank's solution through addition of cerium. *J Rare Earth* 2015; 33(1): 93–101, [https://doi.org/10.1016/S1002-0721\(14\)60388-4](https://doi.org/10.1016/S1002-0721(14)60388-4).
9. Kulyasova O.B., Islamgaliev R.K., Parfenov E.V., Zheng Y.F., Valiev R.Z. Microstructure, mechanical and corrosion properties of ultrafine-grained Mg-2%Sr alloy. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng* 2018; 380: 012014, <https://doi.org/10.1088/1757-899X/380/1/012014>.
10. Liu D., Yang D., Li X., Hu S. Mechanical properties, corrosion resistance and biocompatibilities of degradable Mg-RE alloys: a review. *J Mater Res Technol* 2019; 8(1): 1538–1549, <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2018.08.003>.
11. Linderov M., Vasilev E., Merson D., Markushev M., Vinogradov A. Corrosion fatigue of fine grain Mg-Zn-Zr and Mg-Y-Zn alloys. *Metals* 2018; 8(1): 20, <https://doi.org/10.3390/met8010020>.
12. 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>.
13. Cao F., Song G.L., Atrens A. Corrosion and passivation of magnesium alloys. *Corros Sci* 2016; 111: 835–845, <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2016.05.041>.
14. Song G., Atrens A., StJohn D. An hydrogen evolution method for the estimation of the corrosion rate of magnesium alloys. In: *Magnesium technology*. Hryn J.N. (editor). Warrendale, PA: TMS; 2001; p. 254–262, <https://doi.org/10.1002/9781118805497.ch44>.
15. Song Y., Shan D., Han E.H. Pitting corrosion of a rare earth Mg alloy GW93. *J Mater Sci Technol* 2017; 33(9): 954–960, <https://doi.org/10.1016/j.jmst.2017.01.014>.
16. Wei L., Li J., Zhang Y., Lai H. Effects of Zn content on microstructure, mechanical and degradation behaviors of Mg-xZn-0.2Ca-0.1Mn alloys. *Mater Chem Phys* 2020; 241: 122441, <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.122441>.
17. Moussa M.E., Mohamed H.I., Waly M.A., Al-Ganainy G.S., Ahmed A.B., Talaat M.S. Comparison study of Sn and Bi addition on microstructure and bio-degradation rate of as-cast Mg-4wt% Zn alloy without and with Ca-P coating. *J Alloy Compd* 2019; 792: 1239–1247, <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2019.03.363>.
18. Martynenko N.S., Lukyanova E.A., Serebryany V.N., Gorshenkov M.V., Shchetinin I.V., Raab G.I., Dobatkin S.V., Estrin Y. Increasing strength and ductility of magnesium alloy WE43 by equal-channel angular pressing. *Mater Sci Eng A* 2018; 712: 625–629, <https://doi.org/10.1016/j.msea.2017.12.026>.
19. Martynenko N., Lukyanova E., Serebryany V., Prosvirnin D., Terentiev V., Raab G., Dobatkin S., Estrin Y. Effect of equal channel angular pressing on structure, texture, mechanical and in-service properties of a biodegradable magnesium alloy. *Mater Lett* 2019; 238: 218–221, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.12.024>.
20. Tie D., Feyerabend F., Hort N., Hoeche D., Kainer K.U., Willumeit R., Mueller W.D. In vitro mechanical and corrosion properties of biodegradable Mg-Ag alloys. *Mater Corros* 2014; 65(6): 569–576, <https://doi.org/10.1002/maco.201206903>.
21. Marco I., Feyerabend F., Willumeit-Römer R., Van der Biest O. Degradation testing of Mg alloys in Dulbecco's modified eagle medium: influence of medium sterilization. *Mater Sci Eng C* 2016; 62: 68–78, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.01.039>.
22. Thomas S., Medhekar N.V., Frankel G.S., Birbilis N. Corrosion mechanism and hydrogen evolution on Mg. *Curr Opin Solid State Mater Sci* 2015; 19(2): 85–94, <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2014.09.005>.