

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОДЕРЖАЩИХ МАГНИЙ БИОМАТЕРИАЛОВ В ОРТОПЕДИИ И ИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Ананьева А.Ш.¹, Бараева Л.М.¹, Быков И.М.¹, Курзанов А.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: endomedicus@yandex.ru

В представленном обзоре обсуждаются проблемы и перспективы ортопедических имплантатов на основе магния (Mg), а также текущее состояние и будущие направления исследований содержащих магний биоматериалов в ортопедии и инженерии костной ткани. Ортопедические имплантаты на основе магния могут быть многообещающими для лечения сложных заболеваний костей, что связано с их оптимальными механическими, остеотропными и антибактериальными свойствами. Магний и материалы на его основе широко изучались для процедур регенерации тканей в силу их уникальной биоразлагаемости. Цель данного обзора состояла в том, чтобы проанализировать и обсудить применение Mg и материалов на его основе в направленной костной регенерации. Ионы магния стимулируют остеогенез, что важно для заживления дефектов костной ткани. Костные имплантаты на его основе обеспечивают стабильную механическую поддержку на ранней стадии имплантации и постепенно деградируют с восстановлением дефекта костной ткани, выполняя свое клиническое назначение в качестве временных устройств фиксации кости или каркасов для инженерии костной ткани. Инновационные стратегии, позволяющие регулировать скорость деградации имплантата в соответствии со скоростью заживления костной ткани, а также гибридные системы имплантов, сочетающие содержащие магний биоматериалы, способствующие регенерации кости, с металлами (титан, сталь), которые обеспечивают прочную фиксацию костных структур в участках скелета с высокой нагрузкой, обсуждаются для устранения ограничений использования биоматериалов на основе магния в целях их клинического применения.

Ключевые слова: магний, костный имплантат, биосовместимость, остеогенез, магниевый сплав.

OPPORTUNITIES AND PROSPECTS FOR THE USE OF MAGNESIUM-CONTAINING BIOMATERIALS IN ORTHOPEDICS AND BONE TISSUE ENGINEERING

Ananyeva A.Sh.¹, Baraeva L.M.¹, Bykov I.M.¹, Kurzanov A.N.¹

¹FGBOU VO Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar, e-mail: endomedicus@yandex.ru

The problems and perspectives of magnesium-based orthopedic implants, as well as current condition and future avenues of researches of magnesium-containing biomaterials in orthopedics and bone tissue engineering are observed in the given review. Magnesium-based implants can be highly promising in the treatment of complicated bone diseases, which is due to their optimal mechanic, bone-seeking and antibacterial properties. Magnesium (Mg) and magnesium-based materials have been widely studied for tissue regeneration procedures thanks to its unique biodegradability. The aim of the review was to analyze and discuss the usage of magnesium and magnesium-based materials in the guided bone regeneration. Magnesium ions stimulate osteogenesis that is important in bone defects healing. Bone implants containing Mg provide stable mechanic support on the early stage of implantation and gradually degrade with the recovery of bone tissue defect performing its clinical purpose as the temporary bone fixation device or as a frame for bone tissue engineering. Innovative strategies that allow regulating the speed of implant degradation in accordance with the speed of bone tissue healing as well as implant hybrid system that combines Mg-containing biomaterials contributing to the bone regeneration with metals (titanium, steel) providing durable fixation of bone structures in the parts of the skeleton with high load are being discussed in the matter of the elimination of the restrictions of Mg-based biomaterials usage for their clinical application.

Keywords: magnesium, bone implant, biodegradability, osteogenesis, magnesium alloy.

В связи с ускорением старения населения и ухудшением городской среды миллионы людей страдают от дефектов костей, вызванных естественными заболеваниями и случайными травмами, что делает лечение дефектов кости важной клинической задачей [1]. Ежегодно во всем мире выполняется около 2,8 млн операций по восстановлению кости [2]. В 2018 г. мировой рынок костных имплантатов достиг примерно 53 млрд долларов, и ожидается, что к

2023 г. он достигнет примерно 75 млрд долларов. В последнее время искусственные костные имплантаты из биоматериалов стали привлекательным подходом к лечению костных дефектов, поскольку не только обладают широким спектром материальных ресурсов, но также имеют преимущества отсутствия иммунного отторжения или передачи болезней. Искусственные костные имплантаты в основном используются для замены и фиксации поврежденных костей с целью восстановления их нормальных физиологических функций [3]. С точки зрения биологических свойств такие импланты должны обладать хорошей биосовместимостью, включая гистосовместимость и совместимость с кровью [4], иметь достаточную механическую прочность, чтобы обеспечить устойчивую и стабильную опору тканеинженерной конструкции, а внешний контур костного имплантата должен максимально соответствовать анатомическому строению дефекта, чтобы избежать чрезмерной резекции кости при имплантации [5]. Поверхность с микронаноструктурой также необходима для обеспечения хорошего интерфейса для клеточной адгезии, пролиферации и роста костной ткани [6]. На вышеупомянутые биомеханические свойства влияет ряд факторов, в том числе состав материала, процесс формования, структурные характеристики и эти свойства взаимодействуют и конкурируют друг с другом в рамках одной и той же системы [7]. К настоящему времени разработан ряд биоматериалов для восстановления костей, включающих биокерамику, биополимеры и биометаллы. Среди них магний и его сплавы считаются революционным биометаллом из-за его высокой удельной прочности, способности к естественной биодеградации, хорошей биосовместимости и остеопромоторных свойств [8, 9].

Вводные замечания о роли магния в организме и возможностях его применения в качестве биоматериала

В организме здорового взрослого человека содержится 21–28 г магния для поддержания нормальных функций. Являясь четвертым наиболее распространенным минералом в организме человека, Mg участвует в сотнях биохимических реакций и играет важную роль в построении костей и мягких тканей [10]. Показано, что большее количество магния, накапливающегося в костной ткани, концентрируется на гидратированных поверхностных слоях кристаллов апатита. Более 60% магния в организме накапливается в костях и зубах [11]. Как существенный элемент в организме человека магний является кофактором для различных ферментативных реакций, вовлеченных в энергетический обмен, участвует в синтезе белков и нуклеиновых кислот, а также в функциональном поддержании околощитовидных желез и метаболизма витамина D, которые строго связаны со здоровьем костей [12]. Магний играет жизненно важную роль в нескольких биологических функциях, таких как поддержание целостности мембран и регуляция клеточной пролиферации, дифференцировка и апоптоз [13]. Магний необходим для физиологического

функционирования многих тканей, особенно головного мозга, сердца и опорно-двигательного аппарата, из-за его важных биологических эффектов. Кроме того, он действует непосредственно на активность остеокластов и остеобластов, регулируя костный обмен и минеральный гомеостаз. Дефицит Mg^{2+} вызывает высвобождение провоспалительных факторов, что приводит к ряду клинических расстройств, таких как мигрень, метаболический синдром, гипертония и атеросклероз [14]. Кроме того, дефицит Mg^{2+} вызывает остеопороз за счет снижения активности остеобластов и остеокластов и ингибирования отложения апатита.

Магний стимулирует образование новой кости и обладает антибактериальными свойствами. Сообщалось, что высвобождаемые ионы Mg во время деградации биоматериала регулируют экспрессию генов и белков, связанную с ростом и дифференцировкой стволовых клеток, и их эффекты сильно зависят от дозы [15]. Недавно опубликованная компьютерная модель, откалиброванная с использованием экспериментальных данных, показала, что ионы Mg в диапазоне 3–6 мМ усиливают раннюю дифференцировку и пролиферацию остеобластов, тогда как высокие уровни вызывают негативные эффекты [16].

Сплавы магния имеют механические свойства, аналогичные свойствам кости. Они имеют небольшой вес с плотностью (1,7–1,9 г/см³), очень похожей на плотность кортикальной кости человека (1,75 г/см³). Mg и его сплавы демонстрируют такой же модуль Юнга (около 45 ГПа), что и человеческая кость (15–30 ГПа), что может уменьшить защиту от напряжения во время передачи нагрузки на границе «кость–имплантат» [17, 18]. Основной проблемой применения в медицине чистого магния является его быстрая биокоррозия в присутствии жидкостей организма, из-за которой механическая целостность имплантата ухудшается до завершения заживления ткани. Избыток ионов Mg как продукта коррозии имплантатов из магниевых сплавов не вызывает каких-либо побочных эффектов, так как они быстро выводятся с мочой, не производя каких-либо побочных эффектов [19]. Чтобы снизить скорость коррозии/деградации, магний был сплавлен с металлами, армирован керамикой, а также были нанесены поверхностные покрытия. Это позволило привести в соответствие скорость деградации имплантата со скоростью заживления костной ткани.

Ортопедические имплантаты на основе магния

Магний представляет собой биоразлагаемый металл с хорошей биосовместимостью и характеристиками, близкими к естественной кортикальной кости, поэтому широко признан как потенциально революционный ортопедический биоматериал [20]. Магний стал одним из биоматериалов третьего поколения для регенерации и поддержки функциональной костной ткани. Сплавы на основе магния привлекают все больше внимания в связи с их высоким потенциалом использования в качестве ортопедических имплантатов. Mg является лучшим выбором по сравнению с постоянными имплантатами, такими как титан, нержавеющая сталь,

кобальт-хром, поскольку он является биоразлагаемым и не требует повторной операции по его удалению после восстановления костной ткани [21]. Он также снижает риск экранирования напряжения, поскольку его модуль упругости ближе к человеческой кости по сравнению с постоянными имплантатами и другими биоразлагаемыми металлическими имплантатами на основе железа и цинка. Были проведены различные доклинические и клинические исследования по разработке ортопедических имплантатов на основе магния [22, 23]. Еще более важно, что ионы Mg, высвобождаемые из имплантатов, при использовании *in vivo* могут способствовать регенерации костной ткани и ускорять заживление при заболеваниях костей [24]. Показано, что ортопедические имплантаты на основе магния оказывают благотворное влияние на формирование новых кровеносных сосудов и костной ткани [25, 26]. Ионы Mg усиливают минерализацию внеклеточного матрикса за счет увеличения выработки коллагена-X и фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [27]. ФРЭС играет центральную роль в ангиогенезе, включая капилляры типа H, которые необходимы для формирования костной ткани [28]. 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 [29]. Действительно, костный цемент или полимерный каркас на основе магния улучшали как остеогенез, так и ангиогенез [30], даже в сложной модели остеонекротического дефекта кости [31].

Исследователи с начала XX в. приложили большие усилия для разработки магниевых сплавов для восстановления костей благодаря вышеупомянутым преимуществам [32]. В целом, костные имплантаты на основе магния можно разделить на две категории: устройства фиксации кости и каркасы для инженерии костной ткани.

Устройства фиксации кости

Устройства фиксации кости в основном включает в себя костный винт, костный штифт, пластину и иное, которые выполняют консолидацию во время восстановления кости. 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 [33].

Клиническое применение костных фиксаторов из магния можно проследить до начала XX в. В 1900 г. сплав магния впервые использовали в качестве материала для костных штифтов и пластин для фиксации травмированных костей [34]. Несмотря на эти достижения, быстрая скорость деградации таких сплавов вызывала определенные трудности, что привело

к длительному перерыву в изучении его клинических применений. В последнее время в связи с быстрым развитием науки и техники был достигнут большой прогресс в регулировании скорости деградации сплавов на основе Mg, в результате в последнее десятилетие среди исследователей возник энтузиазм в отношении разработки новых типов биомедицинских сплавов. Согласно ряду исследований, винты из сплава Mg–Ca–Zn применили для фиксации в 53 случаях переломов лучевой кости [35], а имплантаты из сплава Mg полностью замещались новой костью в течение 1 года после имплантации. В недавней работе [36] винты с высоким содержанием магния использовались для лечения аваскулярного некроза головки бедренной кости у 17-летнего пациента. Эффективность использования винтов из магния доказана при 2-летнем наблюдении. В настоящее время несколько типов устройств для фиксации костей, изготовленных из магниевых сплавов, таких как костные гвозди и пластины, находятся на этапе клинической оценки.

Каркасы для инженерии костной ткани

Помимо устройств фиксации кости, магний и его сплавы также рассматриваются как один из перспективных материалов, применяемых в инженерии костной ткани для создания каркасов тканеинженерных конструкций [37]. Каркас, имплантируемый в место дефекта, обеспечивает трехмерное пространство для адгезии и роста клеток и постепенно разрушается, в то время как новая ткань направленно в него врастает, обеспечивая репарацию дефекта костной ткани. В ракурсе существующей информации о влиянии ионов магния на процессы репаративного остеогенеза представляется очень перспективным их использование в тканеинженерных каркасах. В целом, идеальный каркас для инженерии костной ткани должен иметь размер пор, аналогичный размеру пор природной кости, обычно в диапазоне от десятков до сотен микрон [38]. Механическая прочность может достигать диапазона губчатой кости человека за счет изменения пористости. При пористости 35% при среднем диаметре пор 250 мкм модуль Юнга и механическая прочность составили 1,8 ГПа и 18 МПа соответственно. Также было обнаружено, что каркасы с большим размером пор более благоприятны для ранней васкуляризации и усиления экспрессии коллагена 1-го типа и остеопротегерина, что способствует формированию зрелой кости. Технология лазерного аддитивного производства особенно полезна при изготовлении сложных пористых структур и индивидуальных имплантатов, которые могут удовлетворить конкретные потребности пациентов. За последние годы появилось несколько сообщений о лазерном аддитивном производстве магниевых каркасов [39, 40]. Эти каркасы с порами малого размера продемонстрировали низкое выделение водорода и небольшое снижение механических свойств с течением времени. Очевидно, что по сравнению с другими методами подготовки пористого каркаса лазерное аддитивное производство может обеспечить точный контроль данной структуры. Сочетая

технологии систем автоматизированного проектирования и компьютерной томографии, можно реализовать создание персонафицированных костных имплантатов для разных пациентов или дефектов. К магниевым каркасам с пористой структурой предъявляются повышенные требования по скорости деградации и механической прочности. Поэтому по-прежнему существует необходимость в разработке новых типов каркасов на основе медицинского магниевых сплавов для инженерии костной ткани [41].

Стратегии повышения коррозионной стойкости

Чтобы обеспечить клиническое применение сплавов магния для восстановления костей, многочисленные исследователи постоянно стремились контролировать скорость их деградации и добились впечатляющих успехов [42, 43]. В целом были изучены четыре **типичных подхода**, включая очистку, легирование, покрытие поверхности и **композиты** с металлической матрицей на основе Mg. С точки зрения биосовместимости, наиболее многообещающие легирующие элементы включают Zn, Ca, Sn, Si и Sr, в то время как другие легирующие элементы требуют дальнейших клинических исследований для проверки их биосовместимости. Технология поверхностного покрытия заключается в подготовке защитного слоя на матрице магния для отделения ее от жидкости организма, чтобы замедлить деградацию. С медицинской точки зрения, материал покрытия должен обладать хорошей биосовместимостью, а также благоприятной биоразлагаемостью. Между тем скорость его деградации должна быть ниже, чем у основной магниевой матрицы. Таким образом, в качестве материалов покрытия обычно выбирают биоразлагаемую биокерамику и биополимеры с хорошей биосовместимостью и подходящей скоростью деградации [44]. Биокерамическое покрытие может не только улучшить коррозионную стойкость костных имплантатов на основе Mg, но и повысить биологическую активность поверхности. Это связано с тем, что биокерамика, содержащая кальций и фосфор, способствует росту костной ткани. Синтетические и природные полимеры также использовались в качестве поверхностных покрытий на матрице магния. Скорость деградации синтетического полимерного покрытия относительно легче контролировать, в то время как натуральное полимерное покрытие больше способствует адгезии и размножению клеток. Покрытия из поликапролактона и полимолочной кислоты толщиной 15–20 мкм эффективно снизили скорость коррозии Mg-матрицы [45].

Введение армирующих частиц для получения композитов с металлической матрицей (ММС) на основе магния является еще одной альтернативной контрмерой для регулирования скорости деградации [46]. Скорость коррозии ММС на основе Mg можно контролировать, используя биокерамику в качестве армирующего материала. Для этих целей используется гидроксиапатит [47] в качестве упрочняющих частиц в ММС. Показано, что оксид графена

также может повысить коррозионную стойкость сплава магния [48]. При оптимизированном содержании оксид графена создает сотовую наноструктуру с инкапсулированными зернами Mg, которая может действовать как барьер, сдерживающий распространение коррозии благодаря выдающимся антипроницаемым свойствам оксида графена.

Перспективы и тенденции улучшения костных имплантатов из содержащих магниевых биоматериалов

В настоящее время каркасы для инженерии костной ткани и устройства фиксации, связанные с костью, являются основным направлением применения магния. Выявлено преимущество данного вещества и его сплавов в качестве костных имплантатов по причине их биоразлагаемости, благоприятных механических свойств, биосовместимости и остеопромоторных свойств. Потенциальное применение костных имплантатов Mg в основном сосредоточено на устройствах для фиксации кости и каркасах для инженерии костной ткани, хотя их текущая скорость деградации выше, чем ожидалось. Текущие стратегии повышения коррозионной стойкости костных имплантатов были оценены с точки зрения очистки, легирования, поверхностного покрытия и ММС на основе магния. На практике различные стратегии, объединенные вместе, с большей вероятностью будут регулировать скорость деградации сплава магния.

Одной из будущих перспектив костных имплантатов является система включения и высвобождения лекарств или биологически активных веществ, таких как остеоиндуктивные факторы, в имплантаты на основе магния. Большинство текущих исследований костных имплантатов на основе магния сосредоточено на разработке материала и метода изготовления, в то время как гораздо меньше внимания уделяется динамическому влиянию деградации на механические и морфологические свойства костного имплантата. По-видимому, во время деградации костных имплантатов на основе магния любые значительные физические изменения могут привести к различным структурным особенностям, таким как модуль упругости и механическая прочность, связанные с биологическими свойствами. Из-за сложности реалистичного измерения локальных особенностей имплантатов Mg in vivo была разработана математическая модель биodeградации магния для изучения коррозионного поведения биоразлагаемых ортопедических имплантатов [49]. Более того, открыт вычислительный метод [50] с использованием теста динамического погружения для оценки эффективности морфологических изменений структурных особенностей биоразлагаемого пористого Mg. В будущем следует провести более подробное моделирование коррозии магния, чтобы указать различные физико-химические характеристики, и всесторонний экспериментальный анализ. Это может способствовать лучшему пониманию конструкции и технологии создания костных имплантатов на основе содержащих магниевых биоматериалов.

Большое количество фундаментальных исследований с обнадеживающими достижениями подтвердили огромный потенциал сплавов магния в качестве материалов для костных имплантатов нового поколения. Несмотря на это, для широкого клинического применения необходимы дополнительные междисциплинарные исследования возможностей и перспектив использования содержащих магний биоматериалов в ортопедии и инженерии костной ткани.

Список литературы

1. Gao C., Peng S., Feng P., Shuai C. Bone biomaterials and interactions with stem cells. *Bone Research*. 2017. Vol. 5. P. 17059. DOI: 10.1038/boneres.2017.59.
2. Mailoo V.J., Srinivas V., Turner J., Fraser W.D. Beware of bone pain with bisphosphonates. *BMJ Case Rep*. 2019. Vol. 12 (3). P. e225385. DOI: 10.1136/bcr-2018-225385.
3. Kurian M., Stevens R., McGrath K.M. Towards the Development of Artificial Bone Grafts: Combining Synthetic Biomineralisation with 3D Printing. *J. Funct Biomater*. 2019. Vol. 10 (1). P. 12. DOI: 10.3390/jfb10010012.
4. Imus P.H., Blackford A.L., Bettinotti M., Iglehart B., Dietrich A., Tucker N., Symons H., Cooke K.R., Luznik L., Fuchs E.J., Brodsky R.A., Matsui W.H., Huff C.A., Gladstone D., Ambinder R.F., Borrello I.M., Swinnen L.J., Jones R.J., Bolaños-Meade J. Major Histocompatibility Mismatch and Donor Choice for Second Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017. Vol. 23 (11). P. 1887-1894. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.07.014.
5. Yang Y., Wang G., Liang H., Gao C., Peng S., Shen L., Shuai C. Additive manufacturing of bone scaffolds. *Int. J. Bioprint*. 2018. Vol. 5 (1). P. 148. DOI: 10.18063/IJB.v5i1.148.
6. Watson G.S., Green D.W., Schwarzkopf L., Li X., Cribb B.W., Myhra S., Watson J.A. A gecko skin micro/nano structure - A low adhesion, superhydrophobic, anti-wetting, self-cleaning, biocompatible, antibacterial surface. *Acta Biomater*. 2015. Vol. 21. P. 109-122. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.03.007.
7. Diao J., OuYang J., Deng T., Liu X., Feng Y., Zhao N., Mao C., Wang Y. 3D-Plotted Beta-Tricalcium Phosphate Scaffolds with Smaller Pore Sizes Improve In Vivo Bone Regeneration and Biomechanical Properties in a Critical-Sized Calvarial Defect Rat Model. *Adv Healthc Mater*. 2018. Vol. 7 (17). P. e1800441. DOI: 10.1002/adhm.201800441.
8. Martinez Sanchez A.H., Luthringer B.J., Feyerabend F., Willumeit R. Mg and Mg alloys: how comparable are in vitro and in vivo corrosion rates? A review. *Acta Biomater*. 2015. Vol. 13. P. 16-31. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.11.048.
9. Zheng Y., Gu X., F. Witte. Biodegradable metals. *Mater. Sci. Eng. R Rep*. 77. 2014. P. 1-34. DOI: 10.1016/j.mser.2014.01.001.

10. Saris N.E., Mervaala E., Karppanen H., Khawaja J.A., Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*. 2000. Vol. 294 (1-2). P. 1-26. DOI: 10.1016/s0009-8981(99)00258-2.
11. Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. *Mol Aspects Med*. 2003. Vol. 24 (1-3). P. 27-37. DOI: 10.1016/s0098-2997(02)00089-4.
12. Classen H.G., Baier S., Schimatschek H.F., Classen C.U. Clinically relevant interactions between hormones and magnesium metabolism - a review. *Magnesium-Bulletin* 17, 3. 1995. P. 96-103.
13. Mazur A., Maier J.A., Rock E., Gueux E., Nowacki W., Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys*. 2007. Vol. 458 (1). P. 48-56. DOI: 10.1016/j.abb.2006.03.031.
14. Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutr Rev*. 2012. Vol. 70 (3). P. 153-164. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00465.x.
15. Amukarimi S., Mozafari M. Biodegradable Magnesium Biomaterials-Road to the Clinic. *Bioengineering (Basel)*. 2022. Vol. 9 (3). P. 107. DOI: 10.3390/bioengineering9030107.
16. Nourisa J., Zeller-Plumhoff B., Helmholz H., Luthringer-Feyerabend B., Ivannikov V., Willumeit-Römer R. Magnesium ions regulate mesenchymal stem cells population and osteogenic differentiation: A fuzzy agent-based modeling approach. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021. Vol. 19. P. 4110-4122. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.07.005.
17. Yang Y., Ping W., Xin L., Yong L., Hong B., Zhou Y., Gao C. Shuai C. System development, formability quality and microstructure evolution of selective laser-melted magnesium. *Virtual Phys. Prototyp*. 2016. Vol. 11 (3). P. 173-181. DOI: 10.1080/17452759.2016.1210522.
18. Ang H.Q., Abbott T.B., Zhu S., Gu C., Easton M.A. Proof stress measurement of die-cast magnesium alloys *Mater. Des*. 2016. Vol. 112. P. 402-409. DOI: 10.1016/j.matdes.2016.09.088.
19. Waizy H., Seitz J.M., Reifenrath J., Weizbauer A., Bach F.W., Meyer-Lindenberg A., Windhagen H. Biodegradable magnesium implants for orthopedic applications. *Journal of Materials Science*. 2013. Vol. 48 (1). P. 39-50. DOI: 10.1007/s10853-012-6572-2.
20. Yun Y.H., Dong Z.Y., Lee N., Liu Y.J., Xue D.C. Guo X.F., Kuhlmann J., Doepke A., Halsall H.B., Heineman W., Sundaramurthy S., Schulz M.J., Yin Z.Z., Shanov V., Hurd D., Nagy P., Li W.F., Fox C. Revolutionizing biodegradable metals *Mater. Today*. 2009. Vol. 12. P. 22-32. DOI: 10.1016/S1369-7021(09)70273-1.
21. Uppal G., Thakur A., Chauhan A., Bala S. Magnesium based implants for functional bone tissue regeneration – A review. *Journal of magnesium and alloys*. 2022. Vol. 10. P. 356-386. DOI: 10.1016/j.jma.2021.08.017.

22. Zhao D., Witte F., Lu F., Wang J., Li J., Qin L. Current status on clinical applications of magnesium-based orthopaedic implants: A review from clinical translational perspective. *Biomaterials*. 2017. Vol. 112. P. 287-302. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.017.
23. Han H.S., Loffredo S., Jun I., Edwards J., Kim Y.C., Seok H.K., Glyn-Jones S. Current status and outlook on the clinical translation of biodegradable metals. *Materials Today*. 2019. Vol. 23. P. 57-71. DOI: 10.1016/j.mattod.2018.05.018.
24. Witte F., Kaese V., Haferkamp H. et al. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials*. 2005. Vol. 26 (17). P. 3557-3563. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.049.
25. Zhao D., Huang S., Lu F. et al. Vascularized bone grafting fixed by biodegradable magnesium screw for treating osteonecrosis of the femoral head. *Biomaterials*. 2016. Vol. 81. P. 84-92. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.038.
26. Zhang Y., Xu J., Ruan Y.C. et al. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats. *Nat Med*. 2016. Vol. 22 (10). P. 1160-1169. DOI: 10.1038/nm.4162.
27. Yoshizawa S., Brown A., Barchowsky A., Sfeir C. Magnesium ion stimulation of bone marrow stromal cells enhances osteogenic activity, simulating the effect of magnesium alloy degradation. *Acta Biomater*. 2014. Vol. 10 (6). P. 2834-2842. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.02.002.
28. Liu W.C., Chen S., Zheng L., Qin L. Angiogenesis Assays for the Evaluation of Angiogenic Properties of Orthopaedic Biomaterials—A General Review. *Advanced healthcare materials*. 2017. Vol. 6 (5). P. 1600434.
29. Zhao D., Witte F., Lu F., Wang J., Li J., Qin L. Current status on clinical applications of magnesium-based orthopaedic implants: A review from clinical translational perspective. *Biomaterials*. 2017. Vol. 112. P. 287-302. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.017.
30. Wang M., Yu Y., Dai K. et al. Improved osteogenesis and angiogenesis of magnesium-doped calcium phosphate cement via macrophage immunomodulation. *Biomater Sci*. 2016. Vol. 4 (11). P. 1574-1583. DOI: 10.1039/c6bm00290k.
31. Lai Y., Li Y., Cao H. et al. Osteogenic magnesium incorporated into PLGA/TCP porous scaffold by 3D printing for repairing challenging bone defect. *Biomaterials*. 2019. Vol. 197. P. 207-219. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.01.013.
32. Chorny V., Yatsun Y., Golovakha M. Historical aspects of using of biodegradable magnesium-based alloys for osteosynthesis (literature review). *Orthop. Traumatol. Prosthetics*. 2014. Vol. 1. P. 105-109.
33. Romanos G.E., Delgado-Ruiz R.A., Gómez-Moreno G., López-López P.J., Mate Sanchez de Val J.E., Calvo-Guirado J.L. Role of mechanical compression on bone regeneration around a

- particulate bone graft material: an experimental study in rabbit calvaria. *Clin Oral Implants Res.* 2018. Vol. 29 (6). P. 612-619. DOI: 10.1111/clr.12592.
34. Payr E. Beitrage zur Technik der Blutgefass und Nervennaht nebst Mittheilungen die Verwendung eines Resorbierbaren Metalles in der Chirurgie. *Arch. Klin. Chir.* 1900. Vol. 62. P. 67-71.
35. Lee J.W., Han H.S., Han K.J., Park J., Jeon H., Ok M.R., Seok H.K., Ahn J.P., Lee K.E., Lee D.H., Yang S.J., Cho S.Y., Cha P.R., Kwon H., Nam T.H., Han J.H., Rho H.J., Lee K.S., Kim Y.C., Mantovani D. Long-term clinical study and multiscale analysis of in vivo biodegradation mechanism of Mg alloy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016. Vol. 113 (3). P. 716-721. DOI: 10.1073/pnas.1518238113.
36. Chen L., Lin Z., Wang M., Huang W., Ke J., Zhao D., Yin Q., Zhang Y. Treatment of trauma-induced femoral head necrosis with biodegradable pure Mg screw-fixed pedicle iliac bone flap. *J. Orthop Translat.* 2019. Vol. 17. P. 133-137. DOI: 10.1016/j.jot.2019.01.004.
37. Stevens M.M. Biomaterials for bone tissue engineering *Mater. Today.* 2008. Vol. 11 (5). P. 18-25. DOI: 10.1016/S1369-7021(08)70086-5.
38. Gupta P., Adhikary M., M J.C., Kumar M., Bhardwaj N., Mandal .B. Biomimetic, Osteoconductive Non-mulberry Silk Fiber Reinforced Tricomposite Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016. Vol. 8 (45). P. 30797-30810. DOI: 10.1021/acsami.6b11366.
39. Li Y., Zhou J., Pavanram P., Leeflang M.A., Fockaert L.I., Pouran B., Tümer N., Schröder K.U., Mol J.M.C., Weinans H., Jahr H., Zadpoor A.A. Additively manufactured biodegradable porous magnesium. *Acta Biomater.* 2018. Vol. 67. P. 378-392. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.12.008.
40. Kopp A., Derra T., Müther M., Jauer L., Schleifenbaum J.H., Voshage M., Jung O., Smeets R., Kröger N. Influence of design and postprocessing parameters on the degradation behavior and mechanical properties of additively manufactured magnesium scaffolds. *Acta Biomater.* 2019. Vol. 98. P. 23-35. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.04.012.
41. Nasr Azadani M., Zahedi A., Bowoto O.K., Oladapo B.I. A review of current challenges and prospects of magnesium and its alloy for bone implant applications. *Prog Biomater.* 2022. Vol. 11 (1). P. 1-26. DOI: 10.1007/s40204-022-00182-x.
42. Lee J.W., Han H.S., Han K.J., Park J., Jeon H., Ok M.R., Seok H.K., Ahn J.P., Lee K.E., Lee D.H., Yang S.J., Cho S.Y., Cha P.R., Kwon H., Nam T.H., Han J.H., Rho H.J., Lee K.S., Kim Y.C., Mantovani D. Long-term clinical study and multiscale analysis of in vivo biodegradation mechanism of Mg alloy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016. Vol. 113 (3). P. 716-721. DOI: 10.1073/pnas.1518238113.

43. Liu X., Sun J., Qiu K., Yang Y., Pu Z., Li L., Zheng Y. Effects of alloying elements (Ca and Sr) on microstructure, mechanical property and in vitro corrosion behavior of biodegradable Zn–1.5 Mg alloy *J. Alloy. Comp.* 2016. Vol. 664. P. 444-452. DOI: 10.1016/j.jallcom.2015.10.116.
44. Wang P., Xiong P., Liu J., Gao S., Xi T., Cheng Y. A silk-based coating containing GREDVY peptide and heparin on Mg-Zn-Y-Nd alloy: improved corrosion resistance, hemocompatibility and endothelialization. *Journal of materials chemistry.* 2018. Vol. B. 6 6. P. 966-978. DOI: 10.1039/C7TB02784B.
45. Chen Y., Song Y., Zhang S., Li J., Zhao C., Zhang X. Interaction between a high purity magnesium surface and PCL and PLA coatings during dynamic degradation. *Biomed Mater.* 2011 Vol. 6 (2). P. 025005. DOI: 10.1088/1748-6041/6/2/025005.
46. Dezfuli S.N., Leeflang S., Huan Z., Chang J., Zhou J. Fabrication of novel magnesium-matrix composites and their mechanical properties prior to and during in vitro degradation. *J. Mech Behav Biomed Mater.* 2017. Vol. 67. P. 74-86. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2016.10.010.
47. Shuai C., Zhou Y., Yang Y., Feng P., Liu L., He C., Zhao M., Yang S., Gao C., Wu P. Biodegradation Resistance and Bioactivity of Hydroxyapatite Enhanced Mg-Zn Composites via Selective Laser Melting. *Materials (Basel).* 2017. Vol. 10 (3). P. 307. DOI: 10.3390/ma10030307.
48. Shuai C., Wang B., Yang Y., S. Peng, C. Gao 3D honeycomb nanostructure-encapsulated magnesium alloys with superior corrosion resistance and mechanical properties *Compos. B Eng.* 2019. Vol. 162. P. 611-620. DOI: 10.1016/j.compositesb.2019.01.031.
49. Bajger P., Ashbourn J.M.A., Manhas V., Guyot Y., Lietaert K., Geris L. Mathematical modelling of the degradation behaviour of biodegradable metals. *Biomech Model Mechanobiol.* 2017. Vol. 16 (1). P. 227-238. DOI: 10.1007/s10237-016-0812-3.
50. Md Saad A.P., Prakoso A.T., Sulong M.A., Basri H., Wahjuningrum D.A., Syahrom A. Impacts of dynamic degradation on the morphological and mechanical characterisation of porous magnesium scaffold. *Biomech Model Mechanobiol.* 2019. Vol. 18 (3). P. 797-811. DOI: 10.1007/s10237-018-01115-z.