

С. Н. Воробьев¹, В. Н. Бордаков², В. В. Савич³, П. В. Бордаков⁴

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ МАГНИЯ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

Республиканский научно-практический центр спорта,¹

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
здравоохранения БГМУ,²

Институт порошковой металлургии имени академика О. В. Романа,³
Медицинский центр Лазарь⁴

Существующий научный и практический интерес к имплантатам на основе магния в значительной степени связан с его биоразлагаемостью и способностью улучшать заживление и формирование костей. Ионы металла способствуют процессу остеогенеза и остеоинтеграции имплантата с окружающими тканями. Создание биodeградируемых конструкций не требует проведения ревизионных операций. Биоразлагаемые металлические материалы – это новые и перспективные материалы для изготовления изделий медицинского назначения, которые имеют свойство полностью растворяться в организме. Сочетание различных легирующих элементов в сплавах и разных условий обработки привело к появлению большого разнообразия материалов с регулируемыми механическими свойствами и скоростью коррозии. Магниевого сплавы отвечают стандартам безопасности при практическом использовании в ортопедии и травматологии.

Ключевые слова: биodeградируемый, биосовместимый, имплантат, магний, травматология.

S. N. Vorob'yov, V. N. Bordakov, V. V. Savich, P. V. Bordakov

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION FOR THE APPLICATION OF BIODEGRADABLE IMPLANTS BASED ON MAGNESIUM IN TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

The current scientific and practical interest in magnesium-based implants is largely related to its biodegradability and ability to improve healing and bone formation. Metal ions promote the process of osteogenesis and osseointegration of the implant with surrounding tissues. The creation of biodegradable structures does not require revision operations. Biodegradable metal materials are new and promising materials for the manufacture of medical products that tend to completely dissolve in the body. The combination of different alloying elements in alloys and different processing conditions has led to the emergence of a wide variety of materials with controlled mechanical properties and corrosion rates. Magnesium alloys meet safety standards for practical use in orthopedics and traumatology.

Key words: biodegradable, biocompatible, implant, magnesium, traumatology.

Проблема переломов и деформации костей являлась актуальной для человечества и требовала решений на протяжении всего периода развития медицины. Кардинальные улучшения стали возможны с развитием хирургических методов лечения [1]. При этом но-

визна биodeградируемых конструкций является надуманной – врачи используют данные конструкции с незапамятных времен. Количество биodeградируемых веществ и производимых из них погружных конструкций велико [2]. Изучение материалов, используемых для изготовле-

ния фиксаторов, представляет собой важное направление в развитии травматологии и ортопедии. В настоящее время огромный интерес вызывают биodeградируемые имплантаты на основе магния [3]. В литературе приводятся разрозненные и противоречивые сведения о характеристиках биodeградируемых материалов из магниевых сплавов разных разработчиков. Они обладают не только радикально различными физико-механическими и прочностными свойствами, но и различными скоростями биокоррозии, в ряде случаев недопустимыми [4–7].

Магний является наиболее предпочтительным в качестве биodeградируемого металлического материала из-за его низкой плотности и модуля упругости, которые по величинам ближе к человеческой кости. Другим основным преимуществом магния является его превосходная биосовместимость. Магний – четвертый по содержанию элемент в организме человека. Распределение магния в организме человека в основном сосредоточено в костях (60–70 %), а остальное – в клетках и кровеносных сосудах. Магний является вторым наиболее распространенным клеточным двухвалентным катионом в живых клетках. Практически каждый биологический процесс требует магний в качестве кофактора для сотен ферментов и регуляции различных транспортеров и ионных каналов [8]. Также сплавы магния не мешают обычным методам визуализации для послеоперационного ухода, таким как МРТ и КТ. От состава сплава зависят пластичность, прочность и коррозионные свойства материала [9]. Еще более важно, что ионы магния, высвобождаемые из имплантатов, могут способствовать регенерации костной ткани и ускорять заживление при заболеваниях костей. Показано, что ортопедические имплантаты на основе магния оказывают благотворное влияние на формирование новых кровеносных сосудов и костной ткани. Ионы магния усиливают минерализацию внеклеточного матрикса за счет увеличения выработки коллагена X и фактора роста эндотелия сосудов. Данный фактор играет центральную роль в ангиогенезе, включая капилляры типа H, которые необходимы для формирования костной ткани. Эти свойства позволяют преодолеть недостатки традиционных металлических и синтетических полимерных ортопедических устройств,

что может обеспечить явное преимущество имплантатов на основе магния для лечения заболеваний костей. Механическая прочность костного фиксатора на основе магния обеспечивает надлежащую поддержку на ранней стадии лечения, а затем он подвергается деградации с постепенным снижением его несущей способности. Нагрузка на костную ткань в месте перелома постепенно увеличивается, что способствует заживлению и формированию новой костной ткани [10].

Цель исследования

Экспериментальное изучение эффективности свойств нового композиционного биodeградируемого материала на основе порошка магния для применения в ортопедических имплантатах.

Материалы и методы

В институте порошковой металлургии имени академика О. В. Романа (директор, академик НАНБ, д. т. н., профессор, А. Ф. Ильющенко) создан биodeградируемый материал на основе порошка магния с добавками, полученный путем формования и спекания порошковой шихты в широком диапазоне плотности для применения в ортопедических имплантатах с контролируемой скоростью биodeградации. Это послужило основой создания изделий медицинского назначения (ИМН) для остеосинтеза костей. Патент на изобретение «Способ получения заготовки для хирургического биodeградируемого имплантата из порошка магния» BY 23830 C1; RU 2780427 C1.

В эксперименте *in vitro* были изучены биорезорбтивные свойства новых экспериментальных сплавов магния в крови, плазме, альбумине, 0,9 % растворе натрия хлорида. В основу исследования вошли общие анализы крови, которые проводились перед помещением имплантатов в кровь и её компоненты (плазму и альбумин) так и на 1 и 2 сутки после помещения имплантов в пробирки, а показатели альбумина оценивались на 10 и 14 сутки.

Для изучения безопасности, биосовместимости, биodeградации ИМН в биологической среде использовали 50 белых крыс линии Вистар обоего пола массой 230 ± 25 г. Животные были разделены на 2 группы: основную – 40 особей, контрольную – 10. Экспериментальные животные содержались в стандартных

условиях (12 часовой период освещения, комнатная температура 18–22 °С, влажность – 50–70 %) вивария РНПЦ трансфизиологии и медицинских биотехнологий на обычном пищевом рационе. Каждое животное располагалось в отдельной клетке. Контрольную группу использовали только для получения базовых результатов. Животным в асептических условиях под комбинированным наркозом (реланиум 0,5 мг/кг и калипсол 3 мг/кг) производилась травматизация надкостницы бедренной кости и к ложу кости имплантировали экспериментальный образец сплава магния. Животные доставлялись в индивидуальные клетки для выхода из наркоза и наблюдения. Мониторинг проводился в условиях вивария, проводилось визуальное наблюдение, активность животного, измерение веса, исследовательская активность, поедание корма, выявление каких-либо нарушений. Изучали посредством комплекса экспериментальных современных методов исследований на протяжении наблюдения за животными от 1 месяца до 1 года. С приготовлением гистологических материалов с их последующим микроскопированием и анализом изменений (различных внутренних органов: печени, сердца, легких, селезенки, окружающей костной ткани, почек).

Животных выводили из эксперимента однократным введением 3 %-го тиопентала натрия. Все исследования проводили в полном соответствии с современными принципами биоэтики, в том числе, «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» Этического кодекса СММНО (1985), «Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных, используемых в эксперименте и для других научных целей» (1986), «Всемирной декларацией прав животных» («Universal Declaration of Animal Rights», принятой Международной Лигой Прав Животных в 23 сентября 1977 года в Лондоне и объявленной 15 октября 1978 года в штабе ЮНЕСКО в г. Париже), а также Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях. Характер и объём их согласован с Комитетом по биоэтике БелМАПО (протокол № 1 от 4 января 2021 г.).

Патоморфологическое исследование материала осуществлялось по общепринятой гисто-

логической методике изучения мягкой и костной тканей. Кусочки тканей фиксировали в нейтральном формалине. Гистологические образцы подвергали стандартной гистологической проводке, заливали в парафиновые блоки, ориентируя образцы строго в вертикальной плоскости. Обезжиривание проводили в спиртах возрастающей концентрации. Из парафиновых блоков на микротоме изготавливали гистологические срезы толщиной 4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином.

Костные материалы декальцинировали в течение 3 недель в специальном электролитном декальцинирующем растворе фирмы Biovitrum. После декальцинации согласно разработанному дизайну гистологического исследования диафиз каждой бедренной кости перпендикулярно длинной оси вырезали на расстоянии 3 мм, чтобы изучить воздействие композиционных биodeградируемых материалов на костную ткань.

Светооптическое изучение и морфометрическое исследование проводились с помощью исследовательского моторизованного микроскопа Axio Imager M2 фирмы Carl Zeiss Microscopy GmbH с цветной цифровой камерой High Resolution Microscopy Camera AxioCam MRc5 и программным обеспечением для обработки изображений ZEN Module Multi Channel 2012. Выраженность морфологических изменений оценивалась полуколичественно, по 3-х балльной шкале: отсутствие признака, слабая выраженность, умеренная выраженность и сильная выраженность признака.

Результаты и обсуждения

Естественным явлением при анализе показателей красной крови явилось их незначительное снижение на первые сутки наблюдения – количество эритроцитов уменьшилось на $0,56 \times 10^{12}$ г/л, а гемоглобина на 1,9 г/дл, в сравнении с контрольными исследованиями. На вторые сутки показатели снизились на $0,48 \times 10^{12}$ /л и 1,7 г/дл. В сравнении первых суток со вторыми существенной разницы не выявлено. В первые сутки рост числа лейкоцитов существенно не изменился $0,9 \times 10^9$ /л, тогда как на вторые увеличились по сравнению с контролем – на $1,38 \times 10^9$ /л, изменения показателей лейкоцитарной формулы были минимальны. Присутствие имплантатов существенно уменьшило количество нейтрофилов и моно-

цитов. Экспериментальные образцы токсическое действие на эритропоэз не оказывают. Маркеры острого воспалительного процесса (СОЭ, лейкоцитоз, левый ядерный сдвиг) изменились незначительно. Колебания цифр, в пределах нормы, такого высоко специфического показателя, как СОЭ свидетельствует об отсутствии активно протекающего воспалительного процесса. Анализ подтверждает и отсутствие фагоцитарной активности в отношении рециркулируемого покрытия со стороны сегментов. Основная функция сегментоядерных нейтрофилов (гранулоцитов) – обнаружить, захватить и переварить с помощью гидролитических ферментов чужеродный для организма материал. Оценка основных биологических маркеров показала, что кровь нейтрально реагирует на наличие имплантатов.

Наряду с выше указанным, нами была проведена оценка биохимических показателей крови. Аспартатаминотрансфераза (АСТ): показатели оказались на анализируемых сроках в пределах нормы (8–40 у/л). Средняя величина их – 22,2 у/л. Аламинаминотрансфераза (АЛТ): и этот показатель не превысил нормы (5–30 у/л), хотя и минимально различался: для основной он составил – 17,4 у/л. Уровень общего билирубина (ТВЛ): его значение варьировало в пределах 7,3–8,5 мкмоль/л, что соответствует нормальным показателям билирубина в крови (2–21 мкмоль/л). Аналогично оценке билирубина, нормальные значения были получены и для ряда других биохимических показателей крови. Уровень общего белка (Т-prot) варьировал в пределах 78,6–79 г/л, при норме 64–84 г/л, уровень глюкозы (GLU) в крови (нормальный показатель 3,5–6,1 ммоль/л) на отдаленном сроке наблюдения составил в 4,6 ммоль/л. Нормальные показатели были отмечены при оценке мочевины (UREA), ее уровень не превысил 4,6, при норме 3,5–9 ммоль/л.

Проведенные исследования стабильности образцов экспериментальных сплавов магния, показали, что образцы при контакте с биологическими жидкостями продемонстрировали физическую стабильность и отсутствие потери первоначальной формы, которые не сопровождались распадом изделия. Используемые сплавы являются стойкими.

Через 3, 6, 9, 12 месяцев от операции по имплантированию композиционных биodeградируемых материалов экспериментальные

животные были поэтапно выведены из эксперимента. Объектом гистологического исследования послужили внутренние органы и фрагменты оперированных бедренных костей лабораторных крыс. Гистологические материалы представлены поперечными срезами диафиза бедренной кости оперированной конечности вместе с надкостницей и прилегающей мышечной тканью.

При морфологическом изучении внутренних органов у всех лабораторных крыс отмечались слабо или умеренно выраженные изменения (рисунок 1).

Гистологическая картина была следующая: кортикальная структура бедренной кости состояла из компактного пластинчатого вещества костной ткани, окруженного плотной соединительнотканной надкостницей. Гаверсовы каналы были узкие и содержали фиброваскулярную ткань. Компактная кортикальная кость со стороны костного канала переходила в костную ткань губчатого строения с формированием межбалочных пространств. Костный канал и межбалочные пространства заполнены красным костным мозгом. Также отмечаются фрагменты мышечной ткани, окружающие бедренную кость (рисунок 2).

В изученных образцах рядом с бедренной костью среди мышечных волокон определяется инкапсулированная полость, стенка которой состоит из плотной фиброзной ткани. В стенках инкапсулированной полости отмечается гигантоклеточное продуктивное воспаление вокруг инородных тел, состоящее из лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов и гигантских многоядерных клеток. Данная полость и образовавшаяся капсула вследствие имплантации композиционных биodeградируемых материалов. В стенках периимплантной капсулы можно наблюдать остатки композиционных биodeградируемых материалов и гигантские многоядерные клетки, захватывающие деградированные остатки композиционных биodeградируемых материалов. Процесс биodeградации имплантированных материалов в отдельных образцах не завершен и отмечается их скопление среди мышечной ткани (рисунок 3). В участках надкостницы, в области между трубчатой костью и периимплантной капсулой, видны ее утолщение и склерозирование с формированием более грубых коллагеновых волокон.

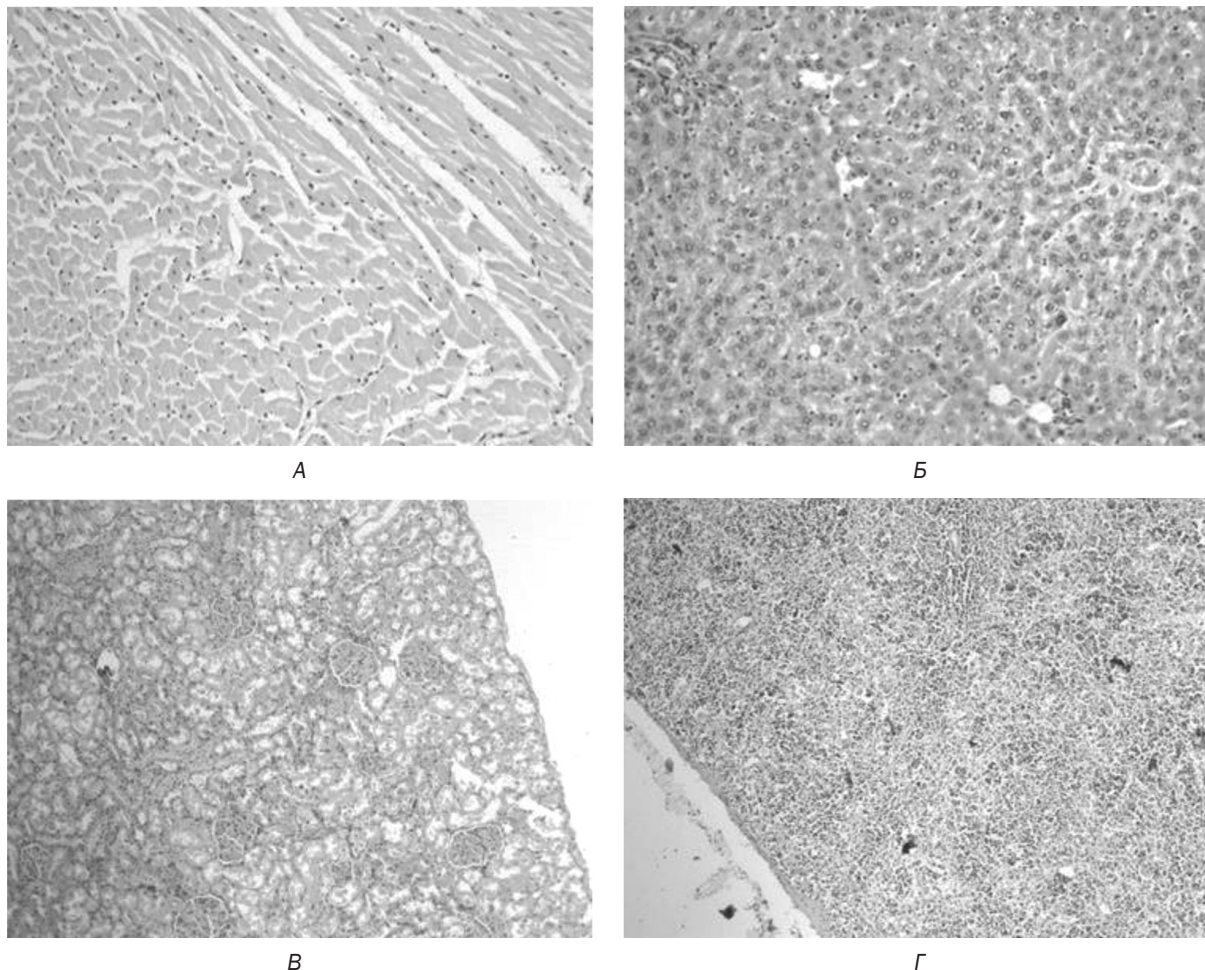


Рисунок 1. Фрагмент сердца с признаками слабо выраженного отека стромы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ (А); фрагмент печени с признаками слабо выраженной перипортальной круглоклеточной инфильтрации и отека. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ (Б); фрагмент почки признаками умеренно выраженного полнокровия мелких сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (В); фрагмент селезёнки признаками умеренно выраженной редукции фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (Г)

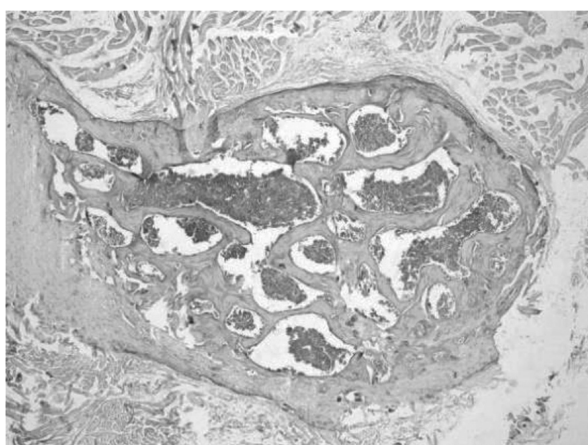


Рисунок 2. Поперечный срез бедренной кости лабораторной крысы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

При изучении полученных гистологических препаратов, приготовленных из бедренной кости в 5 наблюдениях (лабораторные крысы № 1–5) отмечалось наличие не полностью рассасы-

вавшихся остатков композиционных биodeградируемых материалов в мышечной ткани (рисунок 4).

В изученных гистологических препаратах приготовленных из бедренной кости лабораторных животных, с имплантированными биodeградируемыми материалами отмечается их активная биodeградация и рассасывание через гигантоклеточное продуктивное воспаление вокруг инородных тел. Не выявлены поротические, склеротические или иные дегенеративные изменения со стороны изучаемых материалов в бедренной кости, не выявлены признаки гнойного воспаления вокруг композиционных биodeградируемых материалов.

Биомедицинские сплавы могут быть разработаны так, что материал будет разлагаться с желаемой скоростью, что позволит регенерировать окружающие мягкие или твердые ткани.

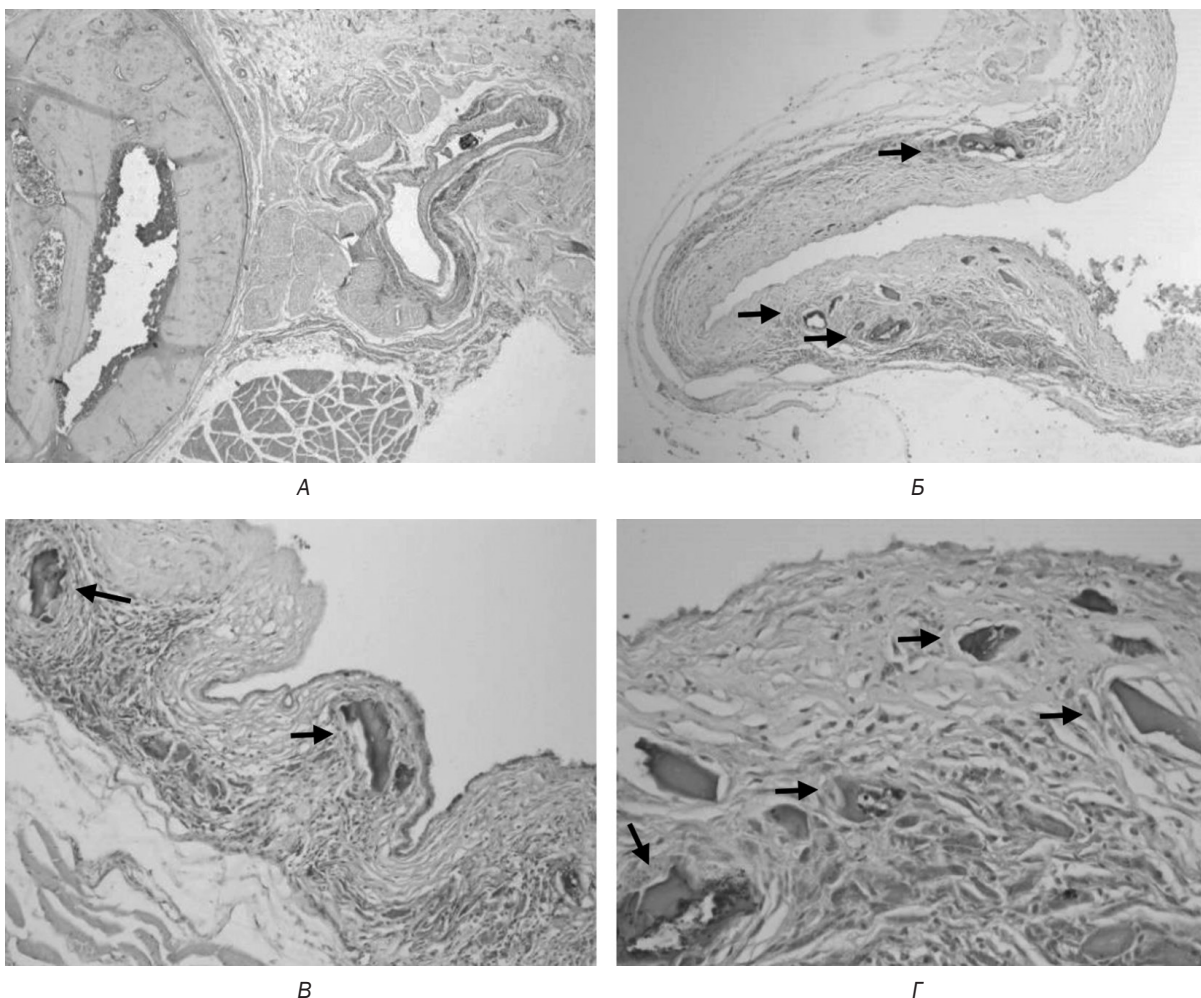


Рисунок 3. Микрофотографии срезов бедренной кости и периимплантной капсулы композиционных биодеградируемых материалов лабораторной крысы. А – фрагмент бедренной кости (слева) и периимплантной капсулы (справа). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.
 Б, В и Г – фрагменты периимплантной капсулы на разных увеличениях (Б – $\times 100$, В – $\times 200$ и Г – $\times 400$), в которой отмечаются остатки композиционных биодеградируемых материалов с гигантоклеточной реакции на них (стрелки)

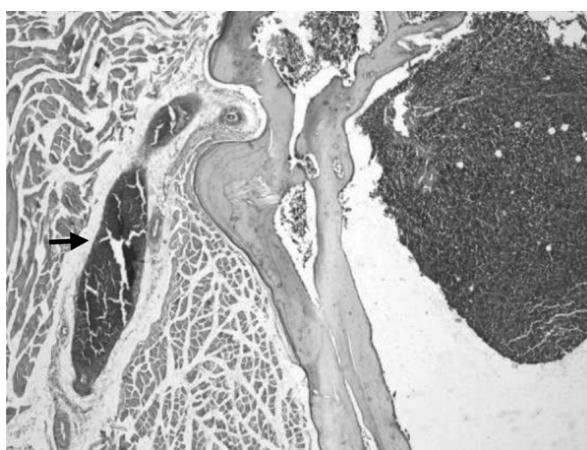


Рисунок 4. Поперечный срез бедренной кости лабораторной крысы № 2. Наличие остатков композиционных биодеградируемых материалов среди мышечной ткани (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

Новое изделие медицинского назначения для остеосинтеза костей, не вызывает выраженной реакции тканей; резорбция его, отсутствие токсического и раздражающего действия, стимуляция репаративных процессов способствуют заживлению раневых дефектов с образованием нежного рубца.

Использование биодеградируемых имплантатов является перспективным направлением в развитии травматологии и ортопедии, позволяющее качественно улучшить решение задач по лечению различных ортопедо-травматологических патологий.

Появление таких имплантатов значительно снизит потребность в дорогостоящих и рискованных дополнительных операциях для замены или удаления имплантата, что часто требует

ся в существующих постоянных имплантатах. В связи с этим особое значение приобретают исследования, посвященные характеристике подобного рода имплантатов, включая экономическую целесообразность их применения.

Литература

1. Якимов, Л. А. Биодegradуемые импланты. Становление и развитие. Преимущества и недостатки (обзор литературы) / Л. А. Якимов, Е. В. Лосик, А. Л. Ляхов, Е. Б. Калинин, Д. С. Бобров, Л. Ю. Слиняков // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2017. – № 1 (21). – С. 44–49.

2. Пахомов, И. А. Применение биодegradуемых конструкций в хирургической подиатрической клинике с точки зрения клинико-экономического анализа / И. А. Пахомов, В. В. Кузнецов, С. М. Гуди // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 84.

3. Давыдов, Д. В. Оценка использования биодegradуемых имплантов на основе оксида магния в сравнении с титановыми аналогами. Экспериментальное исследование / Д. В. Давыдов, Л. К. Брижань, А. А. Керимов, И. В. Хоминец [и др.] // Медицинский вестник ГВКГ им. Н. Н. Бурденко. – 2021. – № 3 (5). – С. 14–19.

4. Roland, B. Bioabsorbable metal screws in traumatology: A promising innovation // Trauma Case Reports. – 2017. – № 8. – P. 11–15.

5. Meisam, S. Biodegradable Orthopedic Magnesium-Calcium (MgCa) Alloys, Processing, and Corrosion Performance // Science and Technology of Advanced Materials. – 2012. – № 5. – P. 135–155.

6. Uddin, M. S. Surface treatments for controlling corrosionrate of biodegradable Mg and Mg-based alloy-implants // Science and Technology of Advanced Materials. – 2015. – № 16. – P. 2–25.

7. Lietaert, K. Influence of unit cell architecture and of relative density on the mechanical properties of additively manufactured zn scaffold biodegradable implant material // Proceedings of EuroPM. – 2017. Congress and Exhibition.

8. Бараева, Л. М. Биохимические аспекты остеопаративных эффектов магния / Л. М. Бараева, А. Ш. Байда, И. М. Быков // Инновационная медицина Кубани. – 2023. – Т. 8, № 2 – С. 103–108.

9. Хафизова, Э. Д. Биоразлагаемые металлические материалы для медицины / Э. Д. Хафизова, Р. К. Исламгалиев, Э. И. Фахретдинова, Х. Йылмазер, М. В. Поленок // Materials. Technologies. Design. – 2021. – Т. 3, № 4 (6). – С. 54–63.

10. Ананьева, А. Ш. Возможности и перспективы использования содержащих магний биоматериалов

в ортопедии и инженерии костной ткани / А. Ш. Ананьева, Л. М. Бараева, И. М. Быков, А. Н. Курзанов // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6–2. – С. 14.

References

1. Yakimov, L. A. Biodegradiruemye implanty. Stanovlenie i razvitie. Preimushchestva i nedostatki (obzor literatury) / L. A. Yakimov, E. V. Losik, A. L. Lyakhov, E. B. Kalinskii, D. S. Bobrov, L. Yu. Slinyakov // Kafedra travmatologii i ortopedii. – 2017. – № 1 (21). – S. 44–49.

2. Pakhomov, I. A. Primenenie biodegradiruemyykh konstruktсии v khirurgicheskoi podiatricheskoi klinike s tochki zreniya kliniko-ekonomicheskogo analiza / I. A. Pakhomov, V. V. Kuznetsov, S. M. Gudi // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. – 2018. – № 6. – S. 84.

3. Davydov, D. V. Otsenka ispolzovaniya biodegradiruemyykh implantov na osnove oksida magniya v sravnenii s titanovymi analogami. Eksperimentalnoe issledovanie / D. V. Davydov, L. K. Brizhan, A. A. Kerimov, I. V. Khominets [et al.] // Meditsinskii vestnik GVKG im. N. N. Burdenko. – 2021. – № 3 (5). – S. 14–19.

4. Roland, B. Bioabsorbable metal screws in traumatology: A promising innovation // Trauma Case Reports. – 2017. – № 8. – P. 11–15.

5. Meisam, S. Biodegradable Orthopedic Magnesium-Calcium (MgCa) Alloys, Processing, and Corrosion Performance // Science and Technology of Advanced Materials. – 2012. – № 5. – P. 135–155.

6. Uddin, M. S. Surface treatments for controlling corrosionrate of biodegradable Mg and Mg-based alloy-implants // Science and Technology of Advanced Materials. – 2015. – № 16. – P. 2–25.

7. Lietaert, K. Influence of unit cell architecture and of relative density on the mechanical properties of additively manufactured zn scaffold biodegradable implant material // Proceedings of EuroPM. – 2017. Congress and Exhibition.

8. Baraeva, L. M. Biokhimicheskie aspekty osteoparativnykh effektov magniya / L. M. Baraeva, A. Sh. Baida, I. M. Bykov // Innovatsionnaya meditsina Kubani. – 2023. – Т. 8, № 2. – S. 103–108.

9. Khafizova, E. D. Biorazlagaemye metallicheskie materialy dlya meditsiny / E. D. Khafizova, R. K. Islamgaliev, E. I. Fakhretdinova, Kh. Iylmazer, M. V. Polenok // Materials. Technologies. Design. – 2021. – Т. 3, № 4 (6). – S. 54–63.

10. Ananeva, A. Sh. Vozmozhnosti i perspektivy ispolzovaniya soderzhashchikh magnii biomaterialov v ortopedii i inzhenerii kostnoi tkani / A. Sh. Ananeva, L. M. Baraeva, I. M. Bykov, A. N. Kurzanov // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – 2022. – № 6–2. – S. 14.

Поступила 09.04.2024 г.