

Національна академія медичних наук України
Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора
М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України»

ЧОРНИЙ ВАДИМ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК: 616.71-001.5-089.2-089.843-74:546.46

**ОСТЕОСИНТЕЗ ІМПЛАНТАТАМИ
ЗІ СПЛАВУ НА ОСНОВІ МАГНІЮ**

14.01.21 – травматологія та ортопедія

Автореферат

дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук



Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
ГОЛОВАХА Максим Леонідович
Запорізький державний медичний
університет МОЗ України, завідувач
кафедри травматології та ортопедії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ТЯЖЕЛОВ Олексій Алімович
Державна установа «Інститут патології
хребта та суглобів імені професора
М.І.Ситенка Національної академії
медичних наук України», завідувач
лабораторії біомеханіки

доктор медичних наук, професор
заслужений діяч науки і техніки України
БУР'ЯНОВ Олександр Анатолійович
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України
завідувач кафедри травматології та ортопедії

доктор медичних наук, професор
КАЛАШНІКОВ Андрій Валерійович
Державна установа «Інститут травматології
та ортопедії Національної академії медичних
наук України», завідувач відділу пошкоджень
опорно-рухового апарату та проблем остеосинтезу

Захист відбудеться « 9 » квітня 2021 р. об 11.30 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.607.01 Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України» (61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 80).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України» (61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 80).

Автореферат розісланий « 5 » березня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук



С.С.Бондаренко

Актуальність теми. Лікування переломів кісток є актуальною медичною проблемою, яка має важливу соціальну значимість. Серед несприятливих наслідків травм скелета відзначають неврологічні розлади (1,7 %), незрощення фрагментів кісток (21,3 %), остеомієліт (10,8 %), ампутаційні кукси (10,5 %), несправжні суглоби (8,8 %) тощо (Мюллер М.Є. та ін., 1999). Ускладнення запального характеру після лікування переломів становлять від 3,4 % до 53,1 % (Бойков В.П. и др., 2001). Це обумовлює високу вагу незадовільних результатів лікування і, як наслідок, значний відсоток виходу на інвалідність хворих із травмами скелета.

Якість і швидкість загоєння перелому кістки залежить від ділянки травматичного ушкодження, стабільності фіксації, розмірів міжвідламкової щілини, стану організму й інших факторів (Корж Н.А. и др., 2002).

Стабільність фіксації перелому значною мірою обумовлює позитивний кінцевий результат – зрощення відламків кістки. Остеосинтез – це метод хірургічного лікування переломів, який поєднує в собі різноманітні методики та концепції. Але протягом багатьох років іржостійка сталь, кобальт-хром і титанові сплави були основними матеріалами, які використовували для виготовлення імплантатів (Савич В.В. и др., 2003, Карлов А.В., Шахов В.П., 2001). Застосування металевих імплантатів для остеосинтезу зробило революцію в лікуванні переломів кісток.

Тим не менш, проблеми, пов'язані з металоконструкціями, залишаються: алергія на метал, асептичне запалення та металози. Обмеженням для застосування металевих біоматеріалів є виділення токсичних іонів або частинок металів внаслідок корозії або зношування, які призводять до запального каскаду, що спричинює зниження біосумісності та лізис кісткової тканини (Wang J.Y. et al., 1996; Yanming B. I. et al., 2001; Jacobs J. J. et al., 2003; Niki Y. et al., 2003).

Крім того, модулі пружності цих сплавів не співпадають із показниками кісткової тканини. У результаті ефекту стрес-шилдингу знижується формування новоутвореної кісткової тканини, підсилюється негативне ремоделювання, що призводить до порушення стабільності імплантата (Nagels J., Stokdijk M., Rozing P. M., 2003). Використання фіксаторів із біоінертних металів для остеосинтезу обумовлює виконання повторного хірургічного втручання, спрямованого на видалення імплантата і, найчастіше, не менш травматичного, ніж власне остеосинтез. Це тягне за собою збільшення загальних термінів стаціонарного лікування і тимчасової непрацездатності хворих. У зв'язку з цим постійно продовжується пошук матеріалів, які могли б розсмоктуватися в ділянці імплантації з синхронним заміщенням кістковою тканиною, що не потребувало б видалення фіксувальних пристроїв.

Одним із таких матеріалів є сплави на основі магнію. Магній і продукти його біорезорбції характеризуються високою біосумісністю. Це привернуло увагу дослідників і клініцистів для застосування цих матеріалів в ортопедії та травматології (Wong H.M. et al., 2010; Barfield W.R., 2012; Nassif N., Ghayad I., 2013; Waizy H., Seitz J.M., 2013; Ma J., Thompson M., Zhao N., 2014).

Проте основним обмеженням використання магнію та його деяких сплавів є низька стійкість до корозії. Висока швидкість деградації у фізіологічних умовах може призвести до зниження механічної міцності імплантата в кістковій або інших тканинах, у зв'язку з цим, розроблення сплавів на їх основі з керованою біорезорбцією є перспективним напрямом біоматеріалознавства та медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету МОЗ України («Дослідження впливу сплавів магнію на регенерацію кісткової тканини та розробка пристроїв для остеосинтезу», шифр теми ІН 14.01.21.11, держреєстрація № 0111U0055856. Автор самостійно виконав інформаційно-патентний пошук, обґрунтував лігатурні модифікації магнієвого сплаву МЛ-10 з метою поліпшення його біорезорбційних властивостей, провів вивчення токсичної дії продуктів резорбції, проаналізував результати експериментальних досліджень на тваринах і запропонував імплантати для остеосинтезу переломів. «Розробка нових методів діагностики та лікування хворих з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату», шифр теми ІН 14.01.21/НДР, держреєстрація №0118U004258. Особистий внесок здобувача полягає в розробці методики остеосинтезу кісточок біорезорбційними імплантатами зі сплаву МС-10 та проведенні клінічної апробації).

Мета роботи: дати науково-теоретичне обґрунтування медичному використанню сплавів на основі магнію, розробити нові біорезорбційні імплантати для остеосинтезу та провести їхнє клінічне випробування.

Завдання дослідження:

1. Провести інформаційно-аналітичне дослідження стану проблеми використання сплавів на основі магнію, які мають біорезорбційні властивості, для остеосинтезу в ортопедії і травматології.

2. Дослідити фізико-хімічні властивості сплавів магнію, легованих різними хімічними елементами, встановити динаміку їхньої біорезорбції в експерименті для обґрунтування розроблення імплантатів для остеосинтезу.

3. Визначити особливості метаболічних показників організму експериментальних тварин в умовах імплантації сплаву на основі магнію.

4. Оцінити токсичність продуктів біорезорбції сплаву на основі магнію для організму експериментальних тварин.

5. Дослідити зміни поведінки тварин після імплантації сплавів магнію.

6. Дослідити вплив сплавів магнію на регенерацію стегнової кістки кролів після остеосинтезу її діафізарного перелому.

7. Вивчити бактеріологічні властивості легованих сріблом магнієвих сплавів.

8. Провести клінічну апробацію фіксувальних пристроїв, виготовлених із використанням розробленого сплаву магнію, та підготувати рекомендації щодо можливості їхнього застосування для остеосинтезу.

Об'єкт дослідження – біорезорбційні сплави на основі магнію; вплив сплавів магнію на організм; регенерація кістки в умовах використання для

остеосинтезу імплантатів на основі сплавів магнію.

Предмет дослідження – фізико-хімічні властивості імплантатів на основі сплавів магнію, біорезорбтивні властивості, особливості регенерації кістки, проліферація клітин регенерату, метаболічні показники організму.

Методи дослідження: клінічні – для оцінювання результатів хірургічного лікування пацієнтів із використанням фіксаторів, виготовлених із розробленого магнієвого сплаву; металографічний аналіз (світлова, електронна сканувальна мікроскопія, фрактографічний і фазовий аналіз) – для визначення макро- і мікроструктури досліджуваних сплавів, їхніх структурних складових; механічні – для вивчення міцності, відносного видовження та твердості розроблених сплавів магнію; токсикологічні – для визначення токсичності продуктів біорезорбції сплаву на основі магнію для організму експериментальних тварин; експериментальні дослідження регенерації кістки у тварин – для обґрунтування можливості використання імплантатів зі сплаву на основі магнію для остеосинтезу переломів кісток; морфологічні – для оцінювання структури новоутвореної кісткової тканини за умов використання фіксувальних пристроїв, виготовлених із магнієвого сплаву, та його біодеградації; біохімічні – для вивчення маркерів інтоксикації в організмі щурів після іплантації зразків із розроблених сплавів магнію; бактеріологічні – для оцінювання впливу легованих сріблом магнієвих сплавів на культури еталонних тест-штамів *S.aureus*, *E.coli* та *P.aeruginosa*, клінічних штамів родини Enterobacteriaceae, неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *A.baumannii* і *P.aeruginosa*, стафілококів та ентерококів, статистичні – для визначення значущості відмінностей, встановлення взаємозв'язку між певними ознаками.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше отримані експериментальні показники динаміки резорбції сплавів на основі магнію МЛ-5, МЛ-10 у фізіологічних розчинах і встановлено, що в строки 3 міс. зразки МЛ-5 втрачають 43,5 % своєї міцності, а МЛ-10 – 46,8 %.

За результатами дослідження виконано технологічну розробку нового, модифікованого сріблом сплаву магнію МС-10 (ТУ У 24.4-14307794-270:2018), який має триваліший період резорбції (на 18,3 %) від МЛ-10.

Уперше за результатами морфологічного дослідження встановлено, що продукти біодеградації імплантатів із модифікованого сплаву на основі магнію МС-10 не впливають на регенерацію кісткової тканини лабораторних кролів.

На підставі біохімічних досліджень визначено, що продукти біорезорбції розробленого сплаву МС-10 не впливають на організм лабораторних щурів (не встановлено ознак інтоксикації), та не призводять до зміни поведінки, тобто не мають нейротоксичного ефекту.

Уперше вивчено бактерицидний вплив продуктів біорезорбції розробленого сплаву МС-10 на культури еталонних тест-штамів *S.aureus*, *E.coli* та *P.aeruginosa*, клінічних штамів родини Enterobacteriaceae, неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *A.baumannii* і *P.aeruginosa*, стафілококів та ентерококів.

У результаті клінічної апробації доведено, що використання малеолярного гвинта з розробленого сплаву на основі магнію МС-10 не впливає

на термін зрощення переломів медіальної кісточки та не викликає ускладнень ранового процесу.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі результатів експериментів розроблено пристрої для остеосинтезу: малеолярні, інтерферентні й анкерні гвинти. Усі пристрої отримали сертифікат на виробництво. Розроблено інструментарій для виконання остеосинтезу імплантатами зі сплаву МС-10. Уточнені показання до використання конструкцій у клініках. Клінічна апробація конструкцій, виготовлених із розробленого сплаву на основі магнію (МС-10) виявила високу ефективність в разі переломів кістки за рахунок позитивного впливу на остеорепарацію, відсутності токсикологічних реакцій, високої біосумісності. Перевагою розроблених конструкцій є їхня біорезорбція з синхронним заміщенням кістковою тканиною. Підготовлено пакет документів для отримання рішення про можливість клінічно використання металевих конструкцій для остеосинтезу.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику у відділеннях травматології та ортопедії ТОВ «Клініка Мотор-Січ», КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради.

Особистий внесок здобувача. Наведені в роботі матеріали наукових досліджень є особистим внеском автора в проблему розроблення та використання магнієвих сплавів в ортопедії та травматології. Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук, розроблено дизайн, обґрунтовано мету та завдання дослідження. Йому належить ідея легування сплаву сріблом. Автор брав участь у вивченні бактеріологічних властивостей сплаву МС-10. Дисертант виконав експериментальні дослідження на кролях і взяв участь в аналізі результатів щодо регенерації кістки в умовах імплантації магнієвих сплавів. Ним відібрано пацієнтів і взято участь в їхньому хірургічному лікуванні. Інтерпретація й аналіз результатів експериментально-клінічних досліджень проведені автором.

Фізико-хімічні дослідження та вивчення строків резорбції магнієвих сплавів проведено на базі кафедри ливарного виробництва Запорізького національного технічного університету за консультативної допомоги професора кафедри д. т. н. Шаломєєва В.А.

Експериментальні дослідження виконані в Запорізькому державному медичному університеті: токсикологічні – на кафедрі патологічної фізіології за консультативної допомоги професора д. мед. н. Беленічіва І. Ф. та асистента кафедри к. мед. н. Жернова Г. О.; морфологічні щодо вивчення реакції стегнової кістки кролів на введення в інтрамедулярний канал фіксатора, виготовленого з розробленого сплаву магнію МС-10 – на кафедрі патологічної анатомії за консультативної допомоги д. мед. н. професора Тертишного С.І., бактеріологічні – на базі кафедри мікробіології за консультативної допомоги доцента кафедри к. мед. н. Поліщук Н. М. Клінічну апробацію імплантів з біорезорбційного сплаву МС-10 дисертантом проведено на базі кафедри травматології та ортопедії Запорізького державного медичного університету в

Міській лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги. Участь співавторів відображено в спільних публікаціях.

Апробація результатів дослідження. Результати досліджень оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти травматології та ортопедії» (Донецьк, 2012); ESSKA Congress (Женева, Швейцарія, 2012); XVI (Харків, 2013) та XVIII (Івано-Франківськ, 2019) з'їздах ортопедів-травматологів України; II Українському науковому симпозиумі біомеханіки опорно-рухової системи «Актуальні питання сучасної ортопедії та травматології» (Дніпропетровськ, 2015), науково-практичній конференції «Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування» (Запоріжжя, 2016), третьому з'їзді ГО «Всеукраїнська асоціація травматології та остеосинтезу» (Київ, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 32 наукові праці, із них 20 статей у наукових фахових виданнях, 5 патентів України, 1 науково-методичне видання, 6 робіт у матеріалах з'їздів і наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 331 сторінці друкованого тексту. Робота складається з анотації, вступу, аналізу стану проблеми за даними літератури, розділу «Матеріал і методи», результатів експериментальних та клінічних досліджень, висновків, списку використаної літератури та додатків. Робота ілюстрована 52 таблицями та 78 рисунками. Список літератури складається зі 275 джерел, із них 109 – кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження

Дослідження хімічних і біомеханічних властивостей сплавів магнію для імплантатів в остеосинтезі

Магній — легкий ($\rho = 1,74 \text{ г/см}^3$) і достатньо крихкий метал, має гранецентровану кубічну кристалічну ґратку, його атомний радіус 0,160 нм, іонний радіус 0,104 нм, $t_{\text{пл.}} = 650 \text{ }^\circ\text{C}$, $t_{\text{кип.}} = 1090 \text{ }^\circ\text{C}$. Механічні властивості чистого магнію невисокі (границя міцності при розтягненні 60 МН/м²; границя текучості 38 МН/м²; відносне видовження 50 %; твердість за Бринелем 200...300 МН/м²), через це в якості конструкційного матеріалу він майже не використовується. У машинобудуванні широко застосовують ливарні сплави на основі магнію, які містять алюміній, цинк, марганець, цирконій, неодим та інші легувальні елементи.

За своїм хімічним складом ливарні магнієві сплави можуть бути віднесені до трьох основних груп (табл. 1):

- сплави системи Mg-Al-Zn: МЛ4, МЛ5, МЛ6;
- сплави системи Mg-Zn-Zr: МЛ8, МЛ11, МЛ15;
- сплави системи Mg-Zr-Nd: МЛ9, МЛ10, МЛ19.

Для досліджень були взяті базові промислові сплави МЛ5 і МЛ10 (ГОСТ 2856-79, табл. 2) виробництва АТ «МОТОР СІЧ», які виплавляли в тигельній індукційній печі ИПМ-500 номінальною місткістю 0,5т потужністю 140 кВт і

продуктивністю 230 кг/год, а також у газовій роздавальній печі номінальною місткістю 150 кг.

Таблиця 1

Хімічний склад промислових магнієвих сплавів

Група сплавів	Хімічний склад, мас. % *)				
	Al	Zn	Mn	Zr	Nd
Mg-Al-Zn	2,5...10,2	0,2...3,5	0,1...0,5	--	--
Mg-Zn-Zr	--	0,2...5,0	--	0,4...1,1	--
Mg-Zr-Nd	--	--	--	0,4...1,0	1,6...2,8

Примітка. Магній – решта.

Таблиця 2

Хімічний склад сплавів МЛ5 і МЛ10

Марка сплаву	Хімічний склад, мас. %					
	Al	Mn	Zn	Zr	Nd	Mg
МЛ5	7,5...7,9	0,15...0,5	0,2...0,8	--	--	основа
МЛ10	--	--	0,1...0,7	0,4...1,0	2,2...2,8	основа

Дослідження металу проводили після термічної обробки за режимом: нагрів – до $(415 \pm 5)^\circ\text{C}$ для МЛ5 і $(540 \pm 5)^\circ\text{C}$ для МЛ10, витримка 15 год, охолодження на повітрі та старіння за температури $(200 \pm 5)^\circ\text{C}$, витримка 8 год, охолодження на повітрі.

Механічні властивості зразків; з магнієвих сплавів визначали на розривній машині INSTRUN 2801 відповідно до ГОСТ 1497-84 і ГОСТ 2856–79. Границю міцності (σ_b) і відносне видовження (δ) вивчали як на стандартних зразках із магнієвих сплавів, так і на зразках після їхньої витримки у венофундині впродовж 1, 2, 3 і 6 міс. за температури $(36 \pm 1,0)^\circ\text{C}$, стабільність якої забезпечувалася ультратермостатом УТ-15. Зразки перед розміщенням у заміниках крові (венофундин, гелофузин) знежирювали етиловим спиртом. Через задану кількість часу зразки виймали з розчину, з їхньої поверхні видаляли продукти корозії хромовим ангідридом, в якому зразки витримували за температури $18\text{--}25^\circ\text{C}$ протягом 3 хв. Після видалення продуктів корозії зразки промивали в проточній і дистильованій воді, висушували і проводили механічні випробування.

Мікротвердість структурних складових сплавів вивчали мікротвердомером фірми «Buehler» і LM–700АТ при навантаженні 0,1 Н згідно ГОСТ 9450-76.

Експериментальне дослідження на тваринах. Проведено біохімічне

дослідження метаболічних показників дослідних тварин та оцінено зміни їхньої поведінки після імплантації сплавів магнію. Для цього в роботі використано білих безпородних щурів самців масою 220–270 г ($n = 20$). Тваринам дослідної групи ($n = 14$) у м'язовий масив стегна встановлювали імплантат із модифікованого магнієвого сплаву.

Дослідження змін поведінки тварин після імплантації сплавів магнію, оцінка загально токсичної дії імплантатів. Спостереження за щурами, яким введено імплантат із модифікованого магнієвого сплаву, тривало 6 міс. Для виявлення можливих ознак інтоксикації тварин двічі на місяць зважували, стежили за їхньою руховою і дослідною активністю. Також постійно спостерігали за характером вживання ними води та їжі, станом шкірного покриву і слизових оболонок.

Для вивчення поведінкових реакцій в аспекті токсикології виконували тест «відкрите поле», що полягає в дослідженні рухового компонента орієнтовної реакції й емоційної реактивності тварин, які перенесли операцію з імплантації магнієвих зразків. Тест дозволяє оцінити вираженість і динаміку окремих поведінкових елементів, рівень емоційно-поведінкової реактивності тварини («седацію-ажитацію»), звикання, симптоми неврологічного дефіциту, локомоторну стереотипію, рухову активність, дослідну активність та емоційний стан.

Біохімічне дослідження метаболічних показників дослідних тварин для визначення токсичної дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву. Для виявлення порушень сечовидільної системи аналізували сечу тварин на вміст білка та нітритів. Для встановлення факту, чи не є продукти біодеградації магнієвого сплаву причиною виникнення ендогенної інтоксикації, у плазмі крові щурів оцінювали показники: ступінь окислювального ушкодження білків, вміст молекул середньої маси (МСМ), а також нуклеїнових кислот (НК).

В основі визначення ступеня окислювального ушкодження білків (окисної модифікації білків) лежить реакція взаємодії окислених амінокислотних залишків із 2,4-динітрофенілгідразином із утворенням альдегідфенілгідразонів (АФГ), що мають максимум поглинання за 270 нм, і кетонфенілгідразонів (КФГ) — максимум поглинання за 363 нм. Результати виражали в умовних одиницях оптичної щільності в перерахунку на загальний білок з урахуванням коефіцієнта розведення. Загальний білок визначали стандартним біохімічним методом, використовуючи біуретовий реактив.

В основі методу спектрофотометрії визначення сумарного вмісту нуклеїнових кислот, розробленого А.С. Спіріним, лежить екстракція їх із біологічного матеріалу гарячою хлорною кислотою з подальшим визначенням поглинання екстрактів в ультрафіолетовій області спектра за 270 і 290 нм.

Метод визначення МСМ ґрунтується на осадженні білків із досліджуваної рідини 10 % розчином трихлороцтової кислоти з подальшим центрифугуванням і визначенням абсорбції світла супернатантом у 10 разів розведеним дистильованою водою. Завдяки наявності в структурі МСМ пептидних зв'язків і циклічних амінокислот, вміст МСМ може бути встановлений за реєстрацією ефекту поглинання монохроматичного світлового потоку, викликаного ними.

При цьому можливе виділення кількох фракцій МСМ, що виявляються за довжини хвилі 280; 272; 254 нм.

Кількісне визначення стабільних метаболітів оксиду азоту ґрунтується на спектрофотометрії барвника, що утворюється в ході реакції нітрит-іона з компонентами реактиву Грісса (розчин сульфаніlamіду і N-(1-нафтил)-етилендіаміду в 2,5 % оцтовій кислоті) у видимій і ультрафіолетовій частині спектра, оскільки азобарвник, що утворюється, має оптичну щільність, пропорційну концентрації нітрит-іонів.

Морфологічні особливості реакції кісткової тканини в зоні імплантації магнієвих сплавів. Ця частина дослідження виконана на 18 статевозрілих кролях. Моделювали підвертлюгові переломи верхньої третини обох стегнових кісток за допомогою кусачок Лістона. В основній групі проводили інтрамедулярний остеосинтез фіксаторами зі сплаву МЛ-10, легованого сріблом. У контрольній групі тварин остеосинтез виконали стрижнями з іржостійкої сталі 12Х18М10Т. Хірургічні втручання виконані в умовах асептики й антисептики в операційній районній ветеринарній лікарні. Контроль здійснювали за допомогою рентгенографії (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенограма кроля після остеосинтезу імплантатами зі сплаву МЛ-10.

Тварин виводили з експерименту через 4 доби, 2 тижні, 1 і 4 міс. після операції. Виділяли стегнову кістку та розпилювали її через зону перелому разом з імплантатом. Для забору біологічного матеріалу проводили зріз по зоні репарації. Матеріал фіксували в 10 % забуференому формаліні, обробляли відповідно до гістологічних методик. Отримані гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Проліферативну активність клітинних компонентів утвореної в зоні перелому тканини визначали з використанням моноклональних антитіл Мо а-Hu Ki-67 Antigen, Clone SP6 («ДАКО», Данія). Гістологічні зрізи аналізували з використанням мікроскопу Ахіорпан 2 («Carl Zeiss», Німеччина), фотографували цифровим фотоапаратом Olympus C740UZ.

Дослідження бактеріологічних властивостей магнієвих сплавів, легованих сріблом, проводили на базі мікробіологічної лабораторії навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. У роботі використані еталонні тест-штами *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

(*American Type Culture Collection*), отримані в бактеріологічній лабораторії відділу дослідження біологічних факторів ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України». Клінічні штами мікроорганізмів, використані в роботі, отримані під час бактеріологічного дослідження біоматеріалу пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділеннях хірургічного профілю або інтенсивної терапії КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня». Виділення штамів, ідентифікація та вивчення їхньої чутливості до антибіотиків проведено на базі бактеріологічної лабораторії відділення санітарно-епідеміологічного нагляду КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» та бактеріологічної лабораторії відділу дослідження біологічних факторів ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Усі досліджувані штами мікроорганізмів мали типові культуральні та біохімічні ознаки, характеризувались множинною резистентністю до антибіотиків. Вивчення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів проводили згідно з вимогами Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST, 8.0, The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>). Дослідження проводили диско-дифузійним методом із використанням дисків з антибіотиками виробництва Himedia Laboratories Pvt. Limited (Індія).

Для проведення експериментів навішування стружки масою 1 мг попередньо промивали у стерильному фізіологічному розчині (0,85 % NaCl), потім стерилізували у 70 % спирті впродовж 5 хв і промивали в стерильному фізіологічному розчині. Після стерилізації стружку занурювали в ємності зі свіжовиготовленим бульйоном Мюлера-Хінтона рН 7,4 (виробництво HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Індія) з розрахунку 1 мг стружки на 1 мл бульйону. Ємності із зануреною стружкою інкубували в термостаті Wise Cube (WTH-E420) за температури 37 °С упродовж 72 год. Інкубація стружки супроводжувалась утворенням продуктів біодеградації магнієвого сплаву внаслідок електрохімічних реакцій, що відбувались у живильному середовищі. Після інкубації надосадову рідину відбирали та центрифугували за допомогою центрифуги CM-6MT SkyLine (виробник ELMi, Латвія) при 1000 обертах упродовж 5 хв. Отримана над осадова рідина (екстракт) характеризувалася прозорістю та підвищеним рН середовища до 9,64.

Характеристика клінічного матеріалу

Після проведення механічних, морфологічних і токсикологічних досліджень було запропоновано сплав МС-10 (2.2... 2.8% Nd; 0.4... 0,8%; 0,1... 0,7% з), легований сріблом (ТУ У 24.4-14307794-270:2018), сертифікований для використання в медицині.

Виконання роботи схвалено комісією з біоетики Запорізького державного медичного університету. Під час роботи виконано остеосинтез медіальної кісточки біорезорбованим імплантатом із модифікованого магнієвого сплаву МС-10 і проаналізовано клінічний перебіг раннього і пізнього післяопераційних

періодів, реакцію м'яких тканин, рентгенологічну динаміку консолідації перелому та відновлення функції кінцівки.

В якості імплантата обрали малеолярний гвинт діаметром 3,5 мм із коротким різьбленням (рис. 2), виготовлений із модифікованого промислового магнієвого сплаву МС-10 на виробничій базі АТ «Мотор Січ». Гвинт має різьблення на дві третини дистальної частини, голівку конічної форми з різницею в діаметрі з опорою не більш ніж 1 мм. Різьблення на двох третинах дистальної частини дає змогу здійснити компресію фрагментів кістки. Запропоновані розміри голівки гвинта та його конічна форма дозволяють імпресуватися в кісткову тканину майже повністю, що зменшує контакт гвинта з м'якими тканинами. Це уповільнює період резорбції голівки гвинта (пат. 83676 Україна).



Рис. 2. Малеолярні гвинти, виготовлені зі сплаву МС-10, зовнішній вигляд.

Проведено аналіз результатів лікування 15 пацієнтів із переломами внутрішньої кісточки. У групі було 12 чоловіків і 3 жінки, середній вік становив 50,7 року. Із них 3 пацієнти мали ізольований перелом медіальної кісточки, у 12 була зламана також і латеральна кісточка, із них у 8 виявлено ушкодження міжгомількового синдесмозу. Цим хворим проведено остеосинтез екстремедулярною пластиною зовнішньої кісточки з фіксацією міжгомількового синдесмозу блокувальним гвинтом за загально відомою методикою. Після відкритої репозиції та тимчасової фіксації внутрішньої кісточки спицями Кіршнера виконували остеосинтез малеолярним гвинтом діаметром 3,5 мм із неповним різьбленням, виготовленим із модифікованого магнієвого сплаву МС-10. Для застосування гвинта зі сплаву МС-10 обов'язковим є нарізка різьблення метчиком.

В якості групи порівняння обрано 15 пацієнтів, які проходили лікування в ті самі строки. Із них у 2 виконано остеосинтез внутрішньої кісточки, 13 — зовнішньої кісточки пластиною та внутрішньої кісточки малеолярним титановим гвинтом. Розподіл пацієнтів за статтю, віком, терміном після травми та нозологічними формами наведено в табл. 3–5.

Усім хворим виконано рентгенологічний контроль на операційному столі, на 14-ту добу після операції та через 8, 16 і 25 тижнів після неї. КТ надп'яtkового суглоба виконано на 5-му тижні після операції.

Таблиця 3

Розподіл пацієнтів за статтю та віком

Група пацієнтів	Стать		Вік (роки)			Усього пацієнтів
	чоловіча	жіноча	18-44	45-59	60-74	
Дослідження	12	3	5	8	2	15
Порівняння	11	4	5	9	3	15
Значущість різниці	$p > 0,05^*$		$p > 0,05^{**}$			

Примітка. * – критерій χ^2 -квадрат, ** – t-тест для незалежних вибірок.

Таблиця 4

Розподіл пацієнтів за строком після травми

Група пацієнтів	1 доба	1 тиждень	2 тижні	3 тижні	Усього пацієнтів
Дослідження	5	6	3	1	15
Порівняння	4	6	5		15
Значущість різниці	$p > 0,05^*$				

Примітка. * – t-тест для незалежних вибірок.

Таблиця 5

Розподіл пацієнтів за типом перелому (АО)

Група пацієнтів	44A2	44B2	44B3	44C2	44C3	Всього пацієнтів
Дослідження	1	8	4	1	1	15
Порівняння	2	4	6	2	1	15
Значущість різниці	$p > 0,05^*$					

Примітка. * – t-тест для незалежних вибірок

Усім пацієнтам робили загальний аналіз крові, сечі, коагулограму, вимірювали АЛТ, АСТ, креатинін і сечовину на момент госпіталізації, 12-ту добу після операції і ще три рази з проміжком у 8 тижнів.

У першу добу після операції хворим призначали еластичне бинтування кінцівки й 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 хв до операції та потім протягом 72 год. Профілактика тромбоемболічних ускладнень: еноксапарін 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 і супутніх захворювань.

Результати експериментальних досліджень

Вплив зміненого хімічного складу на структуру і властивості магнієвих сплавів. Після випробування зразків із досліджуваних сплавів,

витриманих у гелофузині після 1, 2, 3 і 6 міс., встановлено зниження їхніх механічних властивостей зі збільшенням часу витримки. При цьому лише сплави, які вміщували 0,05...0,1 % срібла, цинку, неодиму та цирконію, після тримісячної витримки в гелофузині мали механічні властивості, що відповідали матеріалу кістки та задовольняли обраним критеріям.

Оскільки спочатку сплав МЛ-10 мав вищі показники міцності в порівнянні зі сплавом МЛ-5, а також містив цинк, неодим і цирконій, провели плавку сплаву МЛ-10 із вмістом срібла 0,05...0,1 %. Встановлено, що цей сплав як до, так і після витримки в гелофузині мав вищий рівень механічних властивостей порівняно зі сплавом МЛ-5 із сріблом. Таким чином, як остаточний був обраний сплав МЛ-10 із вмістом срібла 0,05...0,1 % і рекомендований для подальших медикобіологічних досліджень.

Особливості поведінки дослідних тварин після імплантації зразків із магнієвих сплавів. Реєстрація динаміки ваги прооперованих тварин показала, що протягом перших двох тижнів після імплантації в дослідній групі вивчений показник зменшився на 7 %, що, імовірно, пов'язано з операційною травмою та болем у місці втручання, а не викликане токсичним впливом продуктів біодеградації імплантатів.

Про відсутність ознак токсичного впливу на сечовидільну систему продуктів біодеградації імплантатів із магнієвого сплаву свідчить той факт, що в сечі тварин, зібраної за допомогою метаболічної камери, виявлено лише сліди білка (рис. 3).

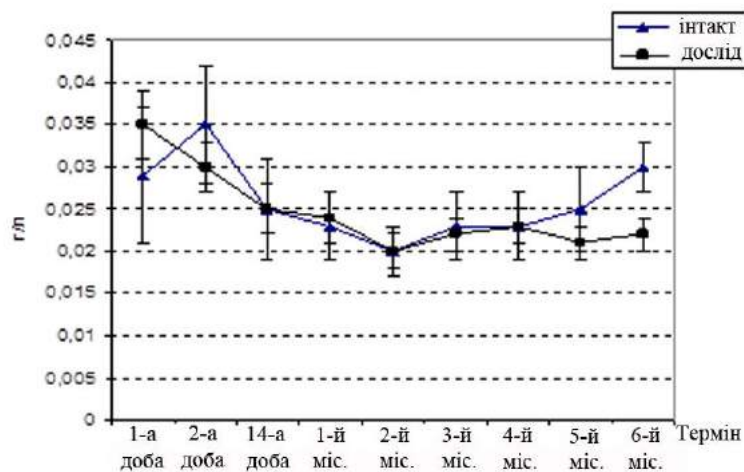


Рис. 3. Кількість загального білка в добовій сечі щурів.

Вивчення вмісту нітритів (стабільних метаболітів оксиду азоту) показало відсутність достовірних відмінностей між тваринами інтактною та дослідною груп у 1-й день експерименту, а також на 4, 5 і 6-у місяцях після хірургічного втручання. Найбільш значуще зростання показника визначено на 2 і 14-у добу експерименту, а також через місяць після операції, перевищуючи відповідні показники групи інтакту на 63; 52; 61 %. Таку тенденцію можна вважати сприятливим прогнозом за умови відсутності ознак оксидативного стресу, оскільки оксид азоту на сьогодні вважають одним з основних вазодилітаторів, що сприяє поліпшенню трофіки тканин і органів.

Подальші спостереження за вираженістю і динамікою окремих поведінкових елементів показали поступове збільшення всіх видів рухової та дослідницької активності у щурів із магнієвими імплантатами. Починаючи з другого місяця після операції практично за всіма досліджуваними критеріями активності не було достовірних відмінностей між дослідною та інтактною групами. У дослідній групі визначено збільшення горизонтальної рухової активності щурів на 3 та 4-му місяцях експерименту (у 1,2 та 1,3 разу відповідно, $p < 0,05$) порівняно з групою інтакту. У 1,4 разу підвищилася активність обстеження отворів у групі оперованих тварин на 4-му місяці експерименту порівняно з інтактом. Відсутність нейротоксичності продуктів біодеградації імплантатів підтверджено загальним неврологічним статусом тварин — високим рівнем емоційно-поведінкової реактивності, відсутністю симптомів неврологічного дефіциту, високою руховою та дослідною активністю, локомоторною стереотипією й емоційним станом.

Показники метаболізму у дослідних тварин з імплантатами із сплавів магнію. У результаті проведених досліджень виявлено достовірне (по відношенню до групи інтакту) підвищення вмісту всіх фракцій середньомолекулярних пептидів у плазмі білих щурів, яким у м'язевий масив стегна імплантували зразки з модифікованого магнієвого сплаву МЛ-10. Зокрема, фракція пептидів із максимумом поглинання при 254 нм у дослідній групі збільшилася в 1,19 разу, 272 нм — в 1,3 разу, 280 нм — в 1,27 разу. Таке підвищення може свідчити про реактивний стан імунної системи тварин із магнієвими імплантатами, що супроводжується незначним викидом біологічно активних субстанцій у кровотік імунокомпетентними клітинами. У разі ендогенної інтоксикації цей показник зазвичай збільшується в десятки разів, чого не спостерігали в нашому експерименті.

Для повнішої оцінки про- і антиоксидантних процесів, які перебігають в організмі тварин на фоні введення імплантата, вивчено ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ) плазми крові. Не визначено суттєвих відмінностей за вмістом у плазмі крові тварин дослідної й інтактної груп таких маркерів оксидативного стресу, як МСМ, рівень нуклеїнових кислот і стабільних метаболітів оксиду азоту. Лише вміст альдегідфенілгідрозону в спонтанній пробі виявився в 1,25 разу підвищеним у щурів із магнієвими імплантатами порівняно з інтактними щурами. Враховуючи усе різноманіття функцій, виконуваних білками в організмі, відсутність посилення їхнього окиснення свідчить про фізіологічний перебіг метаболічних процесів і відсутність ознак ендогенної інтоксикації.

Морфологічні особливості реакції кісткової тканини в зоні імплантації магнієвих сплавів. Під час вивчення макроскопічних препаратів встановлено, що загоєння переломів стегнової кістки у тварин у разі застосування імплантатів зі сплавів магнію істотно не відрізнялося від процесів остеорепарації, яку спостерігали в контрольних тварин (для стабілізації перелому використано інтрамедулярний стрижень з іржостійкої сталі). Консолідація перелому відбулася в однакові терміни та без будь-яких патологічних змін.

Через 2 тижні після операції у кролів обох експериментальних груп поблизу ділянки травматичного ушкодження в інтрамедулярному каналі спостерігали утворення грануляційної тканини різного ступеня зрілості та молодої кісткової (рис. 4, а). Грануляційна тканина складалася з тонких пучків колагенових волокон, між якими дифузно розташовувалися тонкостінні кровоносні капіляри з активною мікроциркуляцією, клітини фібробластичного диферону, малодиференційовані клітини, незначна кількість лімфоцитів і плазмоцитів, макрофаги. Фібробласти мали веретеноподібну форму, містили видовжені гіпохромні ядра з ядерцями, базофільну цитоплазму, що відображує їхню високу функціональну активність, спрямовану на синтез компонентів матриксу. Довга вісь більшості фібробластів, як і напрямок росту кровоносних капілярів, була паралельною довгої осі кістки.

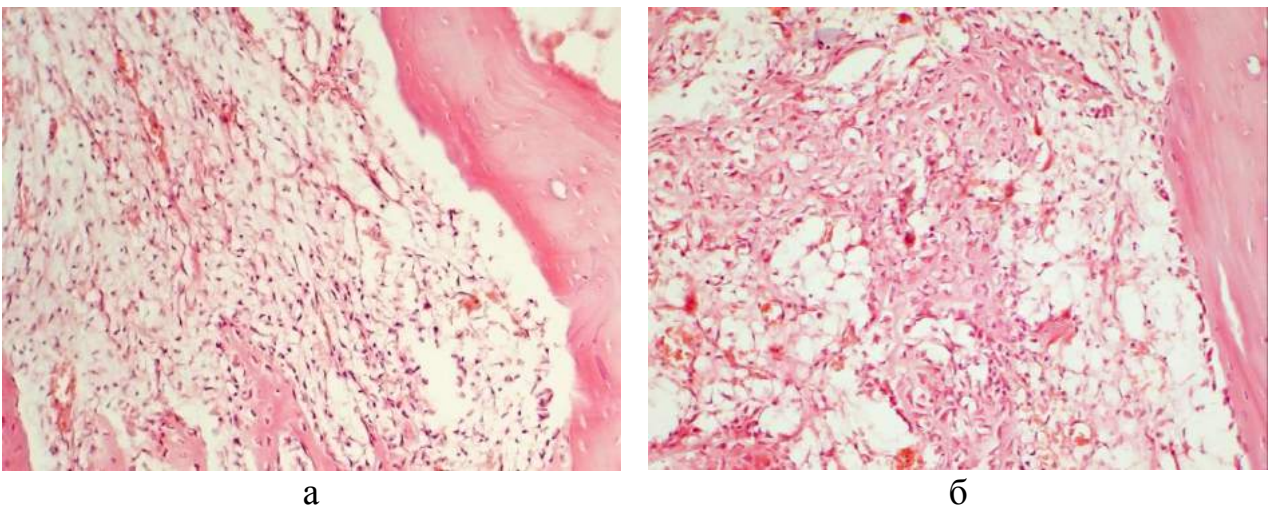


Рис. 4. Фрагмент стегнової кістки кроля. Грануляційна тканина та грубоволокнисті кісткові трабекули в кістковомозковому каналі поблизу з інтрамедулярним стрижнем із іржостійкої сталі (а) та магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом (б). 2 тижні після операції. Гематоксилін і еозин. Зб. 100.

Новоутворена кісткова тканина була представлена сіткою грубоволокнистих кісткових трабекул, які характеризувалися значною густиною остеоцитів великого розміру, котрі не формували лакун. По зовнішній поверхні молодих кісткових трабекул розташовувався шар функціонально активних остеобластів – з великими ексцентричними ядрами та розвиненою базофільною цитоплазмою. Описані гістологічні особливості відображують активний перебіг репаративного остеогенезу.

У тварин, яким імплантовано стрижень із магнієвого сплаву, разом з описаним, відмічено активізацію ендостального остеогенезу – на внутрішній поверхні материнського кортексу виявлено нашарування остеоїду, шар функціонально активних остеобластів (рис. 4, б), що має сприяти скорішому утворенню кісткової тканини та збільшенню міцності фіксації. При цьому в кролів обох дослідних груп материнський кортекс поблизу ділянки перелому містив території без клітин, невеличкі вогнища розшарування матриксу, деструктивні тріщини, що є реакцією на нанесення травми. Як репаративний

прояв спостерігали проліферацію попередників остеогенних клітин в окісті.

У результаті гістоморфометричних досліджень визначено, що відносна площа кісткової тканини, яка утворилася в кістковомозковому каналі стегнової кістки в разі остеосинтезу стрижнем із магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом, становила 23,62 % (21,43; 25,73), а у випадку використання для остеосинтезу стрижня з іржостійкої сталі була статистично значуще меншою у 2,7 разу ($p < 0,001$) – 8,79 % (7,3; 10,05) (табл. 6).

Таблиця 6

Відносна площа кісткової тканини (%), яка утворилася в кістковомозковому каналі стегнової кістки щурів навколо імплантатів у кролів дослідних груп

Імплантат	Термін спостереження		
	2 тижні	1 міс.	4 міс.
Іржостійка сталь 12X18M10T	8,79 ± 2,62	34,55 ± 3,11 $p_2 < 0,001$	78,61 ± 5,69 $p_2 < 0,001$
Магнієвий сплав МЛ-10	23,62 ± 2,52 $p_1 < 0,001$	41,05 ± 3,53 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	87,05 ± 3,83 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$

Примітки: p_1 – порівняння між групами кролів з різними імплантатами для остеосинтезу на однаковий термін спостереження;

p_2 – порівняння з показником попереднього терміну спостереження в групі тварин з однаковим імплантатом.

У термін спостереження *1 місяць* після моделювання перелому й остеосинтезу імплантатами зі сплаву магнію МЛ-10, легованого сріблом, або іржостійкої сталі на гістопрепаратах виявлено ознаки процесу регенерації, яка проявлялася утворенням кісткової тканини у вигляді великопітлястих кісткових трабекул. Щільність остеоцитів на них була високою. Клітини розташовувалися рівномірно, утворювали лакуни. По зовнішній поверхні кісткових трабекул здебільшого розміщувалися функціонально активні остеобласти. Крім того, виявляли трабекули з нерівними краями, резорбційними лакунами, в яких містилися остеокласти, що свідчить про реорганізацію регенерату (рис. 5).

Проліферативну активність клітин, які беруть участь у формуванні кісткової тканини, визначали після імуногістохімічної реакції з маркером до антигену Кі67, асоційованому з фазами клітинного циклу. У структурних компонентах сполучної тканини, кісткового мозку в міжтрабекулярних просторах новоутвореної кісткової тканини визначено посилену експресію Кі-67. Імунопозитивний матеріал становив від 50 до 70 % поля зору, а в окремих випадках до 85 %, що розцінено як високий рівень експресії. Зі збільшенням зрілості тканини кількість імунопозитивних клітин знижувалася.

Під час аналізу контакту кісткової тканини та матеріалу імплантата визначено, що на більшій території периметра штифта з магнієвого сплаву новоутворена кістка безпосередньо розташовувалася на його поверхні,

заповнюючи її нерівності, які сформувалися внаслідок біорезорбції цього матеріалу. У випадку використання іржостійкої сталі на невеличких ділянках кісткова тканина відмежовувалася від стрижня прошарком сполучної або хрящової тканини. В обох випадках у прилеглій до стрижня тканині визначали часточки імплантованого матеріалу.

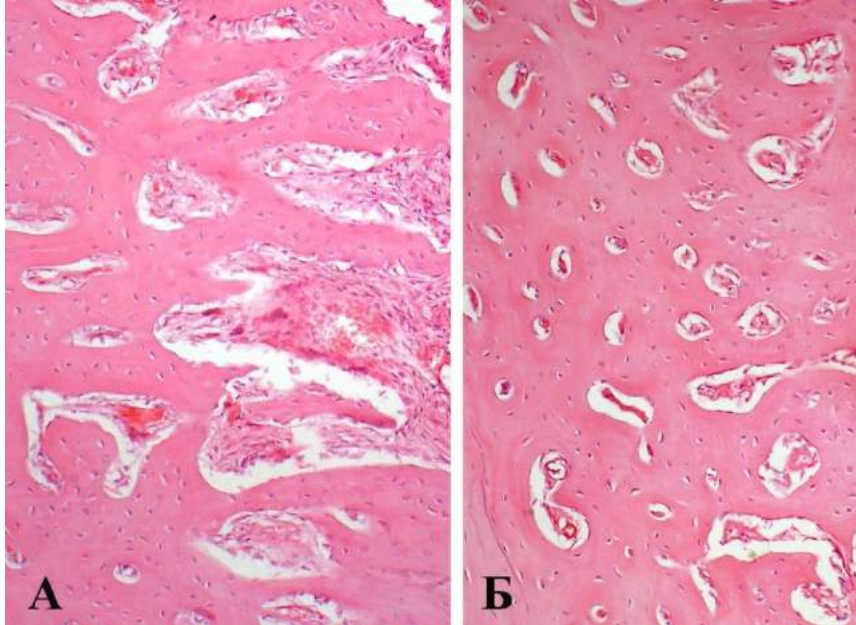


Рис. 5. Фрагмент стегнової кістки кроля поблизу ділянки ушкодження. Кісткові трабекули з високою густиною остеоцитів. Активні остеобласти на зовнішній поверхні. Сполучна тканина, кровonosні капіляри, червоний та жовтий кістковий мозок у міжтрабекулярних просторах. 1 міс. після експериментальної травми: а) імплантат з іржостійкої сталі; б) імплантат з магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом. Гематоксилін і еозин. Зб. 100.

За результатами гістоморфометрії встановлено, що відносна площа новоутвореної кісткової тканини в разі використання стрижнів із магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом, збільшилася порівняно з попереднім терміном дослідження в 1,74 разу ($p < 0,001$), з іржостійкої сталі — в 3,9 разу ($p < 0,001$), проте залишалася меншою (в 1,18 разу, $p < 0,05$) порівняно з групою, де використано магнієвий сплав.

Через 4 міс. після операції у ділянці травми та поблизу неї в кістково-мозковому каналі навколо стрижнів з обох матеріалів виявлено утворення кісткової тканини пластинчастої структури (рис. 6). Це були товсті кісткові трабекули з середньою площею поперечного перетину ($11891,24 \pm 5365,81$) мкм. Наявність остеонних конструкцій в яких свідчить про стадію реорганізації регенерату. У міжтрабекулярних просторах містився червоний та жовтий кістковий мозок. Значно зменшувалися порожнини, заповнені сполучною тканиною.

Вивчення зони контакту кістки з імплантованим стрижнем показало, що кістковий мозок міжтрабекулярних просторів та власне кісткова тканина безпосередньо контактували зі сплавом МЛ-10, легованим сріблом. Хоча

часточки цього матеріалу виявлено поміж клітинами кісткового мозку, ніякої запальної або імунної реакції не спостерігали.

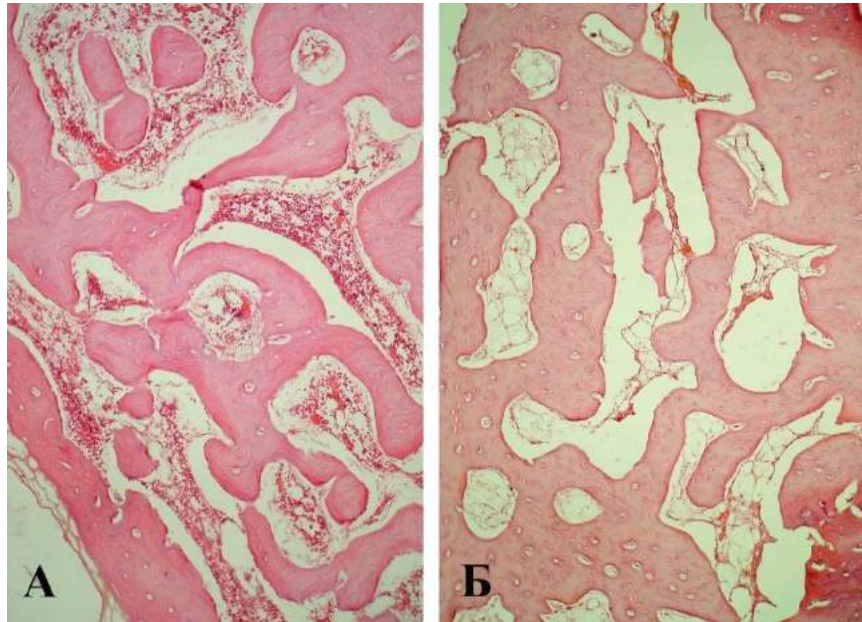


Рис. 6. Кісткові трабекули пластинчастої структури через 4 міс. після перелому: а) імплантат зі сплаву МЛ-10, легованого сріблом; б) імплантат з іржастікої сталі. Гематоксилін і еозин. Зб. 100.

У результаті виконання гістоморфометрії встановлено, що відносна площа новоутвореної кісткової тканини в разі використання стрижнів із магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом, збільшилася порівняно з попереднім терміном дослідження у 2,12 разу ($p < 0,001$), з іржостійкої сталі — у 2,27 разу ($p < 0,001$). Статистично значущих відмінностей за цим показником між групами не встановлено (табл. 6).

Таким чином, у результаті гістологічного дослідження встановлено, що використання магнієвих імплантатів не порушувало в зонах перелому процесів васкуляризації й ангиогенезу та, відповідно пербігу репаративної регенерації кістки. У процесі імуногістохімічного вивчення проліферативної активності клітин, які беруть участь у формуванні кісткової тканини, у зоні репаративного остеогенезу не встановлено її затримки або порушення після остеосинтезу вертлюгових переломів стегнової кістки кролів стрижнями зі сплаву магнію МЛ-10. На підставі гістоморфометричного аналізу визначено, що темпи утворення кісткової тканини навколо імплантатів були вищими в разі використання магнієвого сплаву МЛ-10 порівняно з іржостійкою сталлю: через 14 діб після операції відносна площа новоутвореної кістки була більшою у 2,7 разу ($p < 0,001$), через 1 міс. — в 1,18 разу ($p < 0,05$). Через 4 міс. після імплантацій в обох випадках навколо стрижнів і в зоні перелому сформувалася кісткова тканина пластинчастої структури без статистично значущих відмінностей між групами за показником відносної площі. При цьому кісткова тканина розташовувалася безпосередньо на поверхні магнієвого сплаву. І хоча часточки цього матеріалу містилися поміж клітинами кісткового мозку ані

запальної, ані імунної реакції на них не спостерігали. Зазначене свідчить про високу біосумісність магнієвого сплаву МЛ-10, легованого сріблом, та його значні інтеграційні властивості.

Чутливість до антибактеріальних препаратів клінічних штамів мікроорганізмів. Під час вивчення чутливості 15 штамів *Acinetobacter baumannii* до аміноглікозидів (гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин), карбапенемів (меропенем, іміпенем) і фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин) визначено, що 12 ізолятів (80 %) володіли резистентністю до всіх зазначених препаратів, 1 штам був чутливий лише до іміпенему та нетилміцину, 1 – до тобраміцину, 1 – до іміпенему.

Бактерицидна активність продуктів біодеградації магнієвого сплаву по відношенню до еталонних тест-штамів S.aureus, E.coli та P.aeruginosa. Під час огляду первинних посівів зростання ешерихій та псевдомонад в екстракті протягом 3 діб візуально не визначали, що свідчить про наявність бактериостатичного ефекту екстракту досліджуваного сплаву. Максимальне зростання колоній на щільному середовищі після висіву з даних ємкостей зафіксовано лише після першої доби інкубації. Зростання культур кишкової та синьогнійної паличок на агарі Мюлера-Хінтона спостерігали лише у висівах із пробірок, в які напередодні було додано мікроорганізми у концентрації 10^9 , 10^8 , 10^7 КУО/мл (рис. 7, 8).

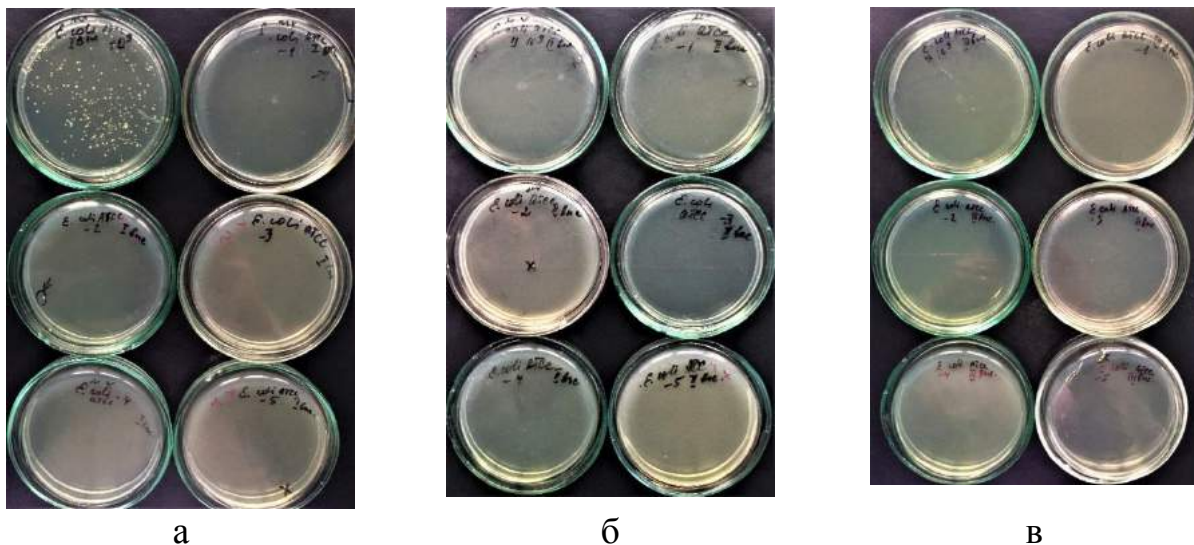


Рис. 7. Колонії *Escherichia coli* ATCC 25922 на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву впродовж 24 год (а), 48 год (б), 72 год (в).

Максимальне зростання колоній на щільному середовищі після висіву з ємностей зафіксовано лише після першої доби інкубації. Зі збільшенням терміну термостатування екстракту з бактеріями кількість останніх значно зменшувалось, що підтверджено зменшенням числа колоній, які виростили на агарі після другого і третього висівів з екстракту. Зокрема, у досліді *E.coli* ATCC 10^9 КУО/мл, кількість колоній на агарі з кожним висівом поступово зменшувалась: з 220 (128-242) після першого висіву до 3 (2-29) – після другого

та 2,5 (2-3) – після третього висіву.

Отримані позитивні результати дослідження з еталонними тест-штамами дозволили нам провести аналогічні дослідження антимікробної активності магнієвого сплаву з використанням клінічних штамів мікроорганізмів, резистентних до різних груп антибіотиків.

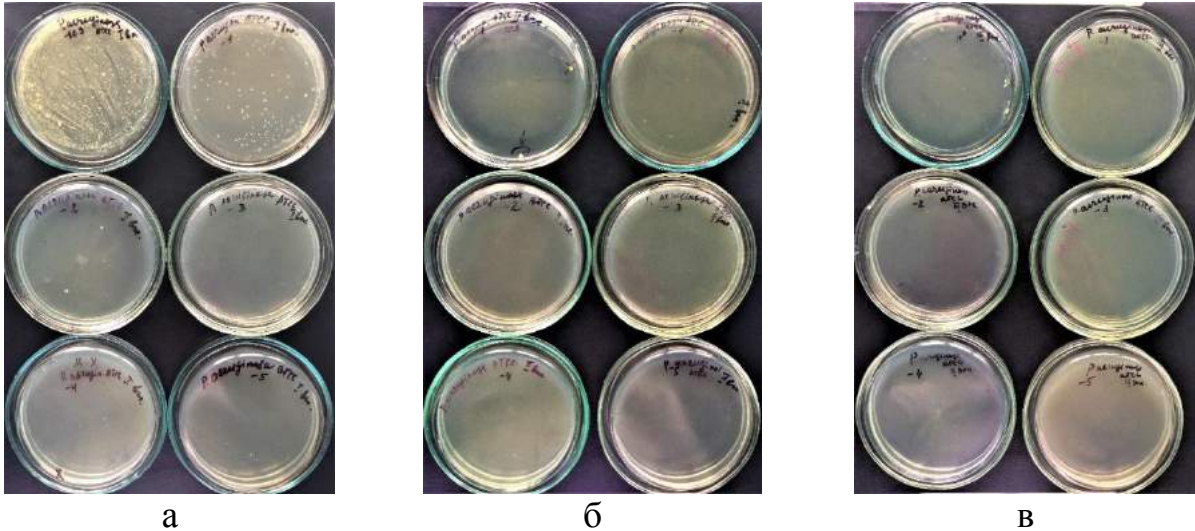


Рис. 8. Колонії *P.aeruginosa* ATCC 27853 на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву впродовж 24 год. (а), 48 год. (б), 72 год. (в).

Бактерицидна активність продуктів біодеградації магнієвого сплаву по відношенню до клінічних штамів родини Enterobacteriaceae. Виявлено, що зростання всіх дослідних культур ентеробактерій в усіх пробірках з екстрактом візуально було відсутнє впродовж 72 год. Це свідчить про наявність бактериостатичного ефекту продуктів біодеградації досліджуваного сплаву по відношенню до клебсієл, ешерихій, протеев та ентеробактерів. Проаналізувавши отримані результати, визначили, що загибель високих концентрацій (10^9 , 10^8 КУО /мл) всіх п'ятнадцяти штамів *K. pneumoniae* відбувалась впродовж 48-78 год. При цьому 5 штамів збудника були особливо чутливими до продуктів біодеградації: знешкодження 10^9 КУО/мл відбувалось впродовж 48 год, що характеризувалось відсутністю росту бактерій на агарі після другого висіву.

Бактерицидна активність продуктів біодеградації магнієвого сплаву по відношенню до неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів A. baumannii та P. aeruginosa. Визначено, що впродовж 72 год інкубації бактерій у термостаті зростання культур *A. baumannii* та *P. aeruginosa* в усіх пробірках не відбувалось. Такий результат свідчить про наявність бактериостатичного ефекту продуктів біодеградації досліджуваного сплаву по відношенню до даних культур мікроорганізмів.

У процесі вивчення бактерицидної активності сплаву щодо штамів *A. baumannii* виявлено, що під час інкубації поступово зменшувався вміст бактерій в екстракті, про свідчило зменшення кількості колоній мікроорганізмів, які виростили на поверхні агару після кожного висіву з пробірок (рис. 9).

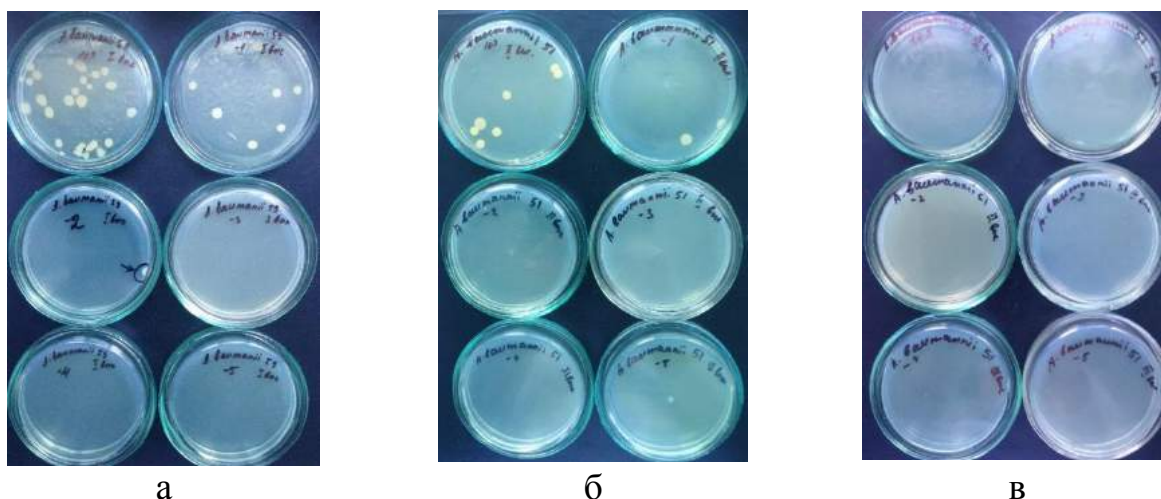


Рис. 9. Колонії *A. baumannii* на агарі Мюлера-Хінтона після інкубації в екстракті магнієвого сплаву впродовж 24 год (а), 48 год (б), 72 год (в).

Найвищою стійкістю до продуктів біодеградації сплаву володіли 4 штами ацинетобактерів, серед яких № 46 був чутливим лише до нетилміцину ті імпенему, №№ 50 і 51, резистентні до аміноглікозидів (гентаміцин, амікацин, тобраміцин, нетилміцин), карбапенемів (меропенем, імпенем) та фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Зростання мікроорганізмів на агарі зафіксовано після висіву з пробірок, які вміщували 10^9 , 10^8 , 10^7 КУО/мл, проте кількість колоній швидко зменшувалась із кожним висівом. Зокрема, максимальна кількість колоній штамів № 46, 50 і 51, що виростала на агарі після першої доби термостатування екстракту з 10^9 КУО/мл, дорівнювала відповідно 76,8 (70-84); 37,2 (28-43) і 93,6 (84-98); після другої – 14,0 (5-22); 9,2 (4-14); 14,8 (14-18), після третьої – 0,4 (0-1) для всіх ізолятів. 10^8 КУО/мл у більшості повторів досліду знешкоджувались протягом 72 год: після перших висівів налічувалось 15,8 (11-18); 7,6 (3-12) і 16,0 (12-21), після других – 1,4 (1-2); 0,6 (0-1) і 1,2 (1-2). Знезараження 10^7 КУО/мл цих штамів відбулось у різних повторях за 24-42 год: загальна кількість колоній була мінімальною – 0,8 (0-1); 0,4 (0-1) і 1,6 (0-1) відповідно.

Характеризуючи швидкість загибелі культур *P. aeruginosa* в екстракті, можна зробити висновок, що час їх виживання в продуктах біодеградації магнієвого сплаву не залежав від чутливості до антибіотиків. Кількість псевдомонад в екстракті сплаву поступово зменшувалась із терміном інкубації, що підтверджено зменшенням кількості колоній, які виростали на агарі Мюлера-Хінтона після кожного висіву.

Визначено, що під час інкубації високих доз *P. aeruginosa* в екстракті, їх вміст упродовж трьох діб поступово знижувався, що підтверджено результатами підрахунків колоній, які виростали на агарі після висівів з екстракту. Зокрема, у дослідах із найвищим мікробним навантаженням у 10^9 КУО/мл *P. aeruginosa*, показник найбільшої кількості колоній різних штамів псевдомонад на агарі коливався від 279 (212-385) до 6,6 (2-11) після першого висіву з екстракту, після другого висіву – значно зменшився – від 17,2 (4-28) до

0,8 (0-2), а після третього висіву зареєстровано лише поодинокі колонії – 0,2 (0-0) – 0.

Чутливість стафілококів та ентерококів до продуктів біодеградації магнієвого сплаву. У процесі вивчення бактерицидної активності екстракту сплаву щодо клінічних штамів стафілококів та ентерококів виявлено, що вони володіли більшою стійкістю до дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10, ніж грамнегативні бактерії. Знешкодження коків відбувалось досить повільно, через їх природну можливість виживати в середовищі з підвищеним показником рН. Незважаючи на це, з часом інкубації концентрація коків в екстракті значно зменшувалась, що підтверджено редукцією кількості колоній, які виростили на агарі Мюлера-Хінтона після кожного висіву з екстракту. Через таку повільну загибель стафілококів та ентерококів в екстракті час спостереження був збільшений до 120 год, а кількість висівів – до п'яти. Необхідно зазначити, що у дослідах з окремими штамми стафілококів та ентерококів (10^9 КУО/мл) чисельність колоній на щільному середовищі, які виростили після першого та другого висівів з екстракту не піддавалась підрахунку через майже зливне зростання. Проте зі збільшенням строку, вміст бактерій невпинно зменшувався. Штами стафілококів, використання вдослідженні, виявили неоднакову ступінь чутливості до продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10. Разом із цим, швидкість загибелі окремих культур коків в екстракті не залежала від чутливості до антибактеріальних препаратів, а лише від природньої резистентності до підвищеного рівня рН середовища.

Незважаючи на помірну резистентність зазначених штамів стафілококів до дії екстракту, можна впевнено сказати, що продукти біодеградації досліджуваного магнієвого сплаву та підвищене рН середовища обумовлюють як бактеріостатичний, так і бактерицидний ефект. Інші 5 штамів золотистих стафілококів виявились високочутливими до дії продуктів біодеградації сплаву.

Аналізуючи отримані результати вивчення життєздатності грампозитивних коків, а саме стафілококів та ентерококів, в екстракті магнієвого сплаву МЛ-10, слід зауважити, що продукти його біодеградації володіють високою бактеріостатичною та бактерицидною активністю по відношенню до цих мікроорганізмів. І хоча деякі штамми стафілококів та ентерококів характеризувалися здатністю довгостроково виживати в умовах підвищеної рН, значна бактеріостатична дія продуктів біодеградації не дозволяла бактеріям розмножуватись в екстракті. Затримка розмноження стафілококів та ентерококів і несприятливі умови існування в решті решт спричинювали загибель цих штамів мікроорганізмів.

Результати клінічного випробування остеосинтезу внутрішньої кісточки біорезорбційними імплантатами на основі розробленого магнієвого сплаву

Основну групу склали 15 пацієнтів, яким виконано остеосинтез внутрішньої кісточки малеоллярним гвинтом 3,5 мм зі сплаву МС-10. Групу порівняння склали 14 хворих, остеосинтез внутрішньої кісточки в яких провели титановим гвинтом.

У післяопераційному періоді у всіх пацієнтів рана загоїлася первинно, шви зняті на 14-у добу. Не було ані порушень поверхневого загоєння ран, ані випадків поверхневої або глибокої інфекції.

Дозоване навантаження на кінцівку пацієнтам рекомендували з 6 тижня після операції, ходьбу з тростиною – з 8 тижня, без додаткової опори вони почали ходити через 10 тижнів після операції. Динаміка показників загального аналізу крові свідчить про звичайний перебіг післяопераційного періоду. Динаміка змін ШОЕ і СРБ типова для післяопераційного періоду після остеосинтезу та інших операцій у зоні суглобів. Показники функції печінки та нирок також коливалися в межах нормальних значень без відмінностей між групою дослідження та групою порівняння. Показники коагулограми відображували звичайну динаміку для пацієнтів на терапії антикоагулянтами.

В усіх випадках повністю відновлено функцію кінцівки. Тобто протокол відновлення опори та руху не відрізнявся від типових рекомендацій для пацієнтів із переломом кісточок гомілки. Навантаження дозували з використанням милиць і контролювали за допомогою підлогових ваг.

За даними рентгенографії в період з 8-го по 16-й тиждень тривав активний процес формування кісткової мозолі. У цей самий період визначено початкові рентгенологічні ознаки біодеградації імплантата: нечіткість і розмитість його контурів, зниження оптичної щільності. Якість і структура кісткової мозолі без патологічних особливостей. Із 17-го по 25-й тиждень тривав процес біодеградації імплантата. Навколо малеолярного гвинта зафіксовано ознаки зворотного розвитку післятравматичної остеодистрофії у вигляді відновлення нормальної структури кісткової тканини.

Клінічний приклад

Пацієнтка Н., 53 років, поступила з перелом обох кісточок зі зміщенням відламків на 3-ю добу після травми з вираженим набряком і паратравматичними бульбашками. Після санації шкірних покривів виконана відкрита репозиція й остеосинтез перелому з блокуванням міжберцового синдесмозу позиційним гвинтом. На рентгенограмі через 2 тижні після операції – ознаки появи емфіземи в спонгиозній кістковій тканині, збільшення її розмірів до 8-го тижня та подальшим розсмоктуванням до 25-го тижня після операції (рис. 10).

Процес біодеградації малеолярного гвинта зі сплаву МС-10 на основі магнію відрізнявся наявністю підшкірної емфіземи, яка пальпувалась на 2-4-у добу й емфіземи в кістковій тканині навколо гвинта на рентгенограмі, яку спостерігали з 1 по 8-й тиждень після операції. Патологічних відхилень ранового процесу не виявлено. Не було ані ранніх, ані пізніх ускладнень загоєння післяопераційної рани.

За результатами аналізу рентгенограм і КТ-сканів перші ознаки резорбції гвинта виявлені на 8-й тиждень 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 та

СРБ статистично значимо не відрізнялися від групи порівняння. Аналіз показників коагулограми (АЧТЧ і ПТТ) також не виявив особливостей.

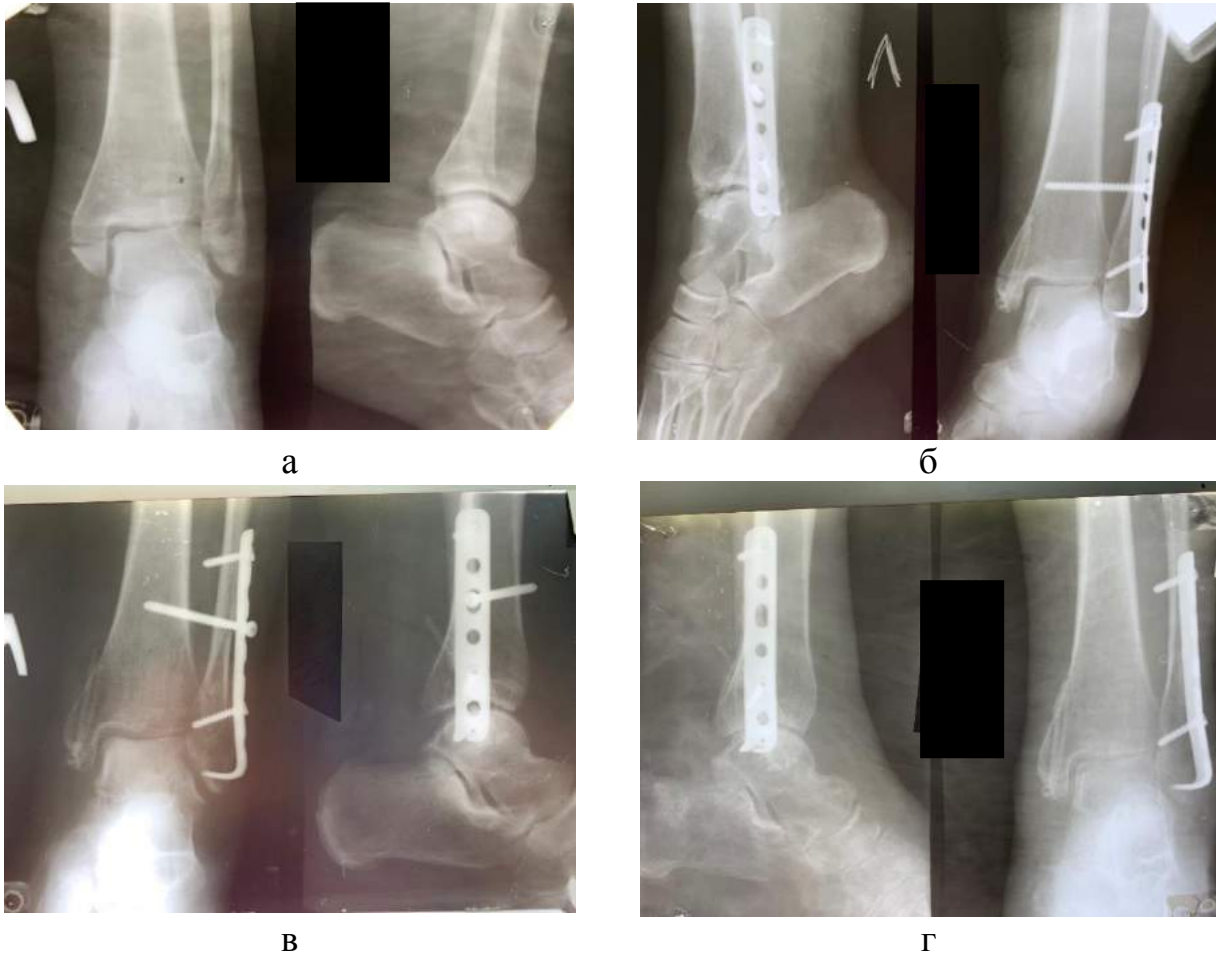


Рис. 10. Рентгенограми пацієнтки Н., 53 роки, (історія хвороби № 2599) до операції (а), через 2 (б), 8 (в) і 25 (г) тижнів після неї.

ВИСНОВКИ

1. Сплави магнію привертають увагу дослідників завдяки високій біосумісності та здатності до біорезорбції з утворенням кісткової тканини. Проте недостатня міцність і велика швидкість резорбції, які важко контролювати, обмежують їхнє використання для остеосинтезу. Крім того, не з'ясовано особливості остеогенезу в зоні перелому за умов застосування імплантатів на основі сплавів магнію, не зрозумілі впливи продуктів їхньої біорезорбції сплавів на прилеглі тканини та організм загалом. Тому необхідним є проведення комплексних досліджень із розробленням розробку нових сплавів, експериментальним обґрунтуванням їхнього застосування у складній системі живих організмів, вивченням швидкості біорезорбції, особливостей репаративного остеогенезу, впливу на прилеглі тканини в разі застосування різних легуючих елементів.

2. Легування магнієвих сплавів елементами Ag, Nd, Zr і Zn в кількості 0,05...0,1 % кожного підвищило їхню міцність в 1,8–2 рази після 3 міс. витримки в гелофузині. Найкращі показники забезпечило легування сплаву

МЛ-10 сріблом 0,05...0,1 %, що дозволило підвищити модуль пружності від 110 до 180 МПа (39 %) та уповільнити резорбцію на 16 %. Отриманий новий біорезорбційний сплав під назвою МС-10 сертифіковано, перевірено Мінекономрозвитку України та внесено до бази даних «Технічні умови України» для використання в медичній практиці.

3. На підставі біохімічного дослідження встановлено суттєве підвищення вмісту всіх фракцій середньо-молекулярних пептидів у плазмі крові білих щурів після імплантації в стегнову кістки фіксатора із нового магнієвого сплаву МС-10. Фракція пептидів з максимумом поглинання при 254 нм у дослідній групі збільшилася в 1,19 разу, 272 нм — у 1,3 разу, 280 нм — у 1,27 разу, що свідчить про реактивний стан імунної системи тварин із незначним викидом біологічно активних субстанцій у кровотік і відсутність ендогенної інтоксикації. Доведено, що продукти біорезорбції модифікованого магнієвого сплаву МС-10 не спричиняють токсичної дії на тканини організму та не посилюють деструкцію клітин.

4. У результаті вивчення поступової (протягом 7 міс.) метаболізації металевих фіксаторів із біорезорбційного магнієвого сплаву МС-10 в організмі самців білих щурів визначено відсутність розбіжностей рівня стабільних метаболітів оксиду азоту між тваринами дослідної та групи порівняння з 1-ї доби протягом 6 міс. після імплантації. Найбільш значуще зростання показника зазначено на 2-у і 14-у добу та через місяць після операції – на 63; 52; 61 % відповідно, що відображує відсутність оксидативного стресу.

5. У тварин після імплантації магнієвого сплаву МС-10 не виявлено змін поведінки, несприятливого впливу на загальний стан (не було патологічних змін очей, шерстки, слизових оболонок, ваги тіла), зберігалась висока рухова та дослідницька активність, не було неврологічного дефіциту і відхилень в емоційному стані.

6. У результаті морфологічного дослідження доведено, що введення в інтрамедулярний канал стегнової кістки кролів імплантатів зі сплаву МС-10 не порушувало процеси репаративної регенерації кістки, не пригнічувало процеси васкуляризації й ангиогенезу, не впливало на проліферативну активність клітин, які беруть участь у формуванні кісткової тканини на відміну від фіксаторів, виготовлених з іржостійкої сталі.

7. Магнієвий сплав МС-10 у рідкому середовищі володіє високою бактерицидною активністю завдяки утворенню продуктів біодеградації металу в результаті електрохімічної реакції та зрушенню рН середовища в лужну сторону – з 7,4 до 9,6. Встановлено, що грамнегативні мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* є високочутливими до екстракту магнієвого сплаву МС-10, що підтверджено припиненням зростання тест-штаму *E.coli* ATCC 25922 протягом 3 діб. Визначено пригнічення зростання штаму *P.aeruginosa* ATCC 27853 упродовж 72 год. Відомі збудники внутрішньолікарняних хірургічних інфекцій (*K.pneumoniae*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *E.agglomerans*, *E.sakazakii*, *A.baumannii* та *P.aeruginosa*) з полірезистентністю до антибіотиків, виявились не стійкими до дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву МС-10 – час

їхнього виживання не перевищував 72 год і не залежав від чутливості до антибіотиків.

8. У результаті клінічної апробації використання малеолярного гвинта зі сплаву МС-10 для остеосинтезу перелому внутрішньої кісточки показано, що біорезорбція імплантата не супроводжується клінічними проявами та ускладненнями, а також не впливає на терміни загоєння м'яких тканин і формування кісткового регенерату в зоні перелому. На підставі експериментально-клінічного дослідження обґрунтовано використання для остеосинтезу кісток імплантатів із біорезорбційного сплаву на основі магнію МС-10, які не потребують повторної операції з видалення, не впливають на остеогенез та не викликають місцевих і системних реакцій.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чемирис А. И. Биорезорбтивные свойства сплавов магния / А. И. Чемирис, Э. И. Цивирко, **В. Н. Черный**, В. А. Шаломеев, Е. В. Яцун // Травма. – 2011. – Т. 12, № 3. — С. 144–146.

Автором особисто проведено частину досліджень, проаналізовано й узагальнено його результати, сформульовано висновки.

2. Тертишний С. І. Морфогенез репаративної регенерації кісткової тканини в умовах застосування магній-резорбуючих імплантів / С. І. Тертишний, К. Л. Дикий, М. Л. Головаха, **В. Н. Чорний**, Є. В. Яцун // Патологія. – 2012. – № 1 (24). – С. 85–88.

Особистий внесок автора полягає у проведенні частини досліджень, аналізі й узагальненні результатів, формулюванні висновків.

3. **Чорний В. М.** Особливості регенерації кісткової тканини при остеосинтезі імплантатами зі сплавів на основі магнію у експерименті / **В. М. Чорний**, Є. В. Яцун, М. Л. Головаха // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – № 2. – С. 333–336.

Особистий внесок автора полягає у виконанні досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

4. Головаха М. Л. Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації оригінального магнієвого сплаву в експерименті на щурах / М. Л. Головаха, І. Ф. Беленічев, В. М. **Чорний**, Є. В. Яцун // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2013. – Вип. 36. – С. 152–158.

Автором взято участь у проведенні досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів, формулюванні висновків.

5. Головаха М. Л. Історичні аспекти застосування біодеградуєчих сплавів на основі магнію в остеосинтезі (огляд літератури) / М. Л. Головаха, Є. В. Яцун, **В. М. Чорний** // Військова медицина України. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 28–33.

Автором проаналізовано наукову інформацію та запропоновано напрямок подальшого вивчення проблеми.

6. Головаха М. Л. Регенерація костной ткани при остеосинтезе імплантатами из сплавов на основе магния в эксперименте / М. Л. Головаха,

В. Н. Черный, Е. В. Яцун, С. И. Тертышный, К. Л. Дикий // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 2 (591). – С. 45–50.

Автором проведені хірургічні втручання на тваринах, вилучено матеріал, підготовано, вивчено та проаналізовано гістологічні препарати.

7. Головаха М. Л. Особенности метаболизма лабораторных крыс при биодеградации имплантата из сплава на основе магния / М. Л. Головаха, И. Ф. Беленичев, **В. Н. Черный,** Е. В. Яцун // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 3 (592). – С. 43–46.

Автором особисто проведено частину досліджень, проаналізовано й узагальнено його результати, сформульовано висновки.

8. Головаха М. Л. Вплив продуктів біодеградації імплантів зі сплаву на основі магнію на організм лабораторних щурів / М. Л. Головаха, И. Ф. Беленичев, Г. А. Жернова, **В. М. Чорний,** Є. В. Яцун // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 5 (80). – С. 15–18.

Автором запропоновано концепцію дослідження, підготовано субстрати сплаву до посівів, проаналізовано результати.

9. **Черный В. Н.** Перспективы применения биодеградирующих сплавов на основе магния в остеосинтезе / **В. Н. Черный** // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 6 (81). – С. 76–79.

10. Нерянов Ю. М. Дослідження токсичної дії продуктів біодеградації магнієвого сплаву в експерименті / Ю. М. Нерянов, М. Л. Головаха, И. Ф. Беленичев, **В. М. Чорний,** Є. В. Яцун // Патология. – 2013. – № 2 (28). – С. 68–71.

Автором особисто проведено частину досліджень, проаналізовано й узагальнено результати, сформульовано висновки.

11. **Черный В. Н.** Исторические аспекты применения биодеградирующих сплавов на основе магния для остеосинтеза (обзор литературы) / **В. Н. Черный,** Е. В. Яцун, М. Л. Головаха // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. – № 1 (594). – С. 105–109.

Автором проаналізовано наукову літературу та сплановано подальші дослідження.

12. Головаха М. Л. Экспериментальная оценка общетоксического действия имплантатов из сплава на основе магния / М. Л. Головаха, И. Ф. Беленичев, Г. А. Жернова, **В. М. Чорний,** Е. В. Яцун // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. – № 3 (596). – С. 10–15.

Автор взяв участь у проведенні досліджень, проаналізував й узагальнив його результати.

13. **Черный В. Н.** Новый растворимый сплав на основе магния для применения в травматологии / **В. Н. Черный,** Е. В. Яцун, М. Л. Головаха, В. А. Шаломеев // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2016. – № 4 (605). – С. 26–33.

Автором на підставі експериментальних досліджень обґрунтовано та запропоновано хімічний склад сплаву МС-10.

14. **Черный В. Н.** Антибактериальные свойства модифицированного магниевого сплава in vitro / **В. Н. Черный,** Е. В. Яцун, Н. Н. Полищук,

А. М. Камышний, М. Л. Головаха // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2018. – № 1 (610). – С. 47–52.

Особистий внесок автора полягає у проведенні частини досліджень, аналізі й узагальненні результатів, формулюванні висновків.

15. **Черный В. М.** Результати вивчення *in vitro* антибактеріальної активності модифікованого магнієвого сплаву щодо тест-штамів *E. coli* та *P. aeruginosa* / **В. М. Чорний**, Н. М. Поліщук, О. М. Камишний, М. Л. Головаха // Патологія. – 2018. – № 3. – С. 337–340.

Автором особисто підготовлено штами до експерименту, виконано статистичну обробку результатів, обґрунтовано висновки.

16. **Чорний В. М.** Антибактеріальні властивості модифікованого магнієвого сплаву по відношенню до клінічних штамів неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *in vitro* / **В. М. Чорний** // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2019. – № 3 (616). – С. 60–63.

17. В. Шаломеев Разработка и исследование нового биорастворимого литейного сплава системы Mg–Zr–Nd для остеосинтеза / В. Шаломеев, М. Анкин, **В. Черный**, В. Наумик, // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2019. – № 1 (12). – С. 40–48.

Автором особисто запропоновано легування магнієвих сплавів сріблом і вивчено періоди резорбції в фізіологічних розчинах.

18. **Chorny V. M.** Antibacterial properties of a modified magnesium alloy *in vitro* with clinical strains of non-fermentative gram-negative microorganisms / **V. M. Chorny** // Запорожский медицинский журнал. – 2020. – № 1 (118). – С. 103–106.

19. **Чорний В. М.** Чутливість резистентних до антибіотиків клінічних штамів стафілококів і ентерококів до продуктів біодеградації магнієвого сплаву МЛ-10 / **В. М. Чорний**, Н. М. Поліщук, Д. Л. Кирик // Ортопедия, травматология и протезирование.– 2020. – № 2 (619). – С. 68–74.

Автором особисто підготовлено штами до експерименту, виконано статистичну обробку результатів, обґрунтовано висновки.

20. **Чорний В. М.** Клінічний приклад використання біорезорбційного малеолярного гвинта для остеосинтезу внутрішньої кісточки / **В. М. Чорний**, М. Л. Головаха, Є. В. Яцун // Запорожский медицинский журнал. – 2020. – Т. № 5 (122). – С. 727–731.

Особистий внесок автора полягає у виконанні хірургічних втручань, аналізі клінічного матеріалу та результатів лікування.

21. Пат. 66702 Україна. МПК (2012.01) С22С 23/00. Біодеградуєчий ливарний сплав на основі магнію для остеосинтезу: / Богуслаєв В. О., Беліков С. Б., Колесник Ю. М., Великий В. І., **Чорний В. М.**, Внуков Ю. М., Цивірко Е. І., Шаломеев В. А.; заявник та патентовласник Публічне акціонерне товариство «МОТОР СІЧ». — № u201108693; заявл. 07.11.2011; опубл. 12.01.2012. Бюл. № 1.

Особистий внесок полягає у проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

22. Пат. 83676 Україна. МПК А61В 17/58 (2006.01). Малеолярний гвинт

/ Головаха М. Л., Яцун Є. В., **Чорний В. М.**, Шишка І. В.; заявник та патентовласник Запорізький державний медичний університет. — № u201303338; заявл. 19.03.2013; опубл. 25.09.2013. Бюл. № 18.

Автором взято участь у розробленні та впровадженні запропонованого пристрою в клінічну практику, проаналізовано результати лікування пацієнтів.

23. Пат. 133878 Україна. МПК (2006) С22С 23/00. Ливарний сплав на основі магнію з підвищеними властивостями / Айкін М. Д., Шаломєєв В. А., **Чорний В. М.**, Лукінов В. В., Клочихін В. В., Зеленюк О. М.; заявник та патентовласник Запорізький державний медичний університет. — № u201811351; заявл. 19.11.2018; опубл. 25.04.2019. Бюл. № 8.

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

24. Пат. 141769 Україна. МПК (2006) С22С 23/00. Ливарний сплав на основі магнію з покращеною пластичністю / Айкін М. Д., Шаломєєв В. А., **Чорний В. М.**, Клочихін В. В., Силенко С. А., Зеленюк О. М., Лук'яненко О. С.; заявник та патентовласник Запорізький національний технічний університет. — № u201910382; заявл. 15.10.2019; опубл. 27.04.2020. Бюл. № 8.

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

25. Пат. 142203 Україна. МПК (2006) С22С 23/00. Ливарний магнієвий сплав підвищеної міцності / Айкін М. Д., Шаломєєв В. А., **Чорний В. М.**, Табунщик Г. В., Клочихін В. В., Зеленюк О. М.; заявник та патентовласник Національний університет «Запорізька політехніка». — № u201910379; заявл. 15.10.2019; опубл. 25.05.2020. Бюл. № 10.

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

26. Богуслаєв В. О. Сплави на основі магнію для імплантів при остеосинтезі / В. О. Богуслаєв, С. Б. Беліков, Ю. М. Колесник, Е. І. Цивірко, **В. М. Чорний**, М. Л. Головаха, Є. В. Яцун. — Запоріжжя : АТ «Мотор Січ», 2020. — 127 с.

Автором запропоновано концепцію дослідження, взято участь у вивченні механічних властивостей сплаву, ним проведені хірургічні втручання на тваринах та проаналізовані отримані результати, виконані хірургічні втручання в пацієнтів.

27. Golovakha M. Experimental research of magnesium alloys resorption of in vitro / M. Golovakha, **V. Chorniy**, E. Yatsun : abstracts of the 15th ESSKA Congress: (Geneva, May 2-5). — Geneva, Switzerland, 2012. — P. 354.

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

28. Тертышный С. И. Морфогенез репаративной регенерации костной ткани в условиях применения магний-резорбируемых имплантов / С. И. Тертышный, К. Л. Дикий, М. Л. Головаха, **В. Н. Черный**, Е. В. Яцун : збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю [«Сучасні теоретичні та практичні аспекти травматології

та ортопедії»] (Донецьк, 24-25 травня 2012 р.) / МОЗ України, Головне управління охорони здоров'я Донецької ОДА, Асоціація ортопедів-травматологів України. – Донецьк, 2012. – С. 28–30.

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

29. **Черный В. Н.** Влияние имплантатов из сплава на основе магния на костную ткань и организм лабораторных животных / **В. Н. Черный**, Е. В. Яцун, М. Л. Головаха : збірник наукових праць XVI з'їзду ортопедів-травматологів України (Харків, 3-5 жовтня 2013 р.) / НАМН України, МОЗ України, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів». – Харків, 2013. – С. 552–554.

Автором вивчені гістологічні препарати та оцінено вплив магнієвого сплаву на процес репарації кістки.

30. Богуслаєв В. О. Новый биодegradующий ливарный сплав на основе магния для остеосинтезу / В. О. Богуслаєв, Е. І. Цивірко, В. А. Шаломеев, **В. М. Чорний** : збірник матеріалів Науково-практичної конференції [«Актуальні питання лікування патології суглобів та ендопротезування»] (Запоріжжя, 8-9 вересня, 2016) / Запорізький державний медичний університет, АТ "Мотор Січ", ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів». – Запоріжжя, 2016. – С. 11–12.

Особистий внесок автора полягає в обстеженні хворих, виконанні хірургічних втручань, наданні та аналізі клінічного матеріалу дослідження.

31. **Чорний В. М.** Механічні властивості імплантів на основі сплавів магнію для остеосинтеза / **В. М. Чорний**, Є. В. Яцун : збірник матеріалів. XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 9-11 жовтня 2019 р.) / НАМН України, МОЗ України, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів». – Івано-Франківськ, 2019. – С. 192.

Особистий внесок полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, частини досліджень, аналізі й узагальненні отриманих результатів.

32. Головаха М. Л. Ливарні біодegradуючі сплави на основі магнію для імплантів при остеосинтезі / М. Л. Головаха, **В. М. Чорний**, Є. В. Яцун : матеріали 3-го з'їзду ГО «Всеукраїнська асоціація травматології та остеосинтезу» (Київ, 12-13 березня 2020 р.) / НАМН України, МОЗ України, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів». – Київ, 2020. – С. 27–28.

Особистий внесок автора полягає в обстеженні хворих, виконанні хірургічних втручань, наданні та аналізі клінічного матеріалу дослідження.

АНОТАЦІЯ

Чорний В. М. Остеосинтез імплантатами зі сплаву на основі магнію. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія. – Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І.Ситенка Національної академії медичних наук України», Харків, 2021.

Роботу спрямовано на науково-теоретичне обґрунтування медичного використання сплавів на основі магнію, розроблення біорезорбційних імплантатів для остеосинтезу.

Отриманий новий біорезорбційний сплав на основі магнію МС-10 сертифіковано, перевірено Мінекономрозвитку України та внесено до бази даних «Технічні умови України» для використання в медичній практиці.

За даними морфологічного дослідження встановлено, що продукти біодеградації імплантатів із сплаву на основі магнію МС-10 не затримують регенерацію кісткової тканини лабораторних тварин, не чинять інтоксикаційного та нейротоксичного ефекту.

Магнієвий сплав МС-10 у рідкому середовищі володіє високою бактерицидною активністю завдяки електрохімічній реакції та зрушенню рН середовища в лужну сторону – з 7,4 до 9,6.

Клінічна апробація довела, що використання малеолярного гвинта з розробленого сплаву на основі магнію МС-10 не впливає на строки зрощення переломів медіальної кісточки та не викликає ускладнень раньового процесу.

Ключові слова: біорезорбційні сплави магнію, остеосинтез, токсична дія продуктів біодеградації сплаву, бактеріологічні властивості магнієвого сплаву.

АННОТАЦИЯ

Черный В.Н. Остеосинтез имплантатами из сплава на основе магния.

– На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 – травматология и ортопедия. – Государственное учреждение «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М.И.Ситенко Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков, 2021.

Диссертация основана на материалах изучения химических и биомеханических свойств сплавов магния в связи со сроками их резорбции в физиологических растворах, влияния сплавов магния и продуктов их коррозии на организм, регенерации кости в условиях использования имплантатов на основе сплавов магния, возможности их клинического применения для остеосинтеза.

Для исследований взяты базовые промышленные сплавы, которые входят в Государственный стандарт Украины и производятся на отечественных предприятиях, – МЛ-5 и МЛ-10 (ГОСТ 2856-79).

Полученный новый биорезорбционный сплав под названием МС-10 сертифицирован и внесен в базу данных «Технические условия Украины» для использования в медицинской практике.

С целью изучения токсикологического воздействия продуктов резорбции магниевого сплава на организм проведено экспериментальное исследование на белых беспородных самцах крыс. Изучали изменения поведения животных после имплантации сплавов магния для оценки общего токсического действия имплантатов. Также проведено биохимическое исследование метаболических показателей экспериментальных животных, токсического действия продуктов биодегradации сплава. В эксперименте доказано, что продукты биорезорбции модифицированного магниевого сплава МС-10 не оказывают токсического действия на ткани организма и не усиливают клеточную деструкцию.

Для выяснения влияния биорезорбции сплава магния на процесс регенеративного остеогенеза в случае перелома в эксперименте использовано 12 половозрелых кроликов. В результате экспериментального морфологического исследования доказано, что имплантаты из сплава МС-10 не нарушали процессы репаративной регенерации костной ткани, не подавляли процессы васкуляризации и ангиогенеза, не влияли на пролиферативную активность клеток, участвующих в формировании костной ткани, в отличие от фиксаторов из нержавеющей стали.

Магниевый сплав МС-10 в жидкой среде обладает высокой бактерицидной активностью благодаря образованию продуктов биодегradации металла и сдвигу рН среды в щелочную сторону - с 7,4 до 9,6.

Для проведения клинических испытаний как имплантат избран маллеолярный винт диаметром 3,5 мм с короткой резьбой, изготовленный из сплава МС-10 на производственной базе АО «Мотор Сич». Проанализированы результаты лечения 15 пациентов (12 мужчин и 3 женщины) с переломами внутренней лодыжки. Результаты клинической апробации маллеолярный винта из сплава МС-10 при остеосинтезе перелома внутренней лодыжки показали, что биорезорбция имплантата не сопровождается клиническими проявлениями и осложнениями, а также не влияет на сроки заживления мягких тканей и формирования костного регенерата в зоне перелома.

Ключевые слова: биорезорбционные сплавы магния, остеосинтез, токсическое действие продуктов биodeградации сплава, бактериологические свойства магниевого сплава.

SUMMARY

Chorny V. M. Osteosynthesis with magnesium-based alloy implants. — The manuscript copyright.

Thesis for a doctor's degree of medical sciences by specialty 14.01.21 – Traumatology and Orthopaedics. – SI «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Kharkiv, 2021.

This research devoted to investigate physical and bioresorptive capabilities of magnesium alloys and use them as implants in osteosynthesis.

New bioresorptive alloy “MS-10” is certified, checked by the Ministry for Development of Economy of Ukraine and included to "Technical conditions of Ukraine" database for use in medical practice.

According to the morphological study, it was found that the biodegradation products of implants from magnesium-based alloy “MS-10” do not delay the regeneration of bone tissue of laboratory animals. There were no signs of intoxication and neurotoxic effect.

Magnesium alloy “MS-10” in a liquid medium has a high bactericidal activity due to the electrochemical reaction and the changing of pH level to the alkaline - from 7.4 to 9.6.

Clinical examination has shown that the use of malleolar screw made of developed magnesium-based alloy “MS-10” does not affect the healing time of the medial malleolus fractures and does not cause complications of the wound healing process.

Key words: bioresorptive magnesium alloys, osteosynthesis, toxic effect of alloy biodegradation products, bacteriological properties of magnesium alloy.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ ТА СКОРОЧЕНЬ**

МСМ – молекули середньої маси

НК – нуклеїнові кислоти

АФГ – альдегідфенілгідрозон

КФГ – кетонфенілгідрозон