

Біологічні властивості сплавів магнію та легуючих елементів придатних для створення біодеградуючих імплантів для остеосинтезу. (Огляд літератури)

Мовчан О.С.¹, Котелюх Б.А.^{1✉}, Лобода П.І.², Соловійова Т.О.², Тесля С.Ю.², Втерковський М.Я.²

Актуальність. В останні роки в таких країнах як Японія, Китай, США та інші ведеться пошук біорезорбтивних матеріалів для остеосинтезу, які не потребують видалення. За попередніми даними, біодеградуючі фіксатори для остеосинтезу мають остеоіндуктивні та остеопроліферативні властивості, позитивно впливають на зрощення в місці перелому. В теперішній час для остеосинтезу використовують конструкції, які виготовлені зі сталі та сплавів титану. Головним недоліком таких фіксаторів є необхідність повторної операції з видалення фіксаторів, що збільшує терміни непрацездатності пацієнта. **Мета.** Провести аналіз та узагальнення наукових досліджень щодо впливу іонів металів на процеси регенерації кісткової тканини, судин та навколишніх тканин при застосуванні біодеградуючих матеріалів для остеосинтезу переломів на сучасному етапі. **Матеріали та методи.** На основі даних наукометричних баз Scopus та Web of science використовувався метод системного підходу – бібліосемантичний та аналітичний методи. **Результати та обговорення.** У сучасній тканинній інженерії спостерігається поступовий перехід від використання біоінертних матеріалів до розробки та впровадження біодеградуючих матеріалів, здатних активно стимулювати процеси регенерації тканин. Встановлено, що іони металів відіграють ключову роль у біологічних процесах людського організму. Зокрема, іони цинку (Zn), бору (B) та цирконію (Zr) мають значний потенціал у стимуляції розвитку та регенерації кісткової тканини. Вони сприяють біохімічним реакціям, що беруть участь у метаболізмі кісткової тканини, покращують регенеративні процеси та позитивно впливають на активність остеобластів, остеокластів, клітин імунної системи, ендотеліальних клітин і фібробластів. Продукти деградації імплантів на основі магнію (Mg) відіграють важливу роль у формуванні кісткового мікросередовища, беручи участь у складних взаємодіях між остеобластами, остеокластами, ендотеліальними та імунними клітинами. Це сприяє ефективній регенерації кісткової тканини. **Ключові слова:** біодеградуючі сплави; біодеградуючі фіксатори; імплант для ортопедії і травматології; магній; магнієві сплави; огляд літератури.

Біодеградуючі метали в медицині та ортопедо-травматологічному профілі

На теперішній час у сфері тканинної інженерії відбувається перехід від використання біоінертних матеріалів до розробки та дослідження біоактивних матриць, які здатні активно сприяти регенерації тканин [1]. Застосування біоматеріалів мають наступні переваги: біосумісність, достатню міцність, відмінну біобезпеку та позитивний вплив на біологічні процеси, що робить їх

перспективними для застосування при переломах кісток.

Деградація біодеградуючих металів (БМ) відбувається *in vivo* завдяки відповідним реакціям в організмі з поступовим вивільненням продуктів корозії. Продукти корозії біоматеріалів метаболізуються та використовуються тканинами в подальшому, вони повністю розчиняються після виконання своєї функції [2]. Основою для розробки БМ став магній (Mg), а також його сплави. Відомо, що іони металів відіграють важливу роль у біологічних процесах організму людини. Іони цинку (Zn), бору (B) та цирконію (Zr) виявляють перспективний вплив на розвиток і регенерацію кісткової тканини [3]. Вони сприяють біохімічним

✉ Котелюх Б.А., xiceman257@gmail.com

¹Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна

²Навчально-науковий інститут матеріалознавства та зварювання ім. Є. О. Патона, Київ, Україна

процесам, що беруть участь у метаболізмі кісткової тканини [4], покращують регенеративні процеси та позитивно впливають на активність остеобластів, остеокластів, клітин імунної системи, ендотеліальних клітин і фібробластів. Це вказує на важливість цих матеріалів для процесу регенерації кісток.

Магній

Mg – біорозкладний метал з доброю біосумісністю та бажаним модулем пружності Янга, що є близьким до модуля пружності кістки, і таким чином, потенційно придатний матеріал для виготовлення імплантів в ортопедії і травматології [5]. В літературі накопичені докази, що іони Mg сприяють регенерації кісток і забезпечують умови для зрощення кістки при переломах. Існують дослідження, які свідчать, що імплантати на основі магнію сприяють формуванню нових кровоносних судин та кісткової тканини, що робить їх застосування перспективним для остеосинтезу переломів [6]. Завдяки біодеградації використання Mg проводиться в оперативній ортопедії та травматології, однак, порівняно з кістковою тканиною (130-180 МПа), чистий Mg має низьку міцність, навіть після обробки (65-100 МПа), і таким чином Mg використовується переважно у сплавах.

Властивості магнію

Mg є одним з найлегших металів (щільність 1,7-1,9 г/см³), і його сплави (таблиця 1) мають механічну міцність, подібну до кісткової тканини [7]. Модуль пружності Янга наближений до кісткової тканини, що визначає його унікальну особливість – зменшення ефекту стрес-шилдіingu під час перенесення навантаження на імплант, що знаходиться в кістці.

Таблиця №1

Механічні властивості різних металевих імплантів у порівнянні з кістковою тканиною

Властивість	Кісткова тканина	Магнієві сплави	Титанові сплави	Медична сталь
Щільність (г/см ³)	1,8-2,1	1,74-2,0	4,4-4,5	7,9-8,1
Модуль пружності (GPa)	3-20	41-45	110-117	189-205
Межа плинності (МПа)	130-180	85-190	758-1117	170-310

Біосумісність Mg під час деградації в людському організмі та вплив на гомеостаз кісткової тканини
За результатами проведених досліджень було визначено, що загальний вміст Mg у здорової до-

рослої людини вагою 70 кг становить близько 24 г, а 99% Mg в організм міститься в кістках, м'язах та м'яких тканинах [8]. Mg відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах, включаючи ферментативні реакції, трансдукцію клітинного сигналу, функцію іонних каналів, метаболізм клітин та біомолекулярну стабільність [9]. Також є важливим вплив Mg на ріст клітин, їх диференціацію та енергетичний метаболізм, особливо в тканинах мозку, серця та скелетних м'язів [10]. Крім того, було доведено, що добавки Mg відіграють роль у відновленні кісткової тканини, профілактиці ішемічної хвороби серця та бронхіальної астми. Тому підтримка концентрацій іонів Mg в оптимальному діапазоні має вирішальне значення для нормальної функції клітин та профілактики захворювань [11].

Вивчаючи вплив магнієвих сплавів на організм, було виявлено, що під час деградації магнієвих імплантів іони магнію поступово вивільнюються в періімплантатну кісткову область і потрапляють до кровообігу. Однак це не викликає змін рівня магнію в сироватці крові, що свідчить про контрольовану та безпечну деградацію матеріалу в організмі [12]. Також доведено, що Mg всмоктується в кишечнику, а його надлишок видаляється з організму з калом та сечею. Тому високі концентрації Mg у зв'язку з деградацією сплавів Mg в організмі допустимі, оскільки надлишок транспортується через кровоносну систему до сечовидільної системи, і як відзначають автори, виводиться без побічних ефектів [13]. Також у процесі деградації сплавів магнію виділяється газ водень (H₂), він є антиоксидантом, який сприяє профілактиці втрати кісткової маси [14].

Дефіцит іонів Mg²⁺ у кристалах гідроксиапатиту призводить до їх збільшення, що, в свою чергу зумовлює крихкість кісток та схильність до переломів. Також доведено, що дефіцит іонів Mg²⁺ посилює остеокластогенез та збільшує кількість остеокластів, а нормальний рівень Mg зменшує їх кількість, в результаті чого добавки Mg підвищують кількість попередників остеокластів [15]. На відміну від цього, Чжай та ін. виявили, що добавки іонів Mg можуть запобігти остеолізу in vivo шляхом пригнічення ядерного фактора активованих цитоплазматичних T-клітин 1 (NFATc1) та активації ядерного фактора-κB (NF-κB), що свідчить про те, що Mg має антиостеостеокластогенний ефект [16]. Це забезпечує джерело остеокластичних попередників, що виділяють фактор росту тромбоцитів-BB (PDGF-BB), який може підтримувати ріст та розвиток капілярів. Клітини-попередники остеокластів є джерелом фактора росту тромбоцитів-BB, який сприяє утворенню судин в процесі остеогенезу

[17]. Як показали дослідження [18], Mg стимулює проліферацію та диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин і сприяє секреції судинного ендотеліального фактора росту, який пов'язаний з ангіогенезом, тим самим прискорюючи процес регенерації кісток. Osteoімунологічні відповіді сприяють формуванню кісток та регенерації переломів [19]. Нещодавно було встановлено, що біоматеріали на основі Mg можуть індукувати імунну відповідь макрофагів [20]. Mg має osteoімуномодулюючий ефект, сприяючи поляризації макрофагів до стадії M2 та пригнічуючи перетворення на стадію M1 та підтримує мінералізацію остеобластів [21]. M2 макрофаги пов'язані з мінералізацією, їх підвищення їх вмісту сприяє регенерації кісток, тоді як збільшення макрофагів M1 свідчить про запальну реакцію. Mg підвищує продукцію макрофагів M2 та пригнічує вироблення макрофагів M1, це свідчить про виражений протизапальний ефект Mg [22]. Mg пригнічує фазу M1, яка підтримує запальну реакцію, тим самим демонструючи, що Mg також може діяти як протизапальний засіб [23].

Зважаючи на наведену інформацію, Mg чинить багатофункціональну дію на процеси росту та регенерації кісток. Магній позитивно впливає на кісткову тканину, судини, нерви та імунну систему, сприяючи функціональній регенерації кісток і посиленому загоєнню переломів довгих кісток шляхом взаємодії клітинних і молекулярних механізмів. Тому матеріали на основі магнієвих сплавів можуть розглядатись як матеріал для виготовлення біодеградуючих фіксуючих пристроїв в ортопедії та травматології.

Цинк, як легуючий елемент магнієвих сплавів та його вплив на процеси регенерації кісткової тканини

90% цинку (Zn) в тілі людини знаходиться в м'язах та кістках. Інтоксикація цинком зустрічається рідко, тоді як дефіцит цинку зустрічається частіше. Дефіцит Zn негативно впливає на ріст, розвиток нейронів та імунітет [24], що відіграє значну роль у регенерації кісток. Крім того, за даними досліджень встановлено, що концентрації Zn від 7 до 20 нМ підвищують активність лужної фосфатази, яка бере участь у мінералізації кісток. Позитивний вплив Zn на остеобласти був виявлений до концентрації 50 нМ. Крім того, відзначено, що Zn пригнічує остеокластогенез і сприяє позитивній динаміці при лікуванні остеопорозу [25]. Результати досліджень свідчать, що підвищена концентрація Zn в сироватці крові має позитивний вплив на збільшення щільності кісткової тканини та зменшення частоти переломів кісток.

Згідно з дослідженням, проведеним у США під

керівництвом Fung E.B., Kwiatkowski J.L. та їхніх колег, 24 пацієнти віком від 10 до 30 років отримували добавки цинку (25 мг/добу) протягом 18 місяців, тоді як 18 пацієнтів приймали плацебо. Оцінювання клінічних показників відбувалося через 12 і 18 місяців, зокрема аналізували зміни у вмісті кісткових мінералів та щільності кісткової тканини. Через 18 місяців у групі пацієнтів з таласемією, які приймали цинк, було зафіксовано підвищення як мінерального вмісту кісток, так і їхньої щільності, на відміну від групи, що отримувала плацебо.

Враховуючи регенерацію кісток, продукти деградації імплантатів на основі Mg-Zn сплавів сприяють утворенню складного кісткового мікросередовища, у процесі регенерації кісткової тканини відбувається складна взаємодія між продуктами деградації Mg і Zn та основними популяціями клітин (остеобластами, остеокластами, ендотеліальними та імунними клітинами), визначаючи реакцію господаря на імплантат на основі Mg-Zn [27]. На сьогоднішній день попередні дослідження *in vivo* продемонстрували прийнятну біосумісність цинку *in vivo* під час процесів деградації [28]. Загалом, іони Zn виконують низку важливих функцій у процесах відновлення та регенерації кісткової тканини, включаючи стимуляцію остеогенної диференціації мезенхімальних стовбурових клітин (MSC), посилення остеобластичної регенерації кісток та пригнічення остеокластичної резорбції. Також іони Zn здатні стимулювати ангіогенез і сприяти імуномодуляції, що в кінцевому результаті стимулює формування нової кісткової тканини [29].

Дослідження інших науковців виявили, що іони цинку сприяють проліферації клітин, активності лужної фосфатази (ALP), остеогенній диференціації та накопиченню кальцію в мезенхімальних стовбурових клітинах (MSC). На початковій стадії остеогенної диференціації позаклітинні іони цинку стимулюють експресію специфічних генів у MSC, таких як лужна фосфатаза (ALP), фактор транскрипції 2, асоційований з runt (RUNX2), та колаген I типу. У середній та пізній фазах диференціації додавання іонів цинку значно підвищує експресію пізніх остеогенних маркерів MSC, таких як остеокальцин та остеопонтин [30]. Що ще важливіше, вплив Zn на регуляцію клітинної функції переважає дозозалежні ефекти. Низька концентрація Zn-іонів (2–5 мкг/мл–1) може посилити початкову адгезію та проліферацію кісткового мозку (BMSC) і згодом регулювати транспортування Zn, щоб викликати остеогенну диференціацію. Навпаки, надмірно висока концентрація іонів Zn (≥ 5 мкг/мл–1) зменшує адгезію

та проліферацію клітин і пригнічує подальшу остеогенну диференціацію через дисбаланс гомеостазу Zn [31]. Основний молекулярний механізм Zn-опосередкованої регуляції заснований на активації мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК), протеїнкінази В (АКТ), протеїнкінази А (РКА) та шляху трансформуючого фактора росту β (TGF- β). Трансдукція сигналу МАРК вважається одним із основних сигнальних шляхів в остеогенному процесі [32]. Доведено, що іони Zn стимулюють остеогенну диференціацію через активацію МАРК та сигнального шляху, який включає активацію G-білка (Gaq), фосфоліпази С (PLC) та кінази АКТ (шлях Gaq-PLC-АКТ), що бере участь у регуляції ключових клітинних процесів. Зокрема, іони Zn вивільнені з цинкових біоматеріалів взаємодіють з мезенхімальними стовбуровими клітинами людини (MSC) через рецептори, чутливі до цинку (GPR39/ZnR), та канали транзитного рецепторного потенціалу меластатин (TRPM7). Після проникнення в клітину іони Zn активують сигнальний шлях, у якому циклічний АМФ ініціює протеїнкіназу А (сАМР-РКА), а паралельно Gaq запускає фосфоліпазу С, що активує низку сигнальних молекул. Це врешті-решт, стимулює протеїнкіназу АКТ і викликає внутрішньоклітинні зміни рівня кальцію (Ca). Таким чином, відбувається активація МАРК та АКТ, які регулюють експресію генів, пов'язаних зі зростанням та диференціацією MSC [33]. Парк та колеги показали, що іони Zn сприяють остеогенній диференціації через активацію RUNX2. Іони Zn підвищують внутрішньоклітинний рівень циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) залежно від дози. Крім того, підвищення рівня цАМФ стимулює активність РКА, що в свою чергу, сприяє остеогенній диференціації мезенхімальних стовбурових клітин (BMSC) людини [34]. Крім того, активація сигнального шляху сигнальних молекул, які регулюють численні біологічні процеси (TGF- β /BMP) була пов'язана з остеогенною диференціацією MSC, опосередкованою цинком [35].

Таким чином було доведено, що високі концентрації іонів цинку чинять гальмівний ефект на остеогенну диференціацію, за допомогою якої недиференційовані мезенхімальні стовбурові клітини перетворюються на кісткоутворюючі клітини [36]. Один із молекулярних механізмів, що сприяє цьому гальмуванню, передбачає втручання іонів цинку, які впливають на ключові сигнальні шляхи та регуляторні молекули, що контролюють остеогенну диференціацію. Зокрема, високі концентрації цинку можуть впливати на рівновагу внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, зокрема тих, що регулюють апоптоз клітин, таких як шлях Wnt/ β -катенін, який є ключовим у диференціації

ції остеобластів і формуванні кісткової тканини. [37]. Тобто Zn, як важливий мікроелемент, відіграє значну роль в остеокластогенезі. Тому, інтерес до вивчення впливу Zn на клітини організму зростає.

Імунні клітини, а саме макрофаги і Т-клітини, можуть опосередковано сприяти відновленню та регенерації кісток за допомогою секреції цитокінів, які взаємодіють з різними клітинами, пов'язаними з кістковою тканиною [38]. Здатність імунної системи контролювати гостре запалення є ключовою умовою для нормального відновлення кісткової тканини. Це відбувається завдяки трансформації прозапальних макрофагів M1 у прорегенеративні макрофаги M [39] або активації фенотипу Th2 та регуляторних Т-клітин [40]. [39], або з активацією фенотипу Th2 та регуляторних Т-клітин [40]. Є припущення, що взаємодія між імунними клітинами та клітинами кісткової тканини може сприяти відновленню васкуляризації, регенерації та ремоделюванню кісток [41]. На сьогоднішній день імуномодуючі стратегії на основі біоматеріалів для регенерації тканин значною мірою зосереджені на активації фенотипів макрофагів та балансі Т-лімфоцитів [42]. Біоматеріали, які містять Zn, здатні стимулювати зміну поляризації макрофагів з M1 на M2 та сприяти вивільненню протизапальних і остеогенних цитокінів. Це створює мікросередовище, яке сприяє регенерації та загоєнню кісткової тканини [43]. Було показано, що іони Zn знижують експресію генів, пов'язаних із запаленням (тобто інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлини) та підсилюють експресію протизапальних генів (інтерлейкін-10), згодом пригнічуючи запалення та остеокластогенез клітин RAW264.7. Крім того, екзосоми, що виділяються макрофагами, при культивуванні з додаванням іонів Zn (4 мкМ), призвели до підвищення активності ALP остеобластів, що вказує на здатність сполук екзосом опосередкувати Zn-індуковані імуномодуючі функції [44].

Таким чином, сплави системи Mg-Zn мають потенціал для покращення процесів регенерації кісток завдяки позитивному впливу на біосумісність та функцію іонів цинку. Іони цинку стимулюють ангиогенез і сприяють імуномодуляції, що веде до утворення нової кісткової тканини. Крім того, магнієві сплави з додаванням цинку зарекомендували себе як перспективні біоактивні матеріали, оскільки цинк відіграє ключову роль у відновленні та регенерації кісток.

Бор, як легуючий елемент магнієвих сплавів та його вплив на організм

Бор вважається важливим і корисним елементом для розвитку кісткової тканини [45]. Бор

також прискорює загоєння ран і вивільнення факторів росту та цитокінів [46]. Висока концентрація бору в кістці має позитивний вплив на іони Ca, Mg та вітамін D у процесі кісткового метаболізму. Бор використовується в біоматеріалах для ортопедії, включаючи біоактивне скло та кісткові цементи [47]. У дослідженні *in vitro* було виявлено, що використання бору у гідроксиапатиті підвищує рівень казеїнкінази, який є компонентом шляху Wnt/ β -катеніну. Підвищений рівень казеїнкінази свідчить про те, що шлях був активований [48]. В той час було проведено кілька клінічних випробувань з щоденним використанням добавок бору в діапазоні 0,25-0,69 мг/добу у поєднанні з вітамінами та магнієм, що мало позитивний вплив на кісткову масу та мінеральну щільність кісткової тканини у жінок в постменопаузальний період, при цьому відзначалась менша втрата маси кісткової тканини, ніж у контрольній групі [49]. Крім того, після вживання добавок бору, відмічалось зменшення втрати кальцію. Ронданеллі та інші дослідили [50], що добавка бору в дозі 3 мг/добу позитивно впливає на розвиток кісткової тканини та допомагає зберегти її мінеральну щільність.

Отже, з огляду на зазначені переваги, бор може бути застосований як легуючий елемент для виготовлення магнієвих сплавів, які, в свою чергу, можуть бути використані для створення біодеградуємих фіксаторів в ортопедії та травматології.

Цирконій, як легуючий елемент магнієвих сплавів та його вплив на організм

Цирконій (Zr) – мікроелемент, який зустрічається у великій кількості в природі [51], йому властива міцність, стійкість до руйнування, хімічна стабільність та висока біосумісність, що робить його придатним для біомедичних застосувань [52]. Він має обмежену розчинність у магнії, причому його максимальна розчинність складає 0,985 % [53]. Дослідження показали, що добавка цирконію до 2% в магнієвий сплав суттєво сприяє міцності сплаву [54]. Цирконій проявляє високу хімічну активність щодо легувальних компонентів магнієвих сплавів, домішок і газів. Він сприяє утворенню щільних відливок і запобігає появі газових пор. Однак ефективність дегазації цирконієм залежить від вмісту цинку в сплаві магнію. Якщо в сплаві міститься 4,5 % Zn, це запобігає формуванню гідридної σ -фази і призводить до утворення інтерметалідів Zn_2Zr_3 [55].

У медицині цирконій використовувався для ортопедичних імплантатів та протезів [56]. Крім того, тверді частинки цирконію можна використовувати як мікро- або наномасштабний наповнювач у гібридних композитах. Використання

цирконієвих наповнювачів значно збільшує механічні властивості гібридних смоляно-матричних композитів [57]. Zr присутній у кістках і тканинах і, як було відзначено, позитивно впливає на регенерацію кісток. Зокрема, Zr може індукувати проліферацію та диференціацію остеобластів, особливо в концентраціях 5–50 μ M. Zr підвищує мінералізацію остеобластів та активує сигнальний шлях BMP, який відповідає за диференціацію даних клітин [58]. Дослідження впливу цирконію у магнієвих сплавах на сигнальні шляхи кісткових клітин наразі є обмеженими, тому необхідні подальші дослідження для розуміння його впливу на біологічні механізми, пов'язані з регенерацією кісткової тканини. На сьогоднішній день проведено кілька клінічних досліджень, спрямованих на оцінку ефективності добавок цирконію у стимулюванні процесів кісткової регенерації. Крім того, встановлено, що цирконій впливає на процес диференціації остеобластів [59]. Крім того, збільшення активності лужної фосфатази додатково демонструє диференціацію остеобластів та кісткову регенерацію [60]. У дослідженні *in vivo* пористий цирконій використовувався як субстрат для покриття гідроксиапатиту (Hap), що призвело до утворення біоактивної пористої структури для стимуляції відновлення кісток. Насправді, цирконій посилив загальну остеопровідність пористої структури та покращив її механічні властивості, тоді як біоактивне покриття покращило індукцію кісткової тканини [61]. Білки та мінерали також взаємодіють з цирконієм, що призводить до активації тромбоцитів крові та міграції остеогенних клітин [62].

З огляду на наведені факти, цирконій має всі необхідні властивості для використання в легуванні магнієвих сплавів з метою посилення їх сприятливого впливу на кісткову регенерацію. До того ж, він демонструє позитивний вплив на остеопровідність та остеоінтеграцію.

Магнієві сплави є унікальним матеріалом, що підходять для виготовлення різноманітних імплантатів для остеосинтезу. Їх механічні властивості дозволяють створювати такі металеві фіксатори, як гвинти, стрижні та пористі металеві основи. Сплави на основі магнію мають низку переваг порівняно з біоінертними металевими сплавами та полімерами. Вони відзначаються біосумісністю, нетоксичністю та відсутністю мутагенної дії. За механічними характеристиками магнієві сплави близькі до структури коркового шару кістки й володіють остеоіндуктивними та антибактеріальними властивостями.

Магнієві сплави придатні для виготовлення імплантів викликають все більший інтерес у сфері

медицини, що потребує подальшого вивчення.

Для ефективного впровадження фіксаторів з магнієвих сплавів в ортопедію та травматологію необхідно вивчити такі аспекти: швидкість корозії сплавів, вплив продуктів корозії на навколишні тканини, а також дати оцінку властивостям легуючих елементів, що входять до складу магнієвого сплаву.

Пошук оптимальних легуючих елементів для створення магнієвих імплантів, які не потребують видалення, може зменшити тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі, що має важливе соціально-економічне значення. Тому розробка та застосування біодеградуємих фіксаторів для остеосинтезу є надзвичайно актуальним завданням.

References

- Zhou C, Wang C, Xu K, Niu Z, Zou S, Zhang D, et al. Hydrogel platform with tunable stiffness based on magnetic nanoparticles cross-linked GelMA for cartilage regeneration and its intrinsic biomechanism. *Bioact Mater.* 2022; 30(5):615-628. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.07.013
- Богуслаєв ВО, Біліков СБ, Колесник ЮМ, Цивірко ЕІ, Чорний ВМ, Головаха МЛ, Яцун ЄВ. Сплави на основі магнію для імплантатів при остеосинтезі. Запоріжжя: АТ «МоторСіч». (2020)
Bohuslaiev VO, Bielikov SB, Kolesnyk YuM, Tsyvirko EI, Chornyi VM, Holovakha ML, Yatsun YeV. Splavy na osnovi mahniiu dlia implantativ pry osteosyntezi. Zaporizhzhia: AT «MotorSich». (2020). [in Ukrainian]
- Shan Z, Xie X, Wu X, Zhuang S, Zhang C. Development of degradable magnesium-based metal implants and their function in promoting bone metabolism (A review). *J Orthop Translat.* 2022;(8)36:184-193. doi:10.1016/j.jot.2022.09.013
- Wang X., Tang M. Bioceramic materials with ion-mediated multifunctionality for wound healing. *Smart Medicine.* 2022;1(1):20220032. <https://doi.org/10.1002/SMMD.20220032>
- Чорний ВМ, Головаха МЛ, Яцун ЄВ. Клінічний приклад використання біорезорбційного малеолярного гвинта для остеосинтезу внутрішньої кісточки. Запоріжський медичний журнал. 2020;1122(5):727-731. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5xxxxx>.
Chornyi VM, Holovakha ML, Yatsun YeV. Clinical example of using a bioresorbable malleolar screw for osteosynthesis of the medial malleolus. *Zaporozhye Medical Journal.* 2020;1122(5):727-731. [in Ukrainian]
- Hang Y, Xu J, Ruan YC, Yu MK, O'Laughlin M, Wise H, et al. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats. *Nat Med.* 2016;22(10):1160-1169. doi: 10.1038/nm.4162
- Amukarimi S, Mozafari M. Biodegradable magnesium-based biomaterials: An overview of challenges and opportunities. *MedComm.* 2021;8(3):123-144. doi: 10.1002/mco2.59
- Lu Y, Deshmukh S, Jones I, Chiu YL. Biodegradable magnesium alloys for orthopaedic applications. *Biomater Transl.* 2021;28(3):214-235. doi: 10.12336/biomater-transl.2021.03.005
- Zhu WY, Guo J, Yang WF, Tao ZY, Lan X, Wang L, Xu J, Qin L, Su YX. Biodegradable magnesium implant enhances angiogenesis and alleviates medication-related osteonecrosis of the jaw in rats. *J Orthop Translat.* 2022;33:153-161. doi:10.1016/j.jot.2022.03.004.
- Kamrani S, Fleck C. Biodegradable magnesium alloys as temporary orthopaedic implants: a review. *Biometals.* 2019;32(2):185-193. doi: 10.1007/s10534-019-00170-y
- Gonzalez J, Hou RQ, Nidadavolu EPS, Willumeit-Römer R, Feyerabend F. Magnesium degradation under physiological conditions - Best practice. *Bioact Mater.* 2018;14(2):174-185. doi: 10.1016/j.bioactmat.2018.01.003
- Grünwald TA, Rennhofer H, Hesse B, Burghammer M, Stanzl-Tschegg SE, Cotte M, et al. Magnesium from bioresorbable implants: Distribution and impact on the nano- and mineral structure of bone. *Biomaterials.* 2016;76:250-60. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.054
- Razzaque MS. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients.* 2018;10(12):1863. doi: 10.3390/nu10121863
- Guo JD, Li L, Shi YM, Wang HD, Hou SX. Hydrogen water consumption prevents osteopenia in ovariectomized rats. *Br J Pharmacol.* 2013;168(6):1412-20. doi: 10.1111/bph.12036.
- Belluci MM, de Molon RS, Rossa CJr, Tetradis S, Giro G, Cerri PS, et al. Severe magnesium deficiency compromises systemic bone mineral density and aggravates inflammatory bone resorption. *J Nutr Biochem.* 2020;77:108301. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108301
- Zhai Z, Qu X, Li H, Yang K, Wan P, Tan L, et al. The effect of metallic magnesium degradation products on osteoclast-induced osteolysis and attenuation of NF- κ B and NFATc1 signaling. *Biomaterials.* 2014;35(4):299-310. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.04.044
- Xie H, Cui Z, Wang L, Xia Z, Hu Y, Xian L, et al. PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis. *Nat Med.* 2014;20(11):127-128. doi: 10.1038/nm.3668
- 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;10(6):283-342. doi: 10.1016/j.actbio.2014.02.002
- Chen ZT, Klein T, Murray RZ, Crawford R, Chang J, Wu CT, et al. Osteoimmunomodulation for the development of advanced bone biomaterials. *Mater Today.* 2016;19(6):304-321. doi: 10.1016/j.mattod.2015.11.004.
- Wang M, Yu Y, Dai K, Ma Z, Liu Y, Wang J, et al. Improved osteogenesis and angiogenesis of magnesium-doped calcium phosphate cement via macrophage immunomodulation. *Biomater Sci.* 2016;4(11):1574-1583. doi: 10.1039/c6bm00290k
- Moon S, Hong J, Go S, Kim BS. Immunomodulation for Tissue Repair and Regeneration. *Tissue Eng Regen Med.* 2023;20(3):389-409. doi: 10.1007/s13770-023-00525-0.
- Li B, Cao H, Zhao Y, Cheng M, Qin H, Cheng T, et al. In vitro and in vivo responses of macrophages to magnesium-doped titanium. *Sci Rep.* 2021;11(1):59-89. doi: 10.1038/s41598-021-88664-z
- Ibako P, Nowacki W, Castiglioni S, Mazur A, Maier JA. Extracellular magnesium and calcium blockers modulate macrophage activity. *Magnes Res.* 2016;29(1):11-21. doi: 10.1684/mrh.2016.0398
- Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(4):42-65. doi: 10.3390/ijerph7041342
- Yuan T, Wang H, Wang Y, Dong S, Ge J, Li Z, et al. Inhibition of insulin degrading enzyme suppresses osteoclast hyper-

- activity via enhancing Nrf2-dependent antioxidant response in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Mol Med*. 2024;30:111. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00880-1>
26. Fung EB, Kwiatkowski JL, Huang JN, Gildengorin G, King JC, Vichinsky EP. Zinc supplementation improves bone density in patients with thalassemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(4):960-71. doi: 10.3945/ajcn.112.049221.
 27. Li C, Guo C, Fitzpatrick V, Ibrahim A, Zwierstra MJ, Hanna P, et al. Design of biodegradable, implantable devices towards clinical translation. *Nat Rev Mater*. 2020;5(1):61-81. doi: 10.1038/s41578-019-0150-z.
 28. Bao G, Wang K, Yang L, He J, He B, Xu X, et al. Feasibility evaluation of a Zn-Cu alloy for intrauterine devices: In vitro and in vivo studies. *Acta Biomater*. 2022;142:374-387. doi: 10.1016/j.actbio.2022.01.053.
 29. Wen X, Wang J, Pei X, Zhang X. Zinc-based biomaterials for bone repair and regeneration: mechanism and applications. *J Mater Chem B*. 2023;11(48):11405-11425. doi: 10.1039/d3tb01874a
 30. Bosch-Ru   E, Díez-Tercero L, Buitrago JO, Castro E, Pérez RA. Angiogenic and immunomodulation role of ions for initial stages of bone tissue regeneration. *Acta Biomater*. 2023;166:14-41. doi: 10.1016/j.actbio.2023.06.001
 31. Su Y, Cappock M, Dobres S, Kucine AJ, Waltzer WC, Zhu D. Supplemental mineral ions for bone regeneration and osteoporosis treatment. *Eng Regen*. 2023;4(2):170-182. doi: 10.1016/j.engreg.2023.02.003.
 32. Gao C, Peng S, Feng P, Shuai C. Bone biomaterials and interactions with stem cells. *Bone Res*. 2017;5:17059. doi: 10.1038/boneres.2017.59
 33. Gao X, Xue Y, Zhu Z, Chen J, Liu Y, Cheng X, et al. Nanoscale Zeolitic Imidazolate Framework-8 Activator of Canonical MAPK Signaling for Bone Repair. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020;13(1):97-111. doi: 10.1021/acsami.0c15945
 34. Park KH, Choi Y, Yoon DS, Lee KM, Kim D, Lee JW. Zinc Promotes Osteoblast Differentiation in Human Mesenchymal Stem Cells Via Activation of the cAMP-PKA-CREB Signaling Pathway. *Stem Cells Dev*. 2018;27(16):1125-1135. doi: 10.1089/scd.2018.0023
 35. Wang S, Li R, Xia D, Zhao X, Zhu Y, Gu R, et al. The impact of Zn-doped synthetic polymer materials on bone regeneration: a systematic review. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):123. doi: 10.1186/s13287-021-02195-y
 36. Jamel MM, Jamel MM, Lopez HF. Designing Advanced Biomedical Biodegradable Mg Alloys: A Review. *Metals*. 2022;12(1):85. <https://doi.org/10.3390/met12010085>
 37. Sreenivasamurthy SA, Akhter FF, Akhter A, Su Y, Zhu D. Cellular mechanisms of biodegradable zinc and magnesium materials on promoting angiogenesis. *Biomater Adv*. 2022;139:213023. doi: 10.1016/j.bioadv.2022.213023
 38. Su N, Villicana C, Yang F. Immunomodulatory strategies for bone regeneration: A review from the perspective of disease types. *Biomaterials*. 2022;28(6):121604. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121604
 39. Meng G, Wu X, Yao R, He J, Yao W, Wu F. Effect of zinc substitution in hydroxyapatite coating on osteoblast and osteoclast differentiation under osteoblast/osteoclast co-culture. *Regen Biomater*. 2019;6(6):349-359. doi: 10.1093/rb/rbz001
 40. Zhu L, Hua F, Ding W, Ding K, Zhang Y, Xu C. The correlation between the Th17/Treg cell balance and bone health. *Immun Ageing*. 2020;17(30). doi: 10.1186/s12979-020-00202-z
 41. Martin KE, García AJ. Macrophage phenotypes in tissue repair and the foreign body response: Implications for biomaterial-based regenerative medicine strategies. *Acta Biomater*. 2021;10(10):1334-16. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.038.
 42. Adusei KM, Ngo TB, Sadtler K. T lymphocytes as critical mediators in tissue regeneration, fibrosis, and the foreign body response. *Acta Biomater*. 2021;10(10):133:17-33. doi: 10.1016/j.actbio.2021.04.023
 43. Chen B, You Y, Ma A, Song Y, Jiao J, Song L, et al. Zn-Incorporated TiO2 Nanotube Surface Improves Osteogenesis Ability Through Influencing Immunomodulatory Function of Macrophages. *Int J Nanomedicine*. 2020;15(5):2095-2118. doi: 10.2147/IJN.S244349
 44. Liu J, Zhao Y, Zhang Y, Yao X, Hang R. Exosomes derived from macrophages upon Zn ion stimulation promote osteoblast and endothelial cell functions. *J Mater Chem B*. 2021;9(18):3800-3807. doi: 10.1039/d1tb00112d
 45. Nielsen FH, Stoecker BJ. Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone. *J Trace Elem Med Biol*. 2009;23(3):195-203. doi: 10.1016/j.jtemb.2009.03.003.
 46. Dzondo-Gadet M, Mayap-Nzietchueng R, Hess K, Nabet P, Belleville F, Dousset B. Action of boron at the molecular level: effects on transcription and translation in an acellular system. *Biol Trace Elem Res*. 2002;85(1):23-33. doi:10.1385/BTER:85:1:23.
 47. Baghdadi I, Zaazou A, Tarboush BA, Zakhour M,   zcan M, Salameh Z. Physicochemical properties of a bioceramic-based root canal sealer reinforced with multi-walled carbon nanotubes, titanium carbide and boron nitride biomaterials. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2020;110:103892. doi:10.1016/j.jmbmb.2020.103892
 48. Gizer M, K  se S, Karaosmanoglu B, Taskiran EZ, Berkkan A, Timu  in M, et al. The Effect of Boron-Containing Nano-Hydroxyapatite on Bone Cells. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(2):364-376. doi: 10.1007/s12011-019-01710-w.
 49. Boyacioglu O, Orenay-Boyacioglu S, Yildirim H, Korkmaz M. Boron intake, osteocalcin polymorphism and serum level in postmenopausal osteoporosis. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;48:52-56. doi:10.1016/j.jtemb.2018.03.005
 50. Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, Infantino V, Gasparri C, Iannello G, et al. Pivotal role of boron supplementation on bone health: A narrative review. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;62:126577. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126577.
 51. Sch  nemann FH, Gal  rraga-Vinueza ME, Magini R, Fredel M, Silva F, Souza JCM, et al. Zirconia surface modifications for implant dentistry. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;98:1294-1305. doi: 10.1016/j.msec.2019.01.062
 52. Cunha W, Carvalho O, Henriques B, Silva FS,   zcan M, Souza JCM. Surface modification of zirconia dental implants by laser texturing. *Lasers Med Sci*. 2022;37(1):77-93. doi: 10.1007/s10103-021-03475-y
 53. Han K, Sathiyaseelan A, Lu Y, Kim KM, Wang MH. Agar/carboxymethyl cellulose composite film loaded with hydroxyapatite nanoparticles for bone regeneration. *Cellulose*. 2024;31:9319-9334. doi:10.1007/s10570-024-06148-5
 54. Yousuke T. Crushing of grain of cast details from magnesium alloys. *Chiba kogyo kenkyu = Rept Chiba Inst Technol*. 1999;46:349-350.
 55. Huan ZG, Leeflang MA, Zhou J, Fratila-Apachitei LE, Duszczuk J. In vitro degradation behavior and cytocompatibility of Mg-Zn-Zr alloys. *J Mater Sci Mater Med*. 2010 Sep;21(9):2623-35. doi:10.1007/s10856-010-4111-8.
 56. Gouveia PF, Mesquita-Guimarães J, Gal  rraga-Vinueza ME, Souza JCM, Silva FS, Fredel MC, et al. In-vitro mechanical

and biological evaluation of novel zirconia reinforced bio-glass scaffolds for bone repair. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2021;114:104164. doi:10.1016/j.jmbbm.2020.104164

57. Souza JC, Silva JB, Aladim A, Carvalho O, Nascimento RM, Silva FS, et al. Effect of Zirconia and Alumina Fillers on the Microstructure and Mechanical Strength of Dental Glass Ionomer Cements. *Open Dent J.* 2016;10:58-68. doi: 10.2174/1874210601610010058

58. Mesquita-Guimarães J, Detsch R, Souza AC, Henriques B, Silva FS, Boccaccini AR, et al. Cell adhesion evaluation of laser-sintered HAp and 45S5 bioactive glass coatings on micro-textured zirconia surfaces using MC3T3-E1 osteoblast-like cells. *Mater Sci Eng C.* 2020;109:110492. doi:10.1016/j.msec.2019.110492

59. Mandelli F, Traini T, Ghensi P. Customized-3D zirconia

barriers for guided bone regeneration (GBR): clinical and histological findings from a proof-of-concept case series. *J Dent.* 2021;114:103780. doi: 10.1016/j.jdent.2021.103780.

60. Whited BM, Skrtic D, Love BJ, Goldstein AS. Osteoblast response to zirconia-hybridized pyrophosphate-stabilized amorphous calcium phosphate. *J Biomed Mater Res A.* 2006;76(3):596-604. doi: 10.1002/jbm.a.30573

61. An SH, Matsumoto T, Miyajima H, Nakahira A, Kim KH, Imazato S. Porous zirconia/hydroxyapatite scaffolds for bone reconstruction. *Dent Mater.* 2012;12;28:1221-31. doi: 10.1016/j.dental.2012.09.001.

62. Cunha W, Carvalho O, Henriques B, Silva FS, Özcan M, Souza JCM. Surface modification of zirconia dental implants by laser texturing. *Lasers Med Sci.* 2022;37(1):77-93. doi: 10.1007/s10103-021-03475-y

Biological Properties of Magnesium Alloys and Alloying Elements Suitable for the Development of Biodegradable Implants for Osteosynthesis (Literature Review)

Movchan O.S.¹, Koteliukh B.A.¹, Loboda P.I.², Soloviiova T.O.², Teslia S.Iu.², Vterkovskyi M.Ia.²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²E.O. Paton Education and Research Institute of Materials Science and Welding, Kyiv, Ukraine

Background. *In recent years, countries such as Japan, China, the United States, and others have been actively searching for bioresorbable materials for osteosynthesis that do not require removal. According to preliminary data, biodegradable osteosynthesis fixators possess osteoinductive and osteoproliferative properties, positively influencing bone healing at the fracture site. Currently, osteosynthesis involves the use of implants made of steel and titanium alloys. The main disadvantage of such fixators is the need for a secondary surgical procedure to remove them, which extends the patient's disability period. Objective.* *This study aims to analyze and summarize scientific research on the effects of metal ions on bone tissue regeneration, vascularization, and surrounding tissues when using biodegradable materials for osteosynthesis of fractures at the current stage. Materials and Methods.* *Based on data from the scientometric databases Scopus and Web of Science, a systematic approach, along with bibliosemantic and analytical methods, was applied. Results and Discussion.* *Modern tissue engineering is gradually shifting from the use of bioinert materials to the development and implementation of biodegradable materials capable of actively stimulating tissue regeneration. It has been established that metal ions play a key role in the biological processes of the human body. In particular, zinc (Zn), boron (B), and zirconium (Zr) ions have significant potential in stimulating the development and regeneration of bone tissue. They contribute to biochemical reactions involved in bone metabolism, enhance regenerative processes, and positively influence the activity of osteoblasts, osteoclasts, immune system cells, endothelial cells, and fibroblasts. The degradation products of magnesium (Mg)-based implants play an important role in shaping the bone microenvironment, participating in complex interactions between osteoblasts, osteoclasts, endothelial cells, and immune cells. This contributes to effective bone tissue regeneration.*

Keywords: *biodegradable alloys; biodegradable fixators; orthopedic and trauma implants; magnesium; magnesium alloys; literature review.*