

ISSN 1817-7883  
eISSN 2522-9354

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М.І.ПИРОГОВА

---

# ВІСНИК ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

---

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ  
№2 (Т. 30) 2026

**Палій Д. В., Войналович О. О., Манзюк І. М.**  
Епідеміологічний аналіз асоціації вакцинації проти COVID-19 з перебігом та наслідками захворювання

**Palii D. V., Voinalovych O. O., Manziuk, I. M.**  
245 Epidemiological Analysis of the Association Between COVID-19 Vaccination and the Clinical Course and Outcomes of the Disease

**Чорний В. М., Грешта В. Л., Шаломєєв В. А., Павленко Д. В., Ткач Д. В.** Доклінічні та клінічні випробування біодеградувальних магнієвих сплавів системи Mg-Nd-Zr

**Chornyi V. M., Greshta V. L., Shalomeev V. A., Pavlenko D. V., Tkach D. V.** 250 Preclinical and clinical trials of biodegradable magnesium alloys of the Mg-Nd-Zr system

## МЕТОДИКИ

**Дякова О. В., Супрун Т. І., Процюк Л. О., Дністрянська А. П.** Важливість soft skills для студентів-здобувачів вищої медичної освіти на прикладі комунікативної компетентності

**Dyakova O. V., Suprun T. I., Protsiuk L. O., Dniistrianska A. P.** 264 The importance of soft skills for students pursuing higher medical education, using communicative competence as an example

**Герасимюк К. Х., Руденко А. А., Василевич А. О., Байдюк І. А.** Виїзні засідання студентського наукового гуртка як інноваційна форма професійної підготовки майбутніх лікарів

**Herasymiuk K. Kh., Rudenko A. A., Vasylevych A. O., Baidiuk I. A.** 269 Field sessions of student scientific society as an innovative form of professional training for future doctors

**Кулешов О. В., Кравець Р. А., Півторак К. В., Олійник В. С., Курець О. О., Чигір І. В.** Метод оцінки стану вегетативної нервової системи за допомогою холтерського моніторингу ЕКГ у дітей із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта

**Kuleshov O. V., Kravets R. A., Pivtorak K. V., Oliynyk V. S., Kurets O. O., Chygir I. V.** 274 Method for assessing the state of the autonomic nervous system using Holter ECG monitoring in children with Wolff-Parkinson-White syndrome

**Кулик Л. Г.** Значення лабораторної діагностики у виявленні та лікуванні пацієнтів, хворих на туберкульоз у сучасних умовах

**Kulik L. G.** 280 The Importance of Laboratory Diagnostics in Detection and Treatment of Tuberculosis Patients in Modern Conditions

**Шувалов С. М., Кушта А. О., Криничних Г. І., Фещук Л. І., Нагайчук В. В.** Електронні робочі зошити з хірургічної стоматології як інструмент сучасного навчання студентів

**Shuvalov S. M., Kushta A. O., Krynychnykh H. I., Feshuk L. I., Nahaichuk V. V.** 286 Electronic workbooks on surgical dentistry as a tool for modern student education

**Кішук В. В., Барціховський А. І., Дмитренко І. В., Існюк А. С., Бондарчук О. Д., Лобко К. А., Грицун Я. П.** Юридичні аспекти застосування ШІ-прокторингу для забезпечення академічної доброчесності під час дистанційних занять у медичних закладах вищої освіти

**Kishchuk V. V., Bartsikhovskiy A. I., Dmytrenko I. V., Isnyuk A. S., Bondarchuk O. D., Lobko K. A., Hrytsun Ya. P.** 291 Legal aspects of the use of AI proctoring to ensure academic integrity during remote learning in medical higher education institutions

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

**Тимчишин Т. П., Пашковський С. М., Кальниш В. В., Вовк Ю. В., Богуш Г. Л.** Системний аналіз впливу побутових чинників на психофізіологічну стійкість військовослужбовців в умовах бойових дій

**Tymchyshyn T. P., Pashkovskiy S. M., Kalnysh V. V., Vovk Yu. V., Bohush H. L.** 297 Systematic analysis of the influence of household factors on the psychophysiological stability of military personnel in combat conditions

**Чорна В. В., Ангельська В. Ю.** Психологічні та нейробіологічні механізми стресостійкості військовослужбовців у світі та Україні: предиктори, біомаркери та шляхи оптимізації психічного здоров'я

**Chorna V. V., Anhel'ska V. Yu.** 305 Psychological and neurobiological mechanisms of stress resilience in military personnel around the world and in Ukraine: predictors, biomarkers, and ways to optimize mental health

DOI: 1031393/reports-vnmedical-2026-30(2)-11

УДК: 616-089.843:612.08

## ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ БІОДЕГРАДУВАЛЬНИХ МАГНІЄВИХ СПЛАВІВ СИСТЕМИ Mg-ND-ZR

Чорний В. М.<sup>1</sup>, Грешта В. Л.<sup>2</sup>, Шаломєєв В. А.<sup>2</sup>, Павленко Д. В.<sup>2</sup>, Ткач Д. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69000),

<sup>2</sup> Національний університет «Запорізька політехніка» (вул. Університетська, 64, м. Запоріжжя, Україна, 69011)

Відповідальний за листування:

e-mail: dvp1977dvp@gmail.com

Статтю отримано 30 березня 2026 р.; прийнято до друку 06 травня 2026 р.

**Анотація.** Біодеградувальні магнієві сплави дозволяють уникнути повторного хірургічного втручання для видалення імплантату, однак комплексна валідація сплавів системи Mg–Nd–Zr із мікролегуванням сріблом від доклінічного до клінічного етапу залишається недостатньою. Метою дослідження є оцінка системної токсичності, остеорепаративних властивостей та клінічної ефективності біодеградувального сплаву доклінічними та клінічними випробуваннями. Системну токсичність оцінювали за тестом «відкритого поля» на щурах (дослідна група  $n=14$ , контрольна  $n=6$ ; термін спостереження 6 місяців). Регенерацію кісткової тканини досліджували на моделі перелому стегнової кістки кроликів (Mg–Nd–Zr проти нержавіючої сталі 12X18H10T (AISI 321); спостереження від 2 тижнів до 6 місяців) та на моделі інтрамедулярного остеосинтезу перелому стегнової кістки щурів із використанням стрижнів зі сплаву Mg–Nd–Zr, легуваного сріблом ( $n=48$ ; імуногістохімія з маркерами Ki-67, CD3, CD20; терміни 7, 14, 30 та 120 діб). Клінічні випробування охоплювали 15 пацієнтів із переломами медіальної кісточки, яким виконано остеосинтез малеолярними гвинтами діаметром 3,5 мм зі сплаву Mg–Nd–Zr, та зіставну групу порівняння з 15 пацієнтів із титановими гвинтами. Рентгенологічні, лабораторні та функціональні показники моніторували протягом 25 тижнів. Тест «відкритого поля» не виявив системної токсичності: транзиторне зниження рухової активності на 60,6% на 2-гу добу після операції зумовлене операційною травмою; показники не відрізнялися статистично значуще від контролю вже після 1-го місяця спостереження ( $p>0,05$ ). Морфологічний аналіз засвідчив збереження мікросудинної мережі та фізіологічний перебіг остеорепарації під час використання імплантатів зі сплаву Mg–Nd–Zr, водночас імплантати з нержавіючої сталі спричиняли порушення мікроциркуляції та інкапсуляцію сполучною тканиною. Імплантати з легуваного сріблом сплаву забезпечували безпосередній контакт кістки з поверхню матеріалу без фіброзного прошарку та формування зрілої пластинчастої кісткової тканини на 120-ту добу. За результатами клінічних випробувань, резорбція гвинта розпочиналася на 8-му тижні синхронно з формуванням кісткового регенерату, а повне ремоделювання кісткової тканини відбувалося в терміни 16–24 тижні. Транзиторна підшкірна (2–4 доба) та внутрішньокісткова (1–8 тиждень) емфізема резорбувалася самостійно без патологічних наслідків. Показники біохімічного аналізу крові та коагулограми статистично значущо не відрізнялися від групи порівняння. Отже, сплав Mg–Nd–Zr продемонстрував біологічну безпеку, остеорепаративні властивості, що перевищують показники нержавіючої сталі, та клінічну ефективність із синхронною резорбцією імплантату і заміщенням кістковою тканиною, що обґрунтовує його перспективність для остеосинтезу переломів без необхідності повторного хірургічного втручання.

**Ключові слова:** біодеградувальний магнієвий сплав; Mg–Nd–Zr; доклінічні випробування; перелом кісточки; остеосинтез; регенерація кісткової тканини; легування сріблом; тест «відкритого поля».

### Вступ

У попередньому дослідженні [9] та наведених у ньому публікаціях встановлено закономірності структуроутворення біодеградувального магнієвого сплаву системи Mg–Nd–Zr в умовах багатоосового кування: показано, як еволюція мікроструктури під впливом інтенсивної пластичної деформації визначає швидкість його корозійного розчинення. На цій основі сформульовано науково обґрунтований підхід до керування швидкістю біодеградації сплавів цієї системи через режими деформаційного оброблення.

Однак цей підхід зорієнтований насамперед на керування сплавом як конструкційним матеріалом. Повний цикл розробки біомедичного виробу передбачає також експериментальну валідацію отриманих результатів у реальних умовах експлуатації, що для біомедичних сплавів означає комплексну оцінку їхньої взаємодії з живим організмом на різних рівнях організації біологічних систем.

Специфіка медичного матеріалознавства полягає в тому, що навіть досконале управління хімічним складом,

структурою і фізико-механічними характеристиками не гарантує клінічної придатності без експериментального підтвердження біологічної безпеки. Матеріал для імплантів функціонує на межі розділу фаз «метал – біологічна тканина – фізіологічний розчин», де реалізується складний комплекс електрохімічних, дифузійних, біохімічних та імунологічних процесів. Продукти корозійного розчинення вступають в метаболічні реакції організму, можуть накопичуватися у критичних органах і впливати на системні фізіологічні процеси. Морфологія порового простору некомпактних титанових сплавів визначає характер остеоінтеграції – процесу формування прямого зв'язку між кістковою тканиною і поверхнею імплантату. Тому обов'язковим етапом є послідовне проведення доклінічних досліджень на лабораторних тваринах, клінічних випробувань за участю пацієнтів і промислових випробувань готових медичних виробів.

Доклінічні випробування на лабораторних тваринах є критично важливим етапом оцінки токсичності продуктів

біодеградації, їхнього впливу на системні показники організму і процеси остеорепарації. Метод «відкритого поля» дозволяє оцінити вплив на поведінкові реакції, рухову активність і біохімічні показники крові. Морфологічні дослідження на гістологічному рівні дозволяють оцінити перебіг остеорепаративних процесів, формування кісткового регенерату і васкуляризацію навколо імплантату.

Клінічні випробування на пацієнтах із переломами внутрішньої кісточки є завершальним етапом підтвердження клінічної ефективності. Моніторинг клінічних, лабораторних і рентгенологічних показників упродовж консолідації перелому й біодеградації імплантату дозволяє встановити відсутність патологічних реакцій, підтвердити безпечність застосування і продемонструвати переваги біодеградувальних імплантатів проти традиційних металевих конструкцій. Особливо важливим є підтвердження тимчасового характеру емфіземи м'яких тканин, спричиненої виділенням водню, та її самостійної резорбції без патологічних наслідків.

Продукти біодеградації магнієвих сплавів демонструють мінімальну системну токсичність *in vivo* на різних моделях тварин та за різних поєднань сплавів. Результати п'яти досліджень *in vivo* узгоджено свідчать про відсутність системної токсичності. Adam R. et al. (2017) імплантували сплави Mg–1Ca та Mg–0,8Ca кроликам (термін спостереження 6 тижнів) і не виявили патологічного підвищення рівнів магнію та кальцію у крові за нормальної функції печінки та нирок [2]. Golovakha M. et al. (2014) імплантували магнієвий сплав, легований сріблом, щурам (дослідна група – 14 тварин, контрольна група – 6 тварин) протягом 2–6 місяців і зафіксували лише слідові кількості білка в сечі за відсутності статистично значущих відмінностей у рівнях нітритів між групами [8]. Zhang E. et al. (2009) повідомили, що біодеградація магнієвого сплаву спричиняла мінімальні зміни складу крові без порушень функції печінки та нирок протягом 26 тижнів [23]. Aghion E. et al. (2012) досліджували сплави Mg–Nd–Y–Zr–Ca на щурах протягом 12 тижнів й отримали нормальні результати біохімічного аналізу крові [3]. Helmholz H. et al. (2021) встановили, що імплантати з Mg та Mg–10Gd добре переносилися мишами (група з 6 тварин), з виявленням лише помірних короточасних побічних реакцій [11].

Попри досить значну кількість досліджень щодо впливу продуктів біодеградації магнієвих сплавів на організм, дослідження впливу додаткового легування сплаву неодимом залишаються обмеженими. Неодим, що вивільняється з імплантатів на основі сплавів Mg–Nd, проявляє низьку токсичність у фізіологічних концентраціях, однак дані щодо біоаккумуляції є недостатніми. Дослідження *in vitro* узгоджено демонструють мінімальні цитотоксичні ефекти. Feuerabend F. et al. (2010) встановили, що неодим характеризується нижчою цитотоксичністю, ніж лантан та церій серед досліджених рідкоземельних елементів [7]. Численні дослідження *in vivo* підтверджують біосумісність: Yong-ping Wang et al.

(2012) не виявили статистично значущих відмінностей у сироваткових маркерах кроликів з імплантованим сплавом Mg–Nd–Zn–Zr [20]; Willbold E. et al. (2015) повідомили, що сплави, які містять неодим, не спричиняли системних або локальних цитотоксикологічних ефектів [21]; Yadong Xie et al. (2023) не зафіксували цитотоксичності чи апоптозу в остеобластних клітинах [22].

Водночас дані щодо біоаккумуляції саме неодиму відсутні. Myrissa A. et al. (2017) задокументували акумуляцію гадолінію в органах під час використання імплантатів Mg–Gd, що викликає занепокоєння щодо біоаккумуляції рідкоземельних елементів загалом, проте досліджень органного розподілу, специфічних для неодиму, не ідентифіковано [15].

Рідкоземельні елементи дійсно акумулюються в органах унаслідок біодеградації магнієвих імплантатів, при цьому селезінка є найбільш ураженою тканиною, хоча клінічної токсичності на моделях тварин не спостерігалось. Доказова база обмежена, але конкретна: Myrissa et al. A. (2017) імплантували штифти з Mg10Gd щурам лінії Sprague-Dawley (термін спостереження 36 тижнів) і виявили значну акумуляцію гадолінію в селезінці (до 3 240 мкг/кг вологої маси), легенях (1 040 мкг/кг), печінці (685 мкг/кг) та нирках (207 мкг/кг) [15]. Показово, що в сироватці крові акумуляції не зафіксовано. Це стало першим задокументованим свідченням органної акумуляції рідкоземельних елементів із біодеградувальних магнієвих імплантатів.

Натомість Waizy H. et al. (2014) імплантували гвинти MgYREZr кроликам (група 15 тварин, термін спостереження 52 тижні) і не виявили відхилень під час гістопатологічного дослідження тканин легень, печінки, кишківника, нирок, підшлункової залози та селезінки [19]. Аналогічно, Willbold E. et al. (2015) повідомили про відсутність системних або локальних цитотоксикологічних ефектів від сплавів, що містять лантан, неодим та церій [21].

Відомо також, що біодеградувальні магнієві імплантати демонструють кращі показники загоєння кістки та біосумісності проти нержавіючої сталі, хоча прямі докази *in vivo* залишаються обмеженими. Тестування цитотоксичності *in vitro* засвідчує суттєво нижчу токсичність магнієвих імплантатів: життєздатність клітин становила 79,3% для магнію проти 56,5% для нержавіючої сталі [17].

Водночас більшість досліджень загоєння кістки *in vivo* порівнюють магній із титаном, а не з нержавіючою сталлю. Ці дослідження узгоджено демонструють переваги магнію: у дослідженні на 72 щурах встановлено, що імплантати з магнієвого сплаву забезпечували статистично значущо вищу міцність інтерфейсу «кістка–імплантат» та кращу остеointegraцію, ніж титанові контролю на всіх часових відрізках (4, 12 та 24 тижні) – Castellani C. et al. (2011) [5]. На моделях переломів у кроликів магнієві фіксатори забезпечували повне загоєння перелому до 8-го тижня з підсиленням кісткоутворенням навколо імплантатів, що деградує, порівняним із титановою фіксацією – Chaya A. et al. (2015) [6]. На моделі краніальних дефектів у міні-

свиней підтверджено безперешкодне загоєння кістки під час магнієвого остеосинтезу – Naujokat H. et al. (2017) [16].

Клінічна доказова база щодо біодеградувальних магнієвих гвинтів для фіксації переломів кісточок зростає, проте досі складається переважно з невеликих ретроспективних серій спостережень та проспективних одноруких досліджень; великих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) поки не проведено. Більшість даних стосуються переломів медіальної кісточки, водночас комерційно доступний гвинт MAGNEZIX® (сплав MgYREZr, Syntellix AG) є найбільш дослідженим виробом.

Найбільшим порівняльним дослідженням є ретроспективна серія Bhagat U. S., & Saurabh S. (2024), що охоплює 80 пацієнтів (магнієві проти титанових гвинтів для переломів медіальної кісточки); повідомлено про порівнянні показники консолідації, але статистично значущо нижчу частоту неправильного зрощення під час використання магнієвих гвинтів (6% проти 20%) та кращі функціональні оцінки за шкалою AOFAS [4]. Аналогічне ретроспективне порівняння May et al. H. (2020) (48 пацієнтів, середній термін спостереження ~25 місяців) засвідчило еквівалентні бали AOFAS та 100 % консолідацію в обох групах, проте 5 із 25 пацієнтів групи титанових гвинтів потребували видалення імплантату, водночас як у групі магнієвих гвинтів таких випадків не було [14].

Kose O. et al. (2018) опублікували першу серію спостережень (11 пацієнтів), повідомивши про 100% консолідацію, середній бал AOFAS 94,9 та відсутність ускладнень під час спостереження ~17 місяців [13]. Ця ж група пізніше опублікувала дані з найтривалішим терміном спостереження – ретроспективну серію з 44 пацієнтів із середнім терміном спостереження майже 5 років, що охоплювала як переломи, так і остеотомії медіальної кісточки. Консолідації досягнуто в усіх пацієнтів, окрім одного (якому виконано ревізію титановим фіксатором), з одним випадком раннього руйнування гвинта, що загоївся без утручання. Середній бал AOFAS становив 91,6.

Інший магнієвий сплав досліджено Holweg P. L. et al. (2020) у проспективному нерандомізованому дослідженні на 20 пацієнтах із використанням гвинтів ZX00 (Mg–Zn–Ca), що не містять рідкоземельних елементів [12]. На 12-му тижні всі переломи консолідувалися із середнім балом AOFAS 92,5, без ознак розхитування чи руйнування гвинтів та з нормальними рівнями магнію і кальцію у крові. Китайська дослідницька група також повідомила про застосування гвинтів зі сплаву Mg–Nd–Zn–Zr (JDBM) із кальцій-фосфатним покриттям у 9 пацієнтів із переломами медіальної кісточки, продемонструвавши позитивні результати (середній бал AOFAS 90,4) та поступову деградацію гвинта, видимою на знімках через 12 місяців.

Зазначимо деякі застереження. Ретроспективна серія Haslhofer D. J. et al. (2023) з 18 пацієнтів, пролікованих гвинтами MAGNEZIX® за різними показаннями (переважно плечовий суглоб), зафіксувала 22% частоту руйнування

матеріалу та 33% загальну частоту ускладнень, хоча транзиторна рентгенопрозорість навколо гвинтів, яка спостерігалася у більш ніж половини пацієнтів на 3-му місяці, регресувала до 11% на 9-му місяці і не мала клінічного значення [10]. Педіатричне візуалізаційне дослідження Waelti S. L. et al. (2022) (35 пацієнтів) також задокументувало утворення водневого газу навколо гвинтів, що деградує, як нормальну рентгенологічну знахідку, яку не слід плутати з інфекцією, хоча руйнування гвинтів спостерігалася майже в половини пацієнтів при більш тривалому спостереженні [18].

Щодо переломів латеральної кісточки дані значно обмежені – переважно єдине повідомлення про клінічний випадок Asar B. et al. (2018) із використанням інтрамедулярного магнієвого гвинта з успішною консолідацією через 2 роки [1].

Пошук клінічних досліджень не виявив зареєстрованих РКД, які б безпосередньо порівнювали магнієві та титанові гвинти для переломів кісточок. Головною прогалиною залишається відсутність адекватно потужних рандомізованих досліджень – усі порівняльні дані отримано з ретроспективних серій, які є вразливими до систематичної помилки відбору. Наявна доказова база є узгоджено сприятливою для фіксації медіальної кісточки, проте обсяги вибірок залишаються невеликими, а терміни спостереження – варіабельними.

Отже, аналіз літературних даних дозволяє виділити низку невирішених питань, які визначають актуальність наданого дослідження.

По-перше, попри загалом сприятливий токсикологічний профіль біодеградувальних магнієвих сплавів, підтверджений на різних моделях тварин [2, 3, 8, 11, 23], дані щодо системної токсичності сплавів системи Mg–Nd–Zr залишаються обмеженими. Більшість досліджень виконано на сплавах з іншими легувальними системами (Mg–Ca, Mg–Y–RE–Zr, Mg–Gd), тоді як комплексна токсикологічна оцінка продуктів біодеградації Mg–Nd–Zr із застосуванням поведінкових тестів (зокрема, тесту «відкритого поля») та тривалим терміном спостереження в літературі практично відсутня. Крім того, дані про біоаккумуляцію неодиму в органах є фрагментарними: єдине дослідження органного розподілу рідкоземельних елементів виконано для гадолінію [15], а специфічні дані для неодиму не ідентифіковано.

По-друге, переважна більшість досліджень остеопарації навколо біодеградувальних магнієвих імплантів використовує як групу порівняння титанові конструкції [4, 6, 16], водночас пряме порівняння з нержавіючою сталлю – матеріалом, який досі широко застосовується в клінічній практиці країн, що розвиваються, – залишається недостатньо висвітленим. Відмінності в електрохімічних потенціалах, продуктах корозії та впливі на мікроциркуляцію між сталевими та магнієвими імплантатами потребують прямого морфологічного порівняння на моделях переломів довгих кісток з оцінкою васкуляризації зони регенерації.

По-третє, клінічні дані щодо магнієвих гвинтів для остеосинтезу кісточок обмежені невеликими ретроспективними серіями та проспективними однорукими дослідженнями [1, 4, 10, 12, 13, 14, 18], водночас абсолютна більшість робіт виконана з комерційним сплавом Mg–Y–RE–Zr (MAGNEZIX®). Клінічний досвід застосування сплавів системи Mg–Nd–Zr для фіксації переломів медіальної кістки в доступній літературі не описаний. Відсутність даних щодо кінетики біодеградації *in vivo* цього сплаву, характеру та тривалості водневої емфіземи, а також динаміки лабораторних показників крові не дозволяє екстраполювати результати, отримані для інших магнієвих систем легування.

Зазначені прогалини у знаннях зумовлюють мету нашого дослідження – комплексну експериментальну валідацію біодеградувального сплаву системи Mg–Nd–Zr через послідовне проведення доклінічних та клінічних випробувань. Основні завдання охоплюють: оцінку системної токсичності продуктів біодеградації методом «відкритого поля» з тривалим терміном спостереження; морфологічне дослідження остеорепації з прямим порівнянням із нержавіючою сталлю; гістологічний аналіз регенерації перелому під час використання сплаву, легованого сріблом, з імуногістохімічною верифікацією; а також клінічні випробування малеоларних гвинтів на пацієнтах із переломами внутрішньої кістки з моніторингом лабораторних і рентгенологічних показників.

## Матеріали та методи

Дослідні зразки малеоларних гвинтів різних конфігурацій виготовляли із магнієвого, біодеградувального сплаву МЛ10 (система Mg–Nd–Zr). Сплав виплавляли відповідно до стандартної технології в тигельній печі ІПМ-500. Основою сплаву був магній первинний чушковий Mg 96 (ГОСТ 804-93). Хімічний склад сплаву забезпечувався на рівні, відповідному сплаву МЛ10 (Nd 2,2–2,8%, Zr 0,4–1,0%, Zn 0,1–0,7% ГОСТ 2856-79), за допомогою матеріалів: цинк чушковий Ц2 (ГОСТ 3640-94), лігатура Mg–Nd, лігатура Mg–Zr Л2. Сплав заливали в мідний кокіль, що охолоджувався водою для забезпечення швидкості охолодження  $V_{ох}=25-30$  оС/с. Швидкість охолодження визначали за показаннями хромель-алюмелевих термопар ТХА (тип К), що закарбовували в ливарну форму. Після виплавки зразки піддавали термообробці в шахтній печі типу Бел'ю за розробленим режимом: нагрівання до  $540\pm5$  °С, витримка протягом 15 годин з охолодженням на повітрі та старіння за  $200\pm5$  °С протягом 8 годин з охолодженням на повітрі.

Базовий сплав МЛ10 застосовували для токсикологічного дослідження методом «відкритого поля» на щурах, морфологічного дослідження остеорепації на кроликах та клінічних випробувань на пацієнтах. Модифікований сплав із додатковим введенням 0,1 мас. % срібла (система Mg–Nd–Zr+Ag) використовували для гістологічного дослідження регенерації перелому стегнової кістки щурів. Вибір концентрації срібла 0,1 мас. %

обґрунтовано попередніми дослідженнями авторів, в яких встановлено, що саме цей вміст забезпечує оптимальний баланс між антибактеріальною активністю продуктів деградації та збереженням біосумісності сплаву: підвищення концентрації срібла до 0,2 мас. % прискорює корозійне розчинення і знижує механічні характеристики, водночас вміст 0,05 мас. % є недостатнім для досягнення стійкого бактерицидного ефекту. Срібло вводили в розплав як лігатуру Mg–Ag за температури 740° С з подальшим перемішуванням протягом 5 хвилин для забезпечення рівномірного розподілу. Режим термічного оброблення модифікованого сплаву не відрізнявся від базового.

Доклінічні випробування складалися з трьох незалежних експериментів, виконаних на базі Запорізького державного медичного університету.

Експеримент 1 (оцінка системної токсичності). Двадцять білих безпородних щурів-самців масою 220–270 г розподілено на дослідну групу ( $n=14$ ), у м'язовий масив стегна якої імплантовано зразок із базового сплаву Mg–Nd–Zr, та інтактну контрольну групу ( $n=6$ ), яка не зазнавала оперативного втручання. Термін спостереження – 6 місяців. Токсичність оцінювали методом «відкритого поля».

Експеримент 2 (морфологія остеорепації). Двадцять статевозрілих кроликів розподілено на дослідну та контрольну групи порівну. Тваринам обох груп моделювали переломи верхньої третини стегнових кісток; фіксацію здійснювали імплантатами з базового сплаву Mg–Nd–Zr (дослідна група) та нержавіючої сталі, (контрольна група). Виведення з експерименту проводили в терміни 2 тижні, 1, 4 та 6 місяців.

Експеримент 3 (регенерація з Ag-легованим сплавом). Сорок вісім статевозрілих білих безпородних щурів чоловічої статі розподілено на дві групи по 24 тварини (по 6 тварин на кожен часовий відрізок). Тваринам першої групи виконували перелом середньої третини діафіза стегнової кістки з інтрамедулярною фіксацією стрижнем зі сплаву Mg–Nd–Zr+Ag (0,1 мас. % Ag); тваринам другої групи (порівняння) – аналогічну процедуру з фіксацією стрижнем із корозійностійкої сталі. Гістологічне та імуногістохімічне дослідження (Ki-67, CD3, CD20) проводили на 7, 14, 30 та 120-ту добу.

Усі експерименти виконано з дотриманням вимог Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та схвалені Комісією з біоетики Запорізького державного медичного університету.

Вибір локалізації перелому визначався анатомічними особливостями піддослідних тварин та метою кожного експерименту. У кроликів (Експеримент 2) моделювали перелом верхньої третини стегнової кістки, що відповідає зоні переважно губчастої кісткової тканини з інтенсивним кровопостачанням і дозволяє оцінити вплив продуктів біодеградації на васкуляризацію та ремоделювання трабекулярної кістки. У щурів (Експеримент 3) перелом моделювали в середній третині діафіза стегнової кістки – зоні компактної кісткової тканини, що забезпечувало

стабільну інтрамедулярну фіксацію стрижнем та дозволяло оцінити стадійність репаративного остеогенезу в кортикальній кістці з використанням імуногістохімічних маркерів.

Виявлення можливих ознак інтоксикації проводили за допомогою регулярного зважування (2 рази на місяць), спостереження за руховою та дослідницькою активністю, споживанням їжі та води, станом волоссяного покриву та слизових оболонок. Можливі порушення сечовидільної системи виявляли за допомогою аналізів сечі стандартним біохімічним методом із використанням біуретового реактиву.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програмного забезпечення Statistica. Кількісні дані представлені як середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення. Нормальність розподілу перевіряли за критерієм Шапіро–Вілکا. Порівняння показників між дослідною та контрольною групами в доклінічних експериментах проводили за t-критерієм Стюдента для незалежних вибірок (за умов нормального розподілу) або U-критерієм Манна–Вітні (за умов відхилення). Для клінічної частини дослідження порівняння категоріальних змінних (стать, нозологічна форма) між групами виконували за критерієм  $\chi^2$  Пірсона, кількісних змінних (вік, строк після травми, лабораторні показники) – за t-тестом для незалежних вибірок. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Клінічне дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (редакція 2013 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні після отримання повної інформації про характер утручання, властивості біодеградувального імплантату, можливі ризики та альтернативні методи лікування.

## Результати

**Доклінічні випробування.** Макрофрактографічні дослідження зразків показали, що макроструктура розробленого сплаву мала дрібну та гомогенну будову (рис. 1. а). Мікроструктура (рис. 1. б) була дрібно-дисперсною за високим ступенем гомогенності. Границі зерен чисті, виділень евтектики по границях зерен не спостерігалось. Була велика кількість дрібних сферичних скупчень вторинної зміцнювальної фази, рівномірно розповсюджених за об'ємом мікроструктури.

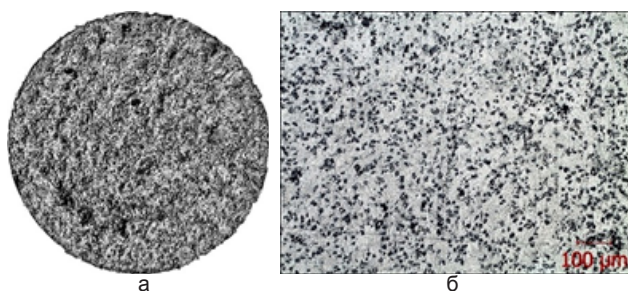


Рис. 1. Макрофрактограма зламу зразка з дослідного сплаву,  $\times 5$  (а) та мікроструктура зразка з дослідного сплаву (б).

Дослідження швидкості біодеградації (табл. 1) показали, що після 3 місяців витримки в штучних заміниках крові, розроблений сплав втрачав до 42,2% міцності та приблизно 35,4% пластичності. Комплекс властивостей перевищував відповідні властивості кісткової тканини, що забезпечувало надійне зростання перелому з наступною біодеградацією імплантату.

Таблиця 1. Механічні властивості сплаву Mg–Nd–Zr після витримки в різних середовищах.

| Середовище | Показник                  | Стан зразків / термін витримки |               |               |               |
|------------|---------------------------|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|            |                           | Початковий                     | 1 місяць      | 2 місяці      | 3 місяці      |
| Гелофузин  | $\sigma_{\text{в}}$ , МПа | 310 $\pm$ 27                   | 273 $\pm$ 24  | 240 $\pm$ 21  | 198 $\pm$ 17  |
|            | $\delta$ , %              | 7,9 $\pm$ 0,7                  | 7,1 $\pm$ 0,6 | 6,2 $\pm$ 0,5 | 5,1 $\pm$ 0,4 |
| Венофундин | $\sigma_{\text{в}}$ , МПа | 315 $\pm$ 28                   | 269 $\pm$ 23  | 236 $\pm$ 20  | 182 $\pm$ 16  |
|            | $\delta$ , %              | 7,2 $\pm$ 0,6                  | 6,3 $\pm$ 0,5 | 5,2 $\pm$ 0,5 | 4,3 $\pm$ 0,4 |
| Фізрозчин  | $\sigma_{\text{в}}$ , МПа | 302 $\pm$ 26                   | 284 $\pm$ 25  | 261 $\pm$ 23  | 230 $\pm$ 20  |
|            | $\delta$ , %              | 8,5 $\pm$ 0,7                  | 7,9 $\pm$ 0,7 | 7,2 $\pm$ 0,6 | 6,1 $\pm$ 0,5 |

**Аналіз токсичної дії продуктів біодеградації імплантатів на живий організм.** Дослідження токсичного впливу продуктів біодеградації дослідного магнієвого сплаву системи Mg–Nd–Zr проводили на щурах із використанням тесту «відкрите поле», що дозволяє виявити мінімальні відхилення в організмі тварин, викликані токсичними агентами. Як контрольні параметри використовували коефіцієнти горизонтальної та вертикальної рухової активності, грумінгу (чистка шерсті), дослідження отворів, дефекації.

Реєстрація динаміки ваги під час дослідження за методом «відкритого поля» показало зниження цього показника на 7% протягом перших 2 тижнів після операції (рис. 2). Надалі відмічали значний приріст у вазі та істотне поліпшення апетиту тварин дослідної групи, що дає підстави вважати початкове зниження результатом впливу операційної травми та болем у місці втручання, а не токсичного впливу. Крім того, регулярне спостереження за станом волоссяного покриву та слизових оболонок не виявило відхилень від норми. У процесі дослідження аналізів сечі піддослідних тварин також не виявлено ознак токсичного впливу продуктів біодеградації імплантату.



Рис. 2. Динаміка ваги тварин дослідної та контрольної груп після операції.

Дослідження орієнтовно-дослідної активності тварин в умовах «відкритого поля» (рис. 3) показало зниження сумарного показника на ~ 60,6 % на 2-гу добу після

операції. На 14-й день показник був вищим на ~35,3 %, але не перевищував показник контрольної групи. Після 1-го місяця показники істотно не відрізнялись. Особливо показові результати з 2-го до 6-го місяця, коли очікується найбільший токсичний ефект продуктів біодеградації. Отже, динаміка рухової і дослідницької діяльності тварин свідчила про відсутність токсичного впливу імплантату, а зниження показника на перших стадіях дослідження було викликане впливом операційної травми.



Рис. 3. Динаміка сумарної, рухової і дослідницької активності піддослідних тварин.

Аналіз показників орієнтовно-дослідної активності тварин (табл. 2) показав позитивну тенденцію для тварин дослідної групи, що зумовлена поступовим підвищенням рухової та орієнтовно-дослідної активності тварин дослідної групи починаючи з 2-го місяця після операції.

Практично за всіма критеріями, значних відмінностей

між контрольною та дослідною групами виявлено не було. Високий рівень загального неврологічного статусу тварин підтверджує відсутність нейротоксичності продуктів біодеградації сплаву системи Mg-Nd-Zr.

#### Аналіз процесів регенерації кісткової тканини.

Тваринам контрольної та дослідної груп моделювали переломи верхньої третини обох стегнових кісток. Тваринам дослідної групи імплантували фіксатори з магнієвого сплаву, а контрольної групи – з нержавіючої сталі (рис. 4).



Рис. 4. Рентгенограма кролика після остеосинтезу імплантатами.

Виведення тварин з експерименту проводили в терміни 2 тижні, 1, 4 та 6 місяців з моменту проведення

Таблиця 2. Орієнтовно-дослідна поведінка й рухова активність тварин в умовах «відкритого поля».

| Група тварин              | Горизонтальна рухова активність | Вертикальна рухова активність | Грумінг     | Обстеж. отворів | Кількість актів дефекації |
|---------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------|-----------------|---------------------------|
| 2-га доба після операції  |                                 |                               |             |                 |                           |
| Дослідна, n = 14          | 5,07 ± 0,32                     | 1,45 ± 0,22                   | 3,13±0,33   | 2,1±0,29        | 3 ± 0,28                  |
| Контрольна, n = 6         | 13,33 ± 0,71                    | 3,27 ± 0,46                   | 3,12 ± 0,33 | 5,5 ± 0,4       | 2,35 ± 0,31               |
| 14-та доба після операції |                                 |                               |             |                 |                           |
| Дослідна, n = 14          | 6,19 ± 0,48                     | 4,54 ± 0,31                   | 4,31 ± 0,38 | 4 ± 0,25        | 2,74 ± 0,18               |
| Контрольна, n = 6         | 13,27 ± 0,92                    | 5,33 ± 0,44                   | 6,31 ± 0,48 | 5 ± 0,38        | 2,83 ± 0,3                |
| 1-й місяць після операції |                                 |                               |             |                 |                           |
| Дослідна, n = 14          | 10,23 ± 0,58                    | 5,51 ± 0,28                   | 4 ± 0,29    | 4,24 ± 0,24     | 2,9 ± 0,11                |
| Контрольна, n = 6         | 12 ± 0,55                       | 5,54 ± 0,52                   | 6,47 ± 0,51 | 6 ± 0,38        | 2,07 ± 0,3                |
| 2-й місяць після операції |                                 |                               |             |                 |                           |
| Дослідна, n = 14          | 13,8 ± 0,2                      | 5,94 ± 0,48                   | 5,1 ± 0,32  | 4,11 ± 0,21     | 2,41 ± 0,98               |
| Контрольна, n = 6         | 14,21 ± 0,58                    | 6,1 ± 0,28                    | 5,76 ± 0,5  | 6,13 ± 0,48     | 2,23 ± 0,14               |
| 3-й місяць після операції |                                 |                               |             |                 |                           |
| Дослідна, n = 14          | 13,48 ± 0,52                    | 6,54 ± 0,28                   | 5,56 ± 0,18 | 5,8 ± 0,87      | 2,1 ± 0,8                 |
| Контрольна, n = 6         | 10,68 ± 0,78                    | 8 ± 0,14                      | 6 ± 0,98    | 4,14 ± 0,58     | 2 ± 0,4                   |
| 4-й місяць після операції |                                 |                               |             |                 |                           |
| Дослідна, n = 14          | 13,8 ± 0,47                     | 7,1 ± 0,48                    | 5,04 ± 0,47 | 6,58 ± 0,68     | 1,88 ± 0,25               |
| Контрольна, n = 6         | 10,4 ± 0,48                     | 6 ± 0,85                      | 5,14 ± 0,52 | 4,25 ± 0,46     | 1,79 ± 0,13               |
| 5-й місяць після операції |                                 |                               |             |                 |                           |
| Дослідна, n = 14          | 11 ± 0,64                       | 5,96 ± 0,14                   | 4,25 ± 0,67 | 3,14 ± 0,64     | 3,64 ± 0,33               |
| Контрольна, n = 6         | 12,41 ± 0,57                    | 5,64 ± 0,85                   | 4,58 ± 0,34 | 4,47 ± 0,46     | 2,57 ± 0,14               |
| 6-й місяць після операції |                                 |                               |             |                 |                           |
| Дослідна, n = 14          | 9,44 ± 0,24                     | 5 ± 0,57                      | 4,5 ± 0,13  | 3,54 ± 0,53     | 1,59 ± 0,34               |
| Контрольна, n = 6         | 10,48 ± 0,59                    | 5,64 ± 0,57                   | 4,94 ± 0,34 | 4,14 ± 0,67     | 1,47 ± 0,11               |

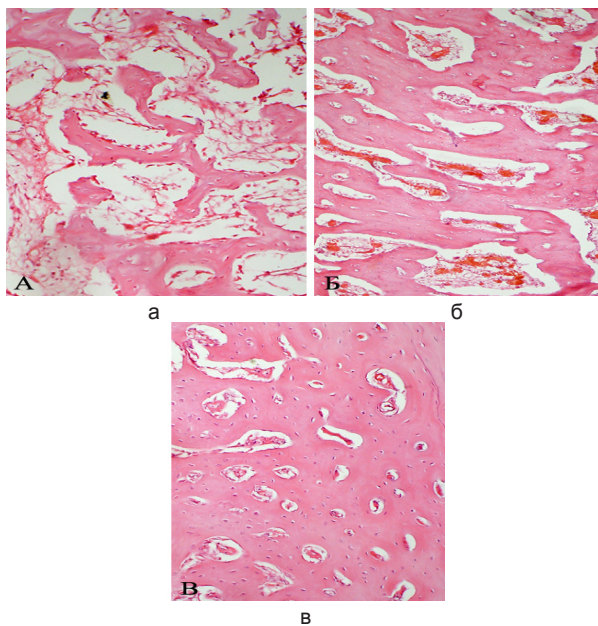
операції, після цього кістку розпилювали разом з імплантатом через зону перелому (рис. 5).



**Рис. 5.** Загальний вигляд кістки кроля після операції. 1 – стегнова кістка кроля; 2 – робочий імплантат; 3 – вигляд імплантату до операції.

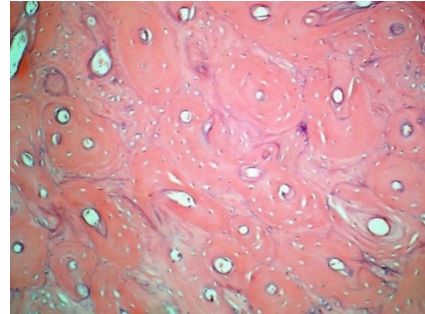
Дослідження показало, що застосування імплантатів із магнієвого сплаву не призводило до порушення процесів зростання переломів стегнової кістки у тварин. Терміни зростання переломів у контрольної та дослідної групи істотно не відрізнялись, а патологічні зміни не виникали. Використання імплантатів із нового магнієвого сплаву не порушувало процеси утворення нових кровоносних судин у зонах перелому. На всіх етапах спостереження виявлено поширену мережу мікросудин, щільність яких збільшувалась прямо пропорційно інтенсивності та терміну процесу регенерації. Для порівняння на цих етапах лікування, імплантати, виконані з нержавіючої сталі, викликали порушення кровопостачання та загибелі клітин кісткової тканини з подальшим їхнім розчиненням та зміщенням волокнами сполучної тканини.

Нормальне кровопостачання забезпечувало поступовий і наростальний процес регенераційних змін із мінімальними відхиленнями від нормального ходу репаративного остеогенезу (рис. 6).



**Рис. 6.** Динаміка репаративного процесу після експериментальної травми із застосуванням імплантатів із магнієвого сплаву,  $\times 100$ : а – 2 тижні; б – 1 місяць; в – 4 місяці.

На пізніх етапах лікування (6 місяців) будова ділянки кісткової тканини в місці імплантації не відрізнялась від нормальної будови. Відмічали тільки деяке безладне розташування кісткових перекладин (рис. 7).



**Рис. 7.** Ділянка кісткової тканини в місці розташування імплантату,  $\times 200$ .

Отже, результати морфологічного аналізу репаративного остеогенезу свідчать, що структурно-фазовий стан розробленого магнієвого сплаву системи Mg-Nd-Zr забезпечує сприятливу матеріалознавчу основу для фізіологічного перебігу процесів регенерації кісткової тканини. На відміну від імплантатів із нержавіючої сталі, які внаслідок значної різниці електрохімічних потенціалів та відсутності біологічної інертності спричиняють порушення мікроциркуляції та некротичні зміни в прилеглих тканинах, біодеградувальний магнієвий сплав характеризується поступовим корозійним розчиненням з утворенням біосумісних продуктів деградації, що не перешкоджають ангіогенезу та не порушують гістоархітектоніку зони перелому. Відсутність патологічних відхилень на всіх етапах спостереження (від 2 тижнів до 6 місяців), збереження поширеної мережі мікросудин та досягнення повного відновлення нормальної будови кісткової тканини в місці імплантації підтверджують адекватність обраної системи легування та розроблених режимів термічної обробки сплаву для забезпечення оптимального балансу між швидкістю біодеградації та тривалістю збереження несучої здатності фіксатора. Встановлені закономірності перебігу репаративних процесів підтверджують матеріалознавчу концепцію створення біорезорбуючих імплантатів на основі магнієвих сплавів, в яких керування мікроструктурою дозволяє синхронізувати процеси біодеградації матеріалу з етапами консолідації перелому, що усуває необхідність повторних хірургічних утручань для видалення імплантатів.

Наступним етапом доклінічних досліджень було вивчення морфологічних особливостей регенерації перелому стегнової кістки щурів під час інтрамедулярного остеосинтезу з використанням стрижнів із магнієвого сплаву системи Mg-Nd-Zr, легованого сріблом. Процес та етапи загоєння кістки й післяопераційної рани в обох групах спостереження істотно не відрізнялися та відбувалися без ускладнень. На 7-му добу після оперативного втручання в обох групах спостереження у процесі оглядової мікроскопії в ділянці перелому визначали запальний інфільтрат та

сформовану гематому, що містить тромбоцити, лімфоцити, макрофаги. Спостерігаються окремі дрібні кісткові уламки з ознаками некрозу, які вірогідно відокремилися від кістки у процесі моделювання перелому під час виконання оперативного втручання. В міжуламковій ділянці починає формуватися грануляційна тканина, що містить дрібні капіляри, навколо яких виявляються поодинокі овальної форми клітини з великим ядром та базофільною цитоплазмою. У групі тварин, яким фіксацію кісткових уламків виконували з використанням магнієвого сплаву системи Mg-Nd-Zr, в місці розташування стрижня визначаються дрібні залишки сплаву – наслідок часткової біодеградації матеріалу та його осипання під час вилучення перед виконанням гістологічних препаратів.

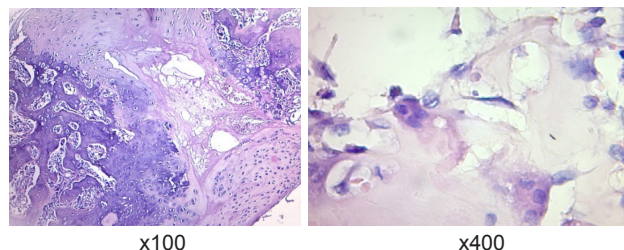
На 14-ту добу після оперативного втручання в зоні регенерації спостерігається активне формування грануляційної тканини. Продовжуються процеси диференціювання клітин. В інтермедіальній, ендостальній та періостальній зонах міжуламкового простору грануляційна тканина містить розширені тонкостінні судини, що містять формені елементи крові. До клітинного складу новоутвореної грануляційної тканини входять активні фібробласти, лімфоцити, макрофаги, плазмоцити, остеобласти та остеокласти, що свідчить про активну імунну реакцію та активну регенерацію в місці перелому. Подекуди в грануляційній тканині спостерігались полінуклеарні макрофаги з двома ядрами, що також свідчить про активну імунну реакцію з боку макрофагальної системи ймовірно пов'язану із залишками магнієвого сплаву в регенераті внаслідок його поступової біодеградації. Використовуючи імуногістохімічну реакцію з антитілами до Т-лімфоцитів (CD3+) та В-лімфоцитів (CD20+) на 14-ту добу дослідження встановлено, що в регенераті переважали CD20+лімфоцити, що свідчить про послаблення місцевої гострої запальної реакції.

Також серед клітин спостерігаються малодиференційовані камбіальні клітини, які здебільшого розташовувалися збоку кістковомозкового каналу – ділянці ендоста. В осередках грануляційної тканини починає формуватися остеод. У групі тварин, яким фіксацію кісткових уламків виконували з використанням стрижня з магнієвого сплаву, в ендостальній зоні міжуламкового простору спостерігається активний остеогенез у вигляді збільшення кількості активних остеобластів та нашарування остеод. У групі тварин, де фіксацію кісткових уламків виконували з використанням стрижня з іржостійкої сталі подібна реакція здебільшого виявлялась із боку періосту, місці формування періостального мозоля.

Для дослідження проліферативної активності в зоні перелому виконували постановку імуногістохімічної реакції з антитілами Ki-67. Встановлена найбільша експресія маркера на ядрах остеобластів та ендотеліальних клітинах судин у зоні регенерації.

На 13-ту добу спостереження інтермедіальна зона міжуламкових просторів має вигляд дрібнопетлястої сітки кісткових трабекул представлених незрілою кістковою

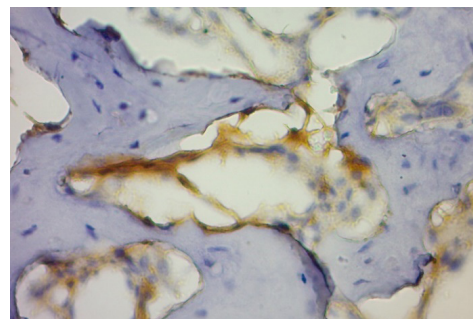
тканиною. Окремі ділянки мають більш направлене розташування волокон та наближаються до зрілої пластинчастої кісткової тканини (рис. 8). На поверхні кісткових трабекул розміщуються активні остеобласти з помітно-базофільною цитоплазмою. У періостальній та ендостальній міжуламкових зонах виявляються різної товщини кісткові балки грубопетлястої будови.



**Рис. 8.** Кістковий регенерат, стегно щура, 30-та доба після операції з інтрамедулярним остеосинтезом магнієвим сплавом системи Mg-Nd-Zr, легованого сріблом. Забарвлення гематоксилін та еозин.

Крім того, на поверхні трабекул у місцях резорбційних заглиблень виявляються остеокласти – великі за розмірами багатоядерні клітини з вираженою ацидофільною цитоплазмою. Остеокласти свідчать про активні процеси резорбції та ремоделювання кісткової тканини.

На поверхні кісткових трабекул та міжтрабекулярних просторах, ендотелії судин виявляється підвищена експресія Ki-67, що свідчить про активні процеси проліферації в зоні регенерату (рис. 9).



**Рис. 9.** Кістковий регенерат, стегно щура, 30-та доба після операції з інтрамедулярним остеосинтезом магнієвим сплавом системи Mg-Nd-Zr, легованого сріблом. Імуногістохімічна реакція з Ki-67, x 400.

У тварин, яким виконували інтрамедулярну фіксацію кісткових уламків стрижнем з іржостійкої сталі в ендостальній ділянці, в місці де розташовувався металевий стрижень, виявляються прошарки новоутвореної сполучної, місцями хрящової тканини. Натомість у групі тварин з інтрамедулярною фіксацією стрижнем із магнієвого сплаву, легованого сріблом, новоутворена кісткова тканина безпосередньо прилягала до поверхні імпланту без утворення прошарку сполучної тканини. Імовірно, це пов'язано зі зміною конфігурації поверхні імпланту внаслідок його біодеградації та формуванням мікронерівностей, які в процесі регенерації поступово

заповнювалися новоутвореною кістковою тканиною.

На 120-ту добу спостереження кістковий регенерат представлений зрілою компактною кістковою тканиною, яка замінила незрілу грубоволокнисту. Остеони розташовані паралельно відносно осі, направленої на компресію та розтягнення. Кісткові трабекули щільні, міжтрабекулярні простори заповнені кістковим мозком. Кістковомозковий канал відновлений та містить кістковий мозок.

**Клінічні випробування.** Після проведення механічних, морфологічних і токсикологічних досліджень властивостей запропоновано сплав системи Mg-Nd-Zr, сертифікований для використання в медицині. Проведено остеосинтез медіальної кісточки біорезорбованим імплантатом із запропонованого магнієвого сплаву системи Mg-Nd-Zr і проаналізовано клінічний перебіг раннього й пізнього післяопераційного періоду, реакцію м'яких тканин, рентгенологічну динаміку консолідації перелому і відновлення функції кінцівки.

За імплантат обрали малеоларний гвинт діаметром 3,5 мм із неповним різьбленням (рис. 10), виготовлений із магнієвого сплаву системи Mg-Nd-Zr.



Рис. 10. Малеоларні гвинти, виготовлені зі сплаву системи Mg-Nd-Zr.

Проведено аналіз результатів лікування 15 пацієнтів із переломами внутрішньої кісточки. У групі було 12 чоловіків та 3 жінки. Середній вік хворих становив 50,7 років, 3 з них мали ізольований перелом медіальної кісточки. У 12 пацієнтів була зламана також і латеральна кісточка, з них у 8 – ушкодження міжберцевого синдесмозу. Цим хворим проведено остеосинтез екстремедулярною пластиною зовнішньої кісточки з фіксацією міжберцевого синдесмозу блокувальним гвинтом за загальновідомою методикою.

Групу порівняння становили 15 пацієнтів, які проходили лікування в ті ж строки. У двох пацієнтів виконано остеосинтез внутрішньої кісточки, водночас у 13 хворих проведено остеосинтез зовнішньої кісточки пластиною та внутрішньої кісточки – малеоларним титановим гвинтом.

Розподіл пацієнтів за статтю, віком, строками після травми та нозологічними формами наведено в таблицях 3–5.

Після відкритої репозиції та тимчасової фіксації внутрішньої кісточки спицями Кіршнера, виконували остеосинтез малеоларним гвинтом діаметром 3,5 мм. Для застосування гвинта зі сплаву системи Mg-Nd-Zr обов'язковим є нарізка різьблення метчиком.

Усім хворим виконували рентген-контроль на операційному столі, а також на 14-ту добу після операції та ще через 8, 16 і 25 тижнів після операції. Комп'ютерну

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів за статтю та віком.

| Групи             | Ч, ♂    | Ж, ♀ | 18–44 років | 45–59 років | 60–74 років | Усього пацієнтів |
|-------------------|---------|------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| Група дослідження | 12      | 3    | 5           | 8           | 2           | 15               |
| Група порівняння  | 11      | 4    | 5           | 7           | 3           | 15               |
| p                 | p>0,05* |      | p>0,05**    |             |             |                  |

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

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів за строком після травми.

| Групи             | 1-ша доба | 1-й тиждень | 2-й тиждень | 3-й тиждень | Усього пацієнтів |
|-------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| Група дослідження | 5         | 6           | 3           | 1           | 15               |
| Група порівняння  | 4         | 6           | 5           |             | 15               |
|                   | p>0,05*   |             |             |             |                  |

Примітка. \*t-тест для незалежних вибірок.

Таблиця 5. Розподіл пацієнтів за нозологією.

|                   | 44A2    | 44B2 | 44B3 | 44C2 | 44C3 | Усього пацієнтів |
|-------------------|---------|------|------|------|------|------------------|
| Група дослідження | 1       | 8    | 4    | 1    | 1    | 15               |
| Група порівняння  | 2       | 4    | 6    | 2    | 1    | 15               |
|                   | p>0,05* |      |      |      |      |                  |

Примітка. \*t-тест для незалежних вибірок.

томограму надступакового суглоба виконували на 5-му тижні після операції. Усім пацієнтам робили загальний аналіз крові, аналіз сечі, коагулограму, вимірювали АЛТ, АСТ, креатинін та сечовину під час госпіталізації в стаціонар, на 12-ту добу з проведення операції і ще тричі з проміжком у 8 тижнів.

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

Антибактеріальна профілактика – «Цефазолін» 2,0 за 30 хвилин до операції і далі протягом 72 годин. Профілактика тромбоемболічних ускладнень – «Еноксапарин» 0,4 протягом 30 діб. Перші 3 доби хворі отримували «Мелоксикам» 15 мг на добу та «Омепразол» 40 мг на добу. Медикаментозне лікування проводили з урахуванням особливостей статі, віку хворих та супутніх захворювань.

Клінічний приклад. Пацієнтка Н., 53 роки, госпіталізована з перелом обох кісточок зі зміщенням уламків на 3-тю добу після травми з вираженням набряком та паратравматичними бульбашками. Після санації шкірних покривів виконана відкрита репозиція та остеосинтез перелому з блокуванням міжберцевого синдесмозу позиційним гвинтом. Рентгенограми з динамікою зрощення перелому показані на рисунку 11. На рентгенограмі через 2 тижні після операції ознаки емфіземи в спонгиозній кістковій тканині, збільшення її розмірів до 8-го тижня та подальшим розсмоктуванням її до 25-го тижня після операції.

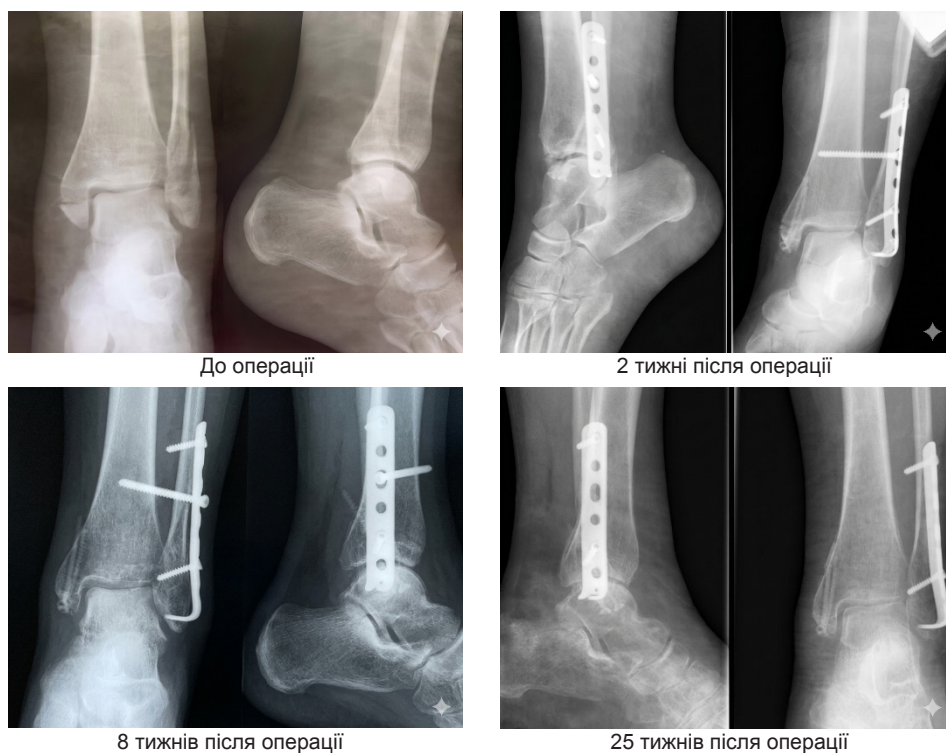


Рис. 11. Рентгенограми пацієнтки Н., 53 роки.

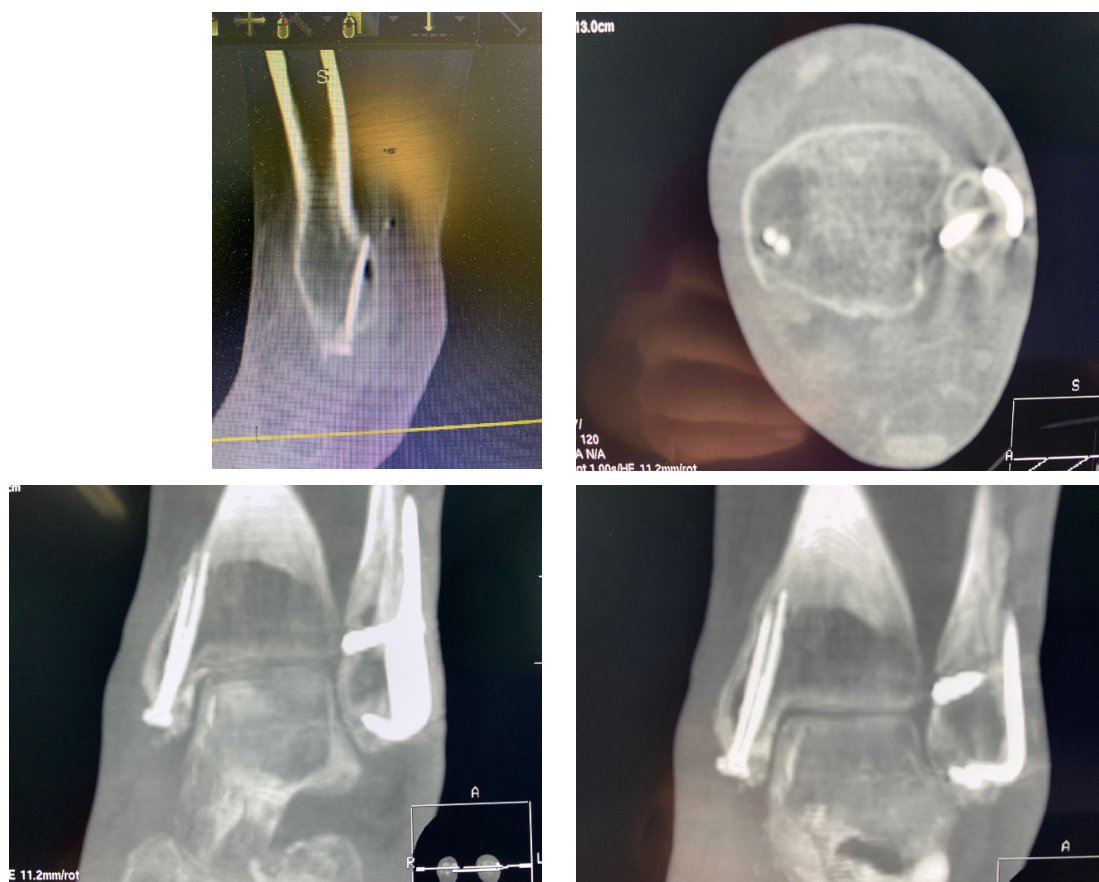


Рис. 12. Комп'ютерна томограма пацієнтки Н., 53 роки через 5 тижнів після операції.

Комп'ютерна томограма через 5 тижнів (рис. 12) дозволяє візуалізувати емфізему в кістковій тканині, яку на звичайній рентгенограмі можна оцінити як кісткову резорбцію.

Основною метою розробки біодеградувальних імплантатів є можливість виключення повторної операції з видалення фіксатора. У практиці травматологів-ортопедів раніше широко використовувалися імплантати з полімолочної кислоти з фізичними властивостями придатні для проведення остеосинтезу кістки. Але процес деградації імплантату з полімолочної кислоти часто ускладнювався утворенням вакуолі в зоні встановлення, остеогенез затримувався продуктами резорбції цього матеріалу.

Опираючись на результати раніше проведених досліджень у кровозамінних рідинах (гелофунзин) та гістологічних досліджень зони остеогенезу перелому з магнієвими імплантатами у кролів, вдалося показати можливість поступового заміщення остеобластами зони резорбції імплантату з біодеградувального сплаву системи Mg-Nd-Zr. Аналіз клінічної картини пацієнтів показав, що в термін з 16-го до 24-го тижня відмічено ознаки зворотного розвитку посттравматичної остеодистрофії, що відображається відновленням нормальної структури кісткової тканини в зоні розташування магнієвого імплантату.

Методика остеосинтезу внутрішньої кісточки з використанням біодеградувального малеолярного гвинта зі сплаву системи Mg-Nd-Zr на основі магнію принципово не відрізняється від використання титанового малеолярного гвинта за винятком обов'язкової провізорної фіксації спицею, нарізування різьблення мітчиком через більш низьку його міцність проти титанового гвинта, а також повного занурення головки гвинта в кістку для зменшення швидкості біодеградації його головки.

Процес біодеградації малеолярного гвинта зі сплаву системи Mg-Nd-Zr на основі магнію відрізнявся наявністю підшкірної емфіземи, яка пальпувалась на 2-4-ту добу та емфіземи в кістковій тканині навколо гвинта на рентгенограмі, яку спостерігали з 1-го до 8-го тижня після операції. Патологічних відхилень раневого процесу не виявлено. Не було ні ранніх, ні пізніх ускладнень загоєння післяопераційної рани.

За результатами аналізу даних рентгенографії і КТ, перші ознаки резорбції гвинта виявлені на 8 тижень після операції, одночасно з початком активного формування кісткового регенерату в ділянці перелому.

Лабораторні показники аналізу крові: кількість еритроцитів і лейкоцитів, концентрація гемоглобіну, ШОЕ, активність АЛТ, АСТ, рівень креатиніну і СРБ статистично значущо не відрізнялися від групи порівняння. Аналіз показників коагулограми (АЧТЧ і ПТІ) також не виявив істотних відмінностей від групи пацієнтів, яким виконували остеосинтез імплантатом зі сплаву системи Mg-Nd-Zr.

Клінічна апробація конструкцій, виготовлених із розробленого сплаву на основі магнію виявила високу ефективність у разі переломів кістки з наслідок

позитивного впливу на остеорепарацію, відсутності токсикологічних реакцій, високої біосумісності. Перевагою розроблених конструкцій є їхня біорезорбція з синхронним заміщенням кістковою тканиною.

Отже, результати клінічних випробувань на 15 пацієнтах підтвердили клінічну ефективність і безпеку біодеградувальних малеолярних гвинтів зі сплаву Mg-Nd-Zr: резорбція імплантату відбувалася синхронно з формуванням кісткового регенерату за відсутності патологічних змін у лабораторних показниках.

## Обговорення

Наше дослідження є одним із перших, що охоплює послідовну валідацію біодеградувального сплаву системи Mg-Nd-Zr від оцінки системної токсичності на тваринних моделях до клінічного застосування для остеосинтезу переломів кісточок. Нижче обговорено отримані результати в контексті літературних даних, запропоновано пояснення встановлених закономірностей та визначено обмеження дослідження.

Відсутність токсичного впливу продуктів біодеградації сплаву Mg-Nd-Zr, підтверджена шестимісячним спостереженням за тестом «відкритого поля», узгоджується з даними інших дослідницьких груп для магнієвих сплавів альтернативних систем легування. Зокрема Adam R. et al. (2017) та Aghion E. et al. (2012) повідомляли про нормальні біохімічні показники крові під час імплантації сплавів Mg-Ca та Mg-Nd-Y-Zr-Ca відповідно [2, 3]. Водночас дослідження доповнює ці дані двома суттєвими аспектами. По-перше, тривалість спостереження (6 місяців) є більшою, ніж у більшості аналогічних робіт (6–12 тижнів у [2, 5]), що дозволило оцінити потенційну кумулятивну токсичність продуктів біодеградації у період найбільш інтенсивної корозії імплантату. По-друге, застосування поведінкового тесту «відкритого поля» з комплексною оцінкою рухової, дослідницької активності та неврологічного статусу забезпечило більш чутливий скринінг субклінічних ефектів проти традиційного моніторингу лише біохімічних показників крові.

Питання біоаккумуляції неодиму залишається відкритим. Хоча Myrissa A. et al. (2017) задокументували акумуляцію гадолінію в селезінці (до 3 240 мкг/кг) під час використання імплантатів Mg-10Gd, специфічні дані для неодиму в доступній літературі відсутні [15]. Результати Waizy et al. H. (2014) та Willbold E. et al. (2015), які не виявили гістопатологічних змін в органах у процесі використання сплавів, що містять неодим, є обнадійливими, однак для остаточного вирішення цього питання необхідні цілеспрямовані дослідження органного розподілу неодиму методами мас-спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (ICP-MS) [19, 21].

Встановлена в нашому дослідженні перевага магнієвого сплаву щодо збереження васкуляризації зони перелому та відсутності некротичних змін, на відміну від нержавіючої сталі, має важливе клінічне значення. Більшість досліджень *in vivo* порівнюють магнієві

імпланти з титановими [5, 6, 16], тоді як пряме порівняння з нержавіючою сталлю залишається недостатньо висвітленим. Це є суттєвою прогалиною, оскільки сталеві фіксатори досі широко застосовуються в клінічній практиці країн із обмеженими ресурсами. Механізм виявлених відмінностей, імовірно, пов'язаний із різницею електрохімічних потенціалів: нержавіюча сталь є електрохімічно інертною в фізіологічному середовищі, проте продукти її локальної корозії (іони Cr, Ni) мають доведену цитотоксичність і спричиняють порушення мікроциркуляції. Натомість продуктами корозійного розчинення магнієвого сплаву є  $Mg(OH)_2$  та іони  $Mg^{2+}$ , які є фізіологічними компонентами організму та, за літературними даними [23], метаболізуються без порушення функцій печінки та нирок.

Виявлений у нашому дослідженні ефект безпосереднього прилягання новоутвореної кісткової тканини до поверхні імплантату зі сплаву Mg–Nd–Zr+Ag без утворення фіброзного прошарку, характерного для сталевих імплантатів, заслуговує окремого обговорення. Ймовірним поясненням є зміна мікротопографії поверхні імплантату внаслідок нерівномірної біодеградації, що створює шорсткість, сприятливу для адгезії остеобластів та механічного зачеплення новоутвореної кісткової тканини. Подібний механізм описано Castellani C. et al. (2011) для нелегованих магнієвих сплавів, проте для Ag-вмісних модифікацій це продемонстровано вперше [5]. Імуногістохімічні дані (переважання CD20+ лімфоцитів та підвищена експресія Ki-67 на 14-ту добу) свідчать про послаблення гострої запальної реакції та активну проліферацію, що може бути додатково зумовлено імуномодулювальною дією іонів срібла в низьких концентраціях.

Встановлена у клінічних випробуваннях кінетика біодеградації гвинтів (початок резорбції на 8-му тижні, повне ремоделювання на 16–24 тижні) є порівняною з даними для комерційного гвинта MAGNEZIX® зі сплаву MgYREZr. Kose O. et al. (2018) повідомляли про успішну консолідацію всіх переломів медіальної кісточки під час використання MAGNEZIX® із середнім балом AOFAS 94,9 [13], а Bhagat, U. S., & Saurabh, S. (2024) зафіксували нижчу частоту неправильного зрощення проти титанових гвинтів (6% проти 20%) [4]. Наші результати узгоджуються з цими даними та розширюють їх на іншу систему легування (Mg–Nd–Zr), для якої клінічні дані раніше не були доступні.

Транзиторне водневе газоутворення, яке проявлялося підшкірно (2–4-та доба) та внутрішньокістковою (1–8-й тиждень) емфіземою, є очікуваним наслідком анодного розчинення магнію ( $Mg \rightarrow Mg^{2+} + 2e^-$ ) із катодним виділенням водню ( $2H_2O + 2e^- \rightarrow H_2 \uparrow + 2OH^-$ ). Waelti S. L. et al. (2022) задокументували аналогічне газоутворення навколо гвинтів MAGNEZIX® у 35 педіатричних пацієнтів і підкреслили необхідність диференціальної діагностики з інфекційним процесом [18]. Важливо, що в нашому дослідженні КТ-візуалізація на 5-му тижні дозволила

чітко розмежувати газову емфізему та кісткову резорбцію, яку вона імітує на звичайних рентгенограмах. Цей практичний аспект має бути врахований у процесі формування рекомендацій для клініцистів щодо інтерпретації рентгенологічної картини після імплантації біодеградувальних магнієвих фіксаторів.

Отримані результати дозволяють позиціонувати магнієві сплави як альтернативу не лише металевим, а й полімерним біодеградувальним фіксаторам. Імпланти з полімолочної кислоти, які раніше широко застосовувалися в ортопедичній практиці, характеризувалися утворенням вакуолей у зоні встановлення та затримкою остеогенезу продуктами резорбції полімеру. На відміну від них, сплав Mg–Nd–Zr забезпечує поступове заміщення зони резорбції остеобластами без формування порожнин, що зумовлено як біосумісністю продуктів деградації магнію, так і osteoconductивними властивостями корозійних шарів  $Mg(OH)_2$ .

**Обмеження дослідження.** Під час інтерпретації отриманих результатів слід враховувати низку обмежень. По-перше, клінічна частина дослідження має ретроспективний дизайн без рандомізації та засліплення, що не дозволяє виключити систематичну помилку відбору. Розмір вибірки (15 пацієнтів у кожній групі) є недостатнім для виявлення рідкісних ускладнень та обмежує статистичну потужність порівняльного аналізу. Відсутність великих рандомізованих контрольованих досліджень є загальною проблемою для галузі біодеградувальних магнієвих імплантатів, що підкреслює необхідність проведення багатоцентрових проспективних досліджень.

По-друге, термін клінічного спостереження (25 тижнів) є достатнім для оцінки консолідації перелому та початкової фази біодеградації, проте не дозволяє оцінити віддалені наслідки, зокрема повноту резорбції імплантату, довгострокову біоаккумуляцію рідкоземельних елементів та функціональні результати через 1–2 роки. Kose O. et al. (2018) повідомляли про задовільні результати при середньому терміні спостереження ~5 років для сплаву MgYREZr, однак аналогічні дані для системи Mg–Nd–Zr поки відсутні [13].

По-третє, у токсикологічному експерименті контрольна група тварин була інтактною (без оперативного втручання), а не хібнооперованою (sham-operated). Це не дозволяє з абсолютною достовірністю розмежувати вплив хірургічної травми та продуктів біодеградації на показники рухової активності в ранньому післяопераційному періоді. Хоча нормалізація показників з 2-го місяця опосередковано свідчить про відсутність токсичного впливу, наявність sham-контролю підвищила б доказовість дослідження.

По-четверте, у запропонованому дослідженні не проведено кількісної оцінки швидкості деградації імплантату in vivo (наприклад, за даними мікро-КТ з визначенням залишкового об'єму) та не досліджено органічний розподіл іонів неодиму та цирконію, що обмежує можливість прямого порівняння з кінетичними даними для інших

магнієвих систем легування.

Нарешті, функціональні результати лікування пацієнтів оцінювалися лише за клінічними та рентгенологічними критеріями без застосування валідованих шкал функціонального стану (AOFAS, VAS), що ускладнює порівняння з міжнародними клінічними серіями.

Попри зазначені обмеження, представлене дослідження формує доказову базу для подальших проспективних досліджень сплаву Mg-Nd-Zr та обґрунтовує доцільність проведення багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження з тривалим терміном спостереження та стандартизованою оцінкою функціональних результатів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

У роботі вперше проведено послідовну валідацію біодеградувального сплаву системи Mg-Nd-Zr від доклінічного етапу до клінічного застосування для остеосинтезу переломів. Отримані результати дозволяють сформулювати такі висновки:

1. Сплав Mg-Nd-Zr є біологічно безпечним: шестимісячне спостереження за тваринами не виявило системної токсичності, нейротоксичності чи порушень сечовидільної системи, що розширює дані про безпечність магнієвих сплавів, легованих неодимом, для яких токсикологічна інформація залишалася обмеженою.

2. Встановлено принципову відмінність остеорепа-

ративної відповіді на магнієві та сталеві імпланти: на відміну від нержавіючої сталі, яка спричиняє фіброзну інкапсуляцію, сплав Mg-Nd-Zr забезпечує пряму остеointegraцію зі збереженням васкуляризації зони перелому. Ця перевага, вперше продемонстрована у прямому порівнянні *in vivo*, має клінічне значення для регіонів, де сталеві фіксатори залишаються стандартом лікування.

3. Легування сріблом у концентрації 0,1 мас. % не погіршує остеорепаративних властивостей сплаву та забезпечує формування безпосереднього контакту кістки з імплантатом без фіброзного прошарку, що створює передумови для розробки імплантатів із функцією механічної фіксації.

4. Клінічні випробування підтвердили головну перевагу сплаву Mg-Nd-Zr для остеосинтезу: синхронність резорбції імплантату (початок на 8-му тижні) з формуванням кісткового регенерату та повне відновлення кісткової структури у терміни 16–24 тижні, що усуває необхідність повторного хірургічного втручання. Відсутність статистично значущих відмінностей у лабораторних показниках крові між дослідною та контрольною групами свідчить про адекватну метаболічну толерантність організму до продуктів деградації сплаву.

Отримані результати обґрунтовують перспективність сплаву Mg-Nd-Zr для ширшого спектру ортопедичних втручань та доцільність проведення багатоцентрового рандомізованого дослідження для подальшої валідації.

### Список посилань – References

- [1] Acar, B., Unal, M., Turan, A., & Kose, O. (2018). Isolated lateral malleolar fracture treated with a bioabsorbable magnesium compression screw. *Cureus*, 10(4), DOI: 10.7759/cureus.2539
- [2] Adam, R., Orban, H., Dragomir, L., Milea, C., Antoniac, I., & Barbilian, A. (2017). Investigation of biodegradation behavior of an Mg-1Ca alloy during *in vivo* testing. *Key Engineering Materials*, (752), 87-92. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.752.87>
- [3] Aghion, E., Levy, G., & Ovadia, S. (2012). *In vivo* behavior of biodegradable Mg-Nd-Y-Zr-Ca alloy. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23(3), 805-812. <https://doi.org/10.1007/s10856-011-4536-8>
- [4] Bhagat, U. S., & Saurabh, S. (2024). A comparative retrospective study: Bioabsorbable magnesium screw versus traditional titanium screw fixation in treating medial malleolar fractures. *Student's Journal of Health Research Africa*, 5(3), 1-6. <https://doi.org/10.51168/sjhrafrica.v5i3.1053>
- [5] Castellani, C., Lindtner, R. A., Hausbrandt, P., Tschegg, E. K., Stanzl-Tschegg, S. E., Zanoni, G., ... & Weinberg, A. M. (2011). Bone-implant interface strength and osseointegration: Biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control. *Acta biomaterialia*, 7(1), 432-40. doi: 10.1016/j.actbio.2010.08.020
- [6] Chaya, A., Yoshizawa, S., Verdelis, K., Myers, N. T., Costello, B. J., Chou, D., ... & Sfeir, C. (2015). *In vivo* study of magnesium plate and screw degradation and bone fracture healing. *Acta biomaterialia*, (18), 262-9. doi: 10.1016/j.actbio.2015.02.010
- [7] Feyerabend, F., Fischer, J. N., Holtz, J., Witte, F., Willumeit, R., Drucker, H., ... & Hort, N. (2010). Evaluation of short-term effects of rare earth and other elements used in magnesium alloys on primary cells and cell lines. *Acta biomaterialia*, 6(5), 1834-42. doi: 10.1016/j.actbio.2009.09.024
- [8] Golovakha, M. L., Belyenichev, I. F., Zhernovaya, G. A., Cherny, V. N., & Yatsun, E. V. (2014). Экспериментальная оценка общетоксического действия имплантатов из сплава на основе магния [Experimental assessment of systemic toxicity of implants on magnesium alloy base]. *Ортопедия, травматология та протезирования = Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*, (3), 10–15. <https://doi.org/10.15674/0030-59872014310-15>
- [9] Gresha, V., Pavlenko, D., Tkach, D., & Voskoboinyk, O. (2026). Microstructural and corrosion rate evolution of Mg-Nd-Zr alloy during multiaxial forging processing. *Journal of Alloys and Metallurgical Systems*, 100240. <https://doi.org/10.1016/j.jalms.2026.100240>
- [10] Haslhofer, D. J., Gotterbarm, T., & Klasan, A. (2023). High complication rate and high percentage of regressing radiolucency in magnesium screw fixation in 18 consecutive patients. *Journal of Personalized Medicine*, 13(2), 357. <https://doi.org/10.3390/jpm13020357>
- [11] Helmholz, H., Will, O., Penate-Medina, T., Humbert, J., Damm, T., Luthringer-Feyerabend, B., ... & Penate-Medina, O. (2021). Tissue responses after implantation of biodegradable Mg alloys evaluated by multimodality 3D micro-bioimaging *in vivo*. *J Biomed Mater Res.*, 109(8), 1521-1529. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37148>
- [12] Holweg, P. L., Herber, V., Ornig, M., Hohenberger, G. M., Donohue, N., Puchwein, P., ... & Seibert, F. J. (2020). A lean bioabsorbable magnesium-zinc-calcium alloy ZX00 used for operative treatment of medial malleolus fractures. *Bone & Joint Research*, 9(8), 477-483. doi: 10.1302/2046-3758.98.BJR-2020-0017.R2

- [13] Kose, O., Turan, A., Unal, M., Acar, B., & Guler, F. (2018). Fixation of medial malleolar fractures with magnesium bioabsorbable headless compression screws: short-term clinical and radiological outcomes in eleven patients. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 138(8), 1069-1075. doi: 10.1007/s00402-018-2941-x
- [14] May, H., Kati, Y. A., Gumussuyu, G., Emre, T. Y., Unal, M., & Kose, O. (2020). Bioabsorbable magnesium screw versus conventional titanium screw fixation for medial malleolar fractures. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 21(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s10195-020-00547-7>
- [15] Myrissa, A., Braeuer, S., Martinelli, E., Willumeit-Römer, R., Goessler, W., & Weinberg, A. M. (2017). Gadolinium accumulation in organs of Sprague-Dawley® rats after implantation of a biodegradable magnesium-gadolinium alloy. *Acta biomaterialia*, (48), 521-529. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.024
- [16] Naujokat, H., Seitz, J. M., Açil, Y., Damm, T. H., Möller, I., Gülses, A., & Wiltfang, J. (2017). Osteosynthesis of a cranio-osteoplasty with a biodegradable magnesium plate system in miniature pigs. *Acta biomaterialia*, (62), 434-445. doi: 10.1016/j.actbio.2017.08.031
- [17] Nugroho Prawoto, R. P., & Wardhana, T. H. (2025). Orthopaedic implant updates, in vitro study: Cytotoxicity comparison between stainless steel and magnesium implants. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, (63), 102925. doi: 10.1016/j.jcot.2025.102925
- [18] Waelti, S. L., Markart, S., Willems, E. P., Fischer, T. S., Dietrich, T. J., Ditchfield, M., ... & Krebs, T. F. (2022). Radiographic features of magnesium-based bioabsorbable screw resorption in paediatric fractures. *Pediatric Radiology*, 52(12), 2368-2376. doi: 10.1007/s00247-022-05383-x
- [19] Waizy, H., Diekmann, J., Weizbauer, A., Reifenrath, J., Bartsch, I., Neubert, V., ... & Windhagen, H. (2014). In vivo study of a biodegradable orthopedic screw (MgYREZr-alloy) in a rabbit model for up to 12 months. *Journal of Biomaterials Applications*, 28(5), 667-675. doi: 10.1177/0885328212472215
- [20] Wang, Y., Zhu, Z., He, Y., Jiang, Y., Zhang, J., Niu, J., ... & Yuan, G. (2012). In vivo degradation behavior and biocompatibility of Mg-Nd-Zn-Zr alloy at early stage. *International Journal of Molecular Medicine*, 29(2), 178-184. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.815>
- [21] Willbold, E., Gu, X., Albert, D., Kalla, K., Bobe, K., Brauneis, M., ... & Witte, F. (2015). Effect of the addition of low rare earth elements (lanthanum, neodymium, cerium) on the biodegradation and biocompatibility of magnesium. *Acta biomaterialia*, (11), 554-62. doi: 10.1016/j.actbio.2014.09.041
- [22] Xie, Y., Yang, Q., Liu, X., Xie, B., Zhang, X., & Wang, Y. (2023). Evaluation of toxicity and biocompatibility of a novel Mg-Nd-Gd-Sr alloy in the osteoblastic cell. *Molecular Biology Reports*, 50(9), 7161-7171. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08637-5>
- [23] Zhang, E., Xu, L., Yu, G., Pan, F., & Yang, K. (2009). In vivo evaluation of biodegradable magnesium alloy bone implant in the first 6 months implantation. *J. Biomed. Mater. Res.*, 90(A), 882-893. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32132>

#### PRECLINICAL AND CLINICAL TRIALS OF BIODEGRADABLE MAGNESIUM ALLOYS OF THE MG-ND-ZR SYSTEM

Chorny V. M., Greshta V. L., Shalomeev V. A., Pavlenko D. V., Tkach D. V.

**Annotation.** Biodegradable magnesium alloys offer the potential to eliminate revision surgery for implant removal; however, comprehensive preclinical-to-clinical validation of Mg–Nd–Zr alloys with silver microalloying remains lacking. This study aimed to evaluate the systemic toxicity, osteoreparative performance, and clinical efficacy of a biodegradable alloy through sequential pre-clinical and clinical trials. Systemic toxicity was assessed using the open-field test in rats (experimental group n=14, control n=6; 6-month follow-up). Bone regeneration was evaluated in a rabbit femoral fracture model (Mg–Nd–Zr vs. AISI 321 stainless steel; observation at 2 weeks to 6 months) and in a rat femoral fracture model with intramedullary fixation using Ag-alloyed Mg–Nd–Zr rods (n=48; immunohistochemistry with Ki-67, CD3, CD20; timepoints 7, 14, 30, and 120 days). Clinical trials enrolled 15 patients with medial malleolar fractures treated with 3.5 mm Mg–Nd–Zr malleolar screws versus a matched control group of 15 patients with titanium screws. Radiographic, laboratory, and functional outcomes were monitored for 25 weeks. The open-field test revealed no systemic toxicity: the transient decrease in locomotor activity (60.6%) on postoperative day 2 was attributable to surgical trauma, and values no longer differed significantly from control as early as month 1 of observation (p>0.05). Morphological analysis demonstrated preserved microvasculature and physiological bone regeneration with Mg–Nd–Zr implants, whereas stainless steel caused microcirculatory disruption and connective tissue encapsulation. Silver-alloyed implants showed direct bone-to-implant contact without fibrous interlayer and mature lamellar bone by day 120. In clinical trials, screw resorption began at week 8, synchronous with callus formation, and complete bone remodeling occurred by weeks 16–24. Transient subcutaneous (days 2–4) and intraosseous (weeks 1–8) emphysema resolved spontaneously. Blood biochemistry and coagulation parameters showed no significant differences from the titanium group. The Mg–Nd–Zr alloy demonstrated biological safety, favorable osteoreparative performance superior to stainless steel, and clinical efficacy with synchronized implant resorption and bone replacement, supporting its potential for fracture fixation without revision surgery.

**Keywords:** biodegradable magnesium alloy; Mg–Nd–Zr; preclinical trials; malleolar fracture; osteosynthesis; bone regeneration; silver alloying; open-field test.

Chorny V. M. – Чорний В. М. <https://orcid.org/0000-0002-8273-9276>

Greshta V. L. – Грешта В. Л. <https://orcid.org/0000-0002-4589-6811>

Shalomeev V. A. – Шаломєєв В. А. <https://orcid.org/0000-0002-6091-837X>

Pavlenko D. V. – Павленко Д. В. <https://orcid.org/0000-0001-6376-2879>

Tkach D. V. – Ткач Д. В. <https://orcid.org/0000-0003-0851-1481>