

Богуслаєв В.О., Беліков С.Б., Шаломєєв В.А., Цивірко Е.І., Чорний В.М.,
Головаха М.Л.

ЛИВАРНІ БІОДЕГРАДУЧІ СПЛАВИ НА ОСНОВІ МАГНІЮ ДЛЯ
ІМПЛАНТАТІВ ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗІ

Богуслаєв В.О., Беліков С.Б., Шаломєєв В.А., Цивірко Е.І., Чорний В.М., Головаха М.Л.

ЛИВАРНІ БІОДЕГРАДУЧІ СПЛАВИ НА ОСНОВІ МАГНІЮ ДЛЯ ІМПЛАНТАТІВ ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗІ

Рекомендовано вченою радою Запорізького державного медичного університету для практикуючих лікарів, інженерно-технічних кадрів, а також студентів медичних та технічних університетів»

Під загальною редакцією професора,
доктора технічних наук В.О. Богуслаєва

Видавничий комплекс АТ «Мотор Січ»

м. Запоріжжя

2020 р.

УДК 669.721

A-20

Богуслаєв В.О., Беліков С.Б., Шаломєєв В.А., Цивірко Е.І., Чорний В.М., Головаха М.Л. **ЛИВАРНІ БІОДЕГРАДУЧІ СПЛАВИ НА ОСНОВІ МАГНІЮ ДЛЯ ІМПЛАНТАТІВ ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗІ.** – Запоріжжя, вид. АТ «Мотор Січ», 2020 г. – 126 с.

Гриф «Рекомендовано вченою радою Запорізького державного медичного університету для практикуючих лікарів, інженерно-технічних кадрів, а також студентів медичних та технічних університетів» (протокол № ----- від ____ 2020)

Рецензенти:

Під загальною редакцією професора, доктора технічних наук В.О. Богуслаєва

Затверджено до друку вченою радою Запорізького державного медичного університету.

У монографії наведено результати досліджень впливу мікролегування на структуроутворення, механічні властивості і біорозчинність магнієвих сплавів, призначених для виготовлення імплантатів при остеосинтезі, результати морфологічних досліджень особливостей регенерації кістки в експерименті на лабораторних тваринах, а також токсикологічних досліджень.

ISBN

Богуслаєв В.О.,

Беліков С.Б.,

Шаломєєв В.А.,

Цивирко Э.И.,

Чорний В.М.

Головаха М.Л.

АТ «Мотор Січ»

2020 р.

ЗМІСТ

Вступ	6
1 Перспективи використання та хімічні склади магнієвих сплавів для імплантатів в медицині	7
1.1 Історичні аспекти та перспективи використання литих магнієвих сплавів для імплантатів в медицині	7
1.2 Взаємозв'язок хімічного складу, структури та властивостей магнієвих сплавів	13
2 Методи проведення досліджень	27
2.1 Проведення дослідних плавок, термічної обробки і визначення хімічного складу металу	27
2.2 Якісні і кількісні методи оцінки структурних складових литва ..	28
2.3 Визначення механічних властивостей	29
2.4 Дослідження регенерації кісткової тканини при остеосинтезі імплантатами із сплавів на основі магнію	30
3 Дослідження впливу хімічного складу магнієвих сплавів на структуроутворення, механічні властивості та токсичність	32
3.1 Аналіз механічних властивостей існуючих сплавів на основі магнію і вибір критеріїв при виробництві імплантатів для остеосинтезу	32
3.2 Обґрунтування вибору легуючих і модифікуючих елементів для магнієвих сплавів	34
3.3 Вплив елементів I і II груп Періодичної системи	38
3.4 Вплив елементів III групи Періодичної системи	44
3.5 Вплив елементів IV групи Періодичної системи	55
3.5.1 Елементи IV- а підгрупи	55
3.5.2 Елементи IV- б підгрупи	62
3.6 Вплив зміненого хімічного складу на структуру і властивості	

магнієвих сплавів	69
3.7 Дослідження токсичної дії біодеградації магнієвого сплаву в експерименті	71
3.8 Експериментальна оцінка загальнотоксичної дії імплантатів зі сплаву на основі магнію на організм лабораторних щурів	77
4 Особливості регенерації кісткової тканини при остеосинтезі імплантатами із сплавів на основі магнію в експерименті	87
5 Розробка імплантатів для остеосинтезу та фіксації зв'язок до кістки	98
6 Клінічне випробування остеосинтезу внутрішньої кісточки великогомілкової кістки біодеградуючими імплантатами на основі розробленого магнієвого сплаву	104
Висновки	113
Перелік джерел осилань	115

ВСТУП

Щороку в нашій країні та за кордоном проводять велику кількість хірургічних операцій, пов'язаних з використанням металевих імплантатів. Традиційно в медицині використовують імплантати зроблені з титану або сталі. Такі довговічні імплантати є чужорідними тілами, які несуть сильний ризик місцевого запалення. Крім того, вони ускладнюють процеси регенерації організму і подальшого лікування. Для того, щоб уникнути таких негативних наслідків, проводяться операції з видалення імплантатів. Ці операції досить затратні і не виключають ризик повторного хірургічного втручання, а також вимагають додаткового часу для повторного лікування. Перспективними біорозчинними матеріалами для виробництва біодеградуючих імплантатів є сплави на основі магнію. Імплантати, які зроблені зі сплавів на основі магнію мають кілька переваг перед біоінертними металевими сплавами, полімерами та біокерамікою. Вони не токсичні, не є канцерогенами, їх механічні властивості близькі до властивостей кортикальної кістки і вони мають антибактеріальний ефект. Їх застосування не вимагає повторного хірургічного втручання, що має велике соціальне та економічне значення. Однак, механічні властивості магнієвих сплавів недостатні для виробництва складних металевих конструкцій (гвинтів, пластин, стрижнів). Тому важливим завданням є поліпшення механічних властивостей магнієвих сплавів.

Використання біорозчинних магнієвих сплавів можливо для різних галузей медицини: виробництво стентів та судинних кліпсів для кардіохірургії, стентів для сечовивідних і жовчних шляхів та інше.

1 ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ТА ХІМІЧНІ СКЛАДИ МАГНІЄВИХ СПЛАВІВ ДЛЯ ІМПЛАНТАТІВ В МЕДИЦИНІ

1.1 Історичні аспекти та перспективи використання литих магнієвих сплавів для імплантатів в медицині

Застосування металевих імплантатів в медицині має більш ніж сторічну історію з початком виготовлення сталевих конструкцій, покритих золотом. До початку 30-х років ХХ століття вуглецева сталь, покрита нікелем, сріблом, золотом, платиною, вважалася найбільш придатним матеріалом для виготовлення металевих імплантатів, незважаючи на високу вартість, складність технології виробництва, недостатні механічні та антикорозійні властивості [1, 2].

У 30-х роках було створено нові сплави, багато з яких до теперішнього часу використовуються для виготовлення металевих імплантатів різного призначення, серед яких найбільш поширеною була нержавіюча сталь Х18Н9Т. Доступність технології виробництва та обробки сприяли її широкому застосуванню в медицині [3]. Однак, використання цієї сталі має суттєві недоліки, зокрема, металоз, який після установки металевих фіксаторів зі сталі Х18Н9Т досягає 25,0 - 52,2 %, а корозія фіксаторів - (точкова і щілинна) досягає 18 - 21 % [4]. При корозії металевих фіксаторів в оточуючих тканинах зростає концентрація заліза, хрому, нікелю й титану. Тривала присутність в організмі людини імплантатів з цієї сталі призводить до накопичення токсичних елементів, наприклад нікелю, алюмінію та хрому [5].

У 50-х роках минулого століття були застосовані вперше імплантати, виготовлені з титану [6, 7]. Імплантати з титану мають ряд позитивних якостей: високу біологічну інертність, корозійну стійкість і високі механічні властивості. Титан має значну корозійну стійкість, але руйнується в розчині перекису водню і в спирті, в тому числі спиртової настоянки йоду [8, 9, 10].

Для підвищення механічної міцності і збільшення корозійної стійкості титану використовується його легування різними металами (Zr, Hf, Ta, V, Nb). Однак, високолеговані титанові сплави за показниками біосумісності, значно гірше технічно чистого титану. При їх використанні відзначалися прояви алергічних і місцево дратівливих реакцій організму. Крім цього, легуючі елементи створювали несприятливі електрохімічні реакції в організмі та впливали на біосумісність з оточуючими тканинами [11]. При цьому, біосумісність імплантатів з титанових сплавів досягається за рахунок застосування біосумісних покриттів. Таким чином, застосування дорогих титанових сплавів, а також нанесення на поверхню виробів покриттів значно підвищувало собівартість виготовлення імплантату.

В останні роки все більше спостережень присвячується проблемі алергічної реакції організму на металеві імплантати, яка проявляється у вигляді асептичного запалення. Встановлено, що найчастіше воно виникає на легуючі компоненти титану і нержавіючої сталі [12]. Більш виражені алергічні реакції при корозії металевих імплантатів, коли її продукти в формі іонів проникають в навколишні тканини, що призводить до екземи, нейродермітів, епідермісів та інше.

На сьогоднішній день нержавіюча сталь і титанові сплави є основними матеріалами для виготовлення імплантатів в хірургії [7], але в організмі людини вони є чужорідними тілами, що несуть ризик місцевого запалення і відторгнення. Для того, щоб уникнути таких негативних наслідків, проводяться повторні операції з видалення імплантатів. Ці операції дуже затратні і вимагають додаткового часу для подальшого лікування. Вирішенням цієї проблеми є застосування біосумісних імплантатів, здатних розчинятися в організмі людини.

Першими біосумісними та біорозчинними матеріалами для імплантатів були полімери (полігліколева та полімолочна кислоти), але механічні властивості цих матеріалів обмежують їх використання. Полімери були першими матеріалами, що біологічно руйнуються, які використовували для

виготовлення імплантатів для ортопедії та травматології [13, 14]. За походженням полімери діляться на природні (білки, нуклеїнові кислоти, смоли) і синтетичні (поліетилен, поліпропілен, феноло-формальдегідні смоли). При виготовленні фіксаторів для травматології використовують полігліколеву та полімолочну кислоти. З них виробляються різні гвинти і пластини. Однак ці матеріали тендітні, слабкі на розрив і мають дуже низький модуль пружності Юнга. У зв'язку з цим полімерні імплантати поки що не отримали широкого застосування в медицині.

В кінці 20-го століття з'явилися роботи про застосування різних видів кераміки для заміщення кісткових дефектів [15, 16]. Основою даного виду кераміки є гідроксіапатит і трикальційфосфат, які інтегруються з кістковою тканиною, утворюючи складний мінерал - білок - клітинний комплекс. При цьому побудова нової тканини багато в чому нагадує механізм ремоделювання кістки. Однак головною перешкодою широкого застосування кальцій - фосфатної кераміки для виготовлення різних фіксаторів є незначна механічна міцність даного виду імплантатів.

Перспективним біосумісним матеріалом для виробництва біорозчинних імплантів можуть бути сплави на основі магнію [17]. Магній – хімічний елемент II групи періодичної системи, атомний номер 12. Магній - характерний елемент мантиї Землі. Природний магній складається з трьох стабільних ізотопів і являє собою легкий лужноземельний метал білого кольору [9]. Магній в організмі міститься в основному у вигляді солей (у сироватці крові, еритроцитах, скелеті). Органом - депо магнію є кістки [18]. Магній є найважливішим внутрішньоклітинним елементом. Його вміст у клітинах у багато разів перевищує вміст у позаклітинній рідині. Магній бере участь в обмінних процесах, тісно взаємодіючи з калієм, натрієм, кальцієм, є активатором для безлічі ферментативних реакцій [19, 20]. Входить до складу багатьох ферментативних систем, що беруть участь в обмінних процесах, тим самим пояснюється його велика значущість для організму.

Нормальний рівень магнію в організмі необхідний для забезпечення "енергетики" життєво важливих процесів, регуляції нервово - м'язової провідності, тону гладкої мускулатури (судин, кишечника, жовчного і сечового міхура і т. д.) [19, 20]. Магній відіграє важливу роль у багатьох фундаментальних клітинних реакціях, тому дефіцит його може призводити до серйозних біохімічних і клінічних змін. Магній відомий як антистресовий біоелемент, здатний створювати позитивний психологічний настрій. Він зміцнює імунну систему, має антиаритмічну дію, сприяє відновленню сил після фізичних навантажень. При нестачі магнію розвиваються депресивні стани, з'являється м'язова слабкість, спостерігається схильність до судомних станів [17].

В організмі дорослої людини міститься близько 140 г магнію (0,2 % від маси тіла). Добова потреба в магнії у дорослої людини оцінюється різними авторами від 400 до 500 мг. Магній нетоксичний, летальна доза для людини не визначена [20].

Магній і продукти його корозії мають відмінну біологічну сумісність [18]. Проблемою залишається недостатні механічні властивості магнію, а також дуже швидка біологічна корозія після імплантації в живий організм.

Властивість металевого магнію розчинятися в тканинах живого організму була відома ще на початку 20-го століття. Починаючи з цього періоду, при проведенні клінічних випробувань на тваринах при різноманітних хірургічних операціях [21], було встановлено, що металевий магній повністю розсмоктується в м'яких тканинах тварин без видимого патологічного впливу на організм [22]. Після цього проводились випробування різноманітних конструкцій (шпильки, пластини, дроти та ін.) з магнію для хірургії на людині та було встановлено можливість повного розчинення магнієвого імплантату без ушкоджень для організму хворих. Але використання імплантатів з чистого магнію мало суттєвий недолік – швидкорозчинність та низькі механічні властивості матеріалу. Враховуючи

цю проблему, зусилля дослідників були направлені на розробку легованих та модифікованих сплавів на основі металевого магнію з підвищеною корозійною стійкістю та фізико - механічними властивостями. У 1937 р. з'являється перша інформація про застосування при переломах кісток фіксаторів з магнієвого сплаву (92 % Mg, 8 % Al), виконаних у вигляді петель і гвинтів [18]. У 1940 р. проводяться випробування сплаву на основі магнію «електрон» для остеосинтезу кісток [23], а вже у 1956 р. проведено цілу серію операцій на тваринах із застосуванням різних магнієвих сплавів [22]. В 21 столітті магній знову став у центрі підвищеної уваги через його унікальне поєднання механічних, фізичних та біологічних властивостей. Магнієві сплави були запропоновані як матеріал для виготовлення біодеградуючих імплантатів через їх добру біосумісність та близький до кісткової тканини модуль пружності [7]. А їх здатність до біодеградації дозволяє уникнути повторної операції з видалення імплантатів.

Магній і продукти його корозії мають відмінну біосумісність. Багато досліджень показують позитивний вплив продуктів біодеградації магнію на організм людини, але механізм їх дії поки неясний [22]. Згідно з однією з теорій на поверхню такого матеріалу з біологічного оточення адсорбуються певні білки, що стимулюють ріст кісткових клітин і процес загоєння. Вважається, що ця взаємодія сприяє формуванню прямих хімічних зв'язків між магнієвим імплантатом і мінеральною фазою новоствореної кісткової тканини [23].

Магнієві сплави легкі за вагою і, завдяки своїм характеристикам міцності, є придатними для виготовлення різних типів імплантатів. Великий інтерес викликає еластичність магнієвих сплавів, адже кістка, як жива тканина, постійно ремодулюється під напругою і цей процес може привести до перелому імплантату. Вихідна жорсткість кортикального шару кістки становить 20 - 40 ГПа. Для прикладу, модуль жорсткості для нержавіючих сталей становить близько 200 ГПа, для титанових сплавів - майже 115 ГПа. Магнієві сплави, в порівнянні, мають модуль еластичності близько 45 ГПа,

що найбільше відповідає кістці [24]. На сьогоднішній день на ринку представлено кілька видів комерційних сплавів на основі магнію, що мають схожі біокорозійні і механічні властивості: МЛ5 і МЛ10 у вітчизняній промисловості та AZ91A, AZ91B, AZ91C, AZ91D, AZ91E, LAE442, WE43 на світовому ринку. Найбільш часто використовують в експериментах сплав цирконію і магнію (AZ91), сплав магнію і кальцію (LAE442).

Основний напрямок в сучасних дослідженнях робиться на контролювання швидкості біодеградації магнієвих сплавів [25, 26], дослідження впливу продуктів біодеградації магнієвих сплавів на організм людини [27], а також взаємодія поверхні магнієвого імплантату з кістковою тканиною [28]. Проводиться вивчення можливої токсичної, мутагенної та алергічної дії продуктів біодеградації магнієвих сплавів [29, 30].

Дослідження показали, що у магнієвого сплаву більш стабільний, ніж у біоінертних імплантатів, контакт поверхні імплантату з кістковою тканиною. Наукові дослідження показали відсутність негативного впливу іонів магнію на організм людини [30], а деякі дослідники вказують навіть на їх позитивний вплив на формування кісткової тканини. У процесі дослідження токсичного впливу продуктів біодеградації сплаву магнію з цинком, марганцем і ніобієм не було виявлено суттєвих відмінностей з контрольними групами тварин в біохімічних показниках крові та сечі [28, 31].

Незважаючи на те, що магнієві сплави стали привертати все більше уваги дослідників у галузі біоматеріалів, залишаються проблеми, які ускладнюють широке застосування металевого магнію і його сплавів у медицині. Це недостатні фізико - механічні властивості магнієвих сплавів, відсутність можливості керування швидкістю біокорозії магнієвих імплантатів. Адже імплантат повинен мати достатній рівень міцності і корозійної стійкості на необхідний період часу, щоб відбулося зрощування кісток при переломах.

1.2 Взаємозв'язок хімічного складу, структури та властивостей магнієвих сплавів

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) [32], через це в якості конструкційного матеріалу він майже не використовується. В машинобудуванні широко використовуються ливарні сплави на основі магнію, що містять алюміній, цинк, марганець, цирконій, неодим та інші легувальні елементи.

За рівнем міцності й рядом інших основних властивостей (жароміцності, густини і ін.) магнієві ливарні сплави підрозділяють на три групи (табл. 1.1, 1.2) [33].

Таблиця 1.1 – Класифікація магнієвих ливарних сплавів за міцністю [33]

Класифікація сплавів	Марки сплавів виробництва різних країн			
	Україна, ГОСТ 2856	США, ASTM B80	Великобританія, BS 2970	Японія, JIS H5203
Середньої міцності	МЛЗ	-	-	-
Високої міцності	МЛ4, МЛ5, МЛ6, МЛ8, МЛ12, МЛ15	AZ63A, AZ81A, ZK51A	MAG1, MAG2, MAG3, MAG4, MAG7	MC1, MC2, MC7
Жароміцні	МЛ9, МЛ10, МЛ11, МЛ19	EZ33A, K1A, QE21A	MAG5, MAG6, MAG8, MAG9	MC8

Таблиця 1.2 – Робочі температури експлуатації і порівняльні властивості магнієвих сплавів після гартування і старіння [33]

Марка сплаву	Механічні властивості, не менше		Робочі температури експлуатації, °С
	σ_B , МПа	δ , %	
МЛ4, МЛ5	226,0	2,0	150
МЛ11	137,0	2,0	200
МЛ10	226,0	3,0	250
МЛ19	216,0	3,0	250

За своїм хімічним складом ливарні магнієві сплави можуть бути віднесені до трьох основних груп (табл. 1.3) [34]:

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

Таблиця 1.3 – Хімічний склад промислових магнієвих сплавів [34]

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.

В сплавах системи Mg-Al-Zn основним зміцнювачем є алюміній. Діапазон концентрацій алюмінію в промислових магнієвих сплавах складає 1...10 %, всі вони є не евтектичними за рівноважною діаграмою [35]. Їх можна розділити на три категорії:

- сплави, що містять 1...3 % Al, характеризуються високими показниками міцності та пластичності, але мають низьку рідкотекучість і високу гаряче ламкість;

- сплави, що містять 4...7 % Al, мають хороші механічні властивості і задовільну технологічність;

- сплави, що містять 8...10 % Al, відносяться до найтехнологічніших сплавів, але мають невисоку пластичність.

Алюміній утворює з магнієм твердий розчин з обмеженою розчинністю і інтерметаліди Al_3Mg_4 , Al_2Mg_3 і $Al_{12}Mg_{17}$ (рис. 1.1). Дані по розчинності Al в Mg помітно різняться, а прийняті в роботі, складають 11,6 ат. % при 438 °C і 1,3 ат. % при 100 °C [36].

Промислові сплави магнію з алюмінієм відносяться до старіючих, що дозволяє термічною обробкою поліпшити їх властивості. При нагріві до 420 °C майже увесь алюміній переходить у твердий розчин. При повторному нагріві сплаву впродовж декількох годин при температурі 150...250 °C виділяється γ - фаза, що забезпечує зміцнення сплаву. Виходячи з діаграми стану (рис. 1.1), можна чекати, що ефект старіння буде спостерігатися в усіх сплавах, що містять більше 2 % Al. На практиці помітне збільшення міцності в результаті старіння досягається в сплавах, що містять більше 4...6 % Al, оскільки швидкість утворення нової фази залежить від температури старіння і від міри пересиченості твердого розчину при цій температурі. Нині підтверджена наявність тісного зв'язку між процесом виділення γ -фази при старінні і зміцненням сплаву. При цьому, γ -фаза виділяється спочатку по межах зерен, а потім усередині самих зерен, збіднюючи твердий розчин алюмінієм. Максимальна твердість сплавів магнію з алюмінієм досягається ще до повного виділення цієї фази з твердого розчину. При цьому, саме γ -фаза, розташована по межах зерен, безпосередньо відповідальна за зміцнення цих сплавів [36].

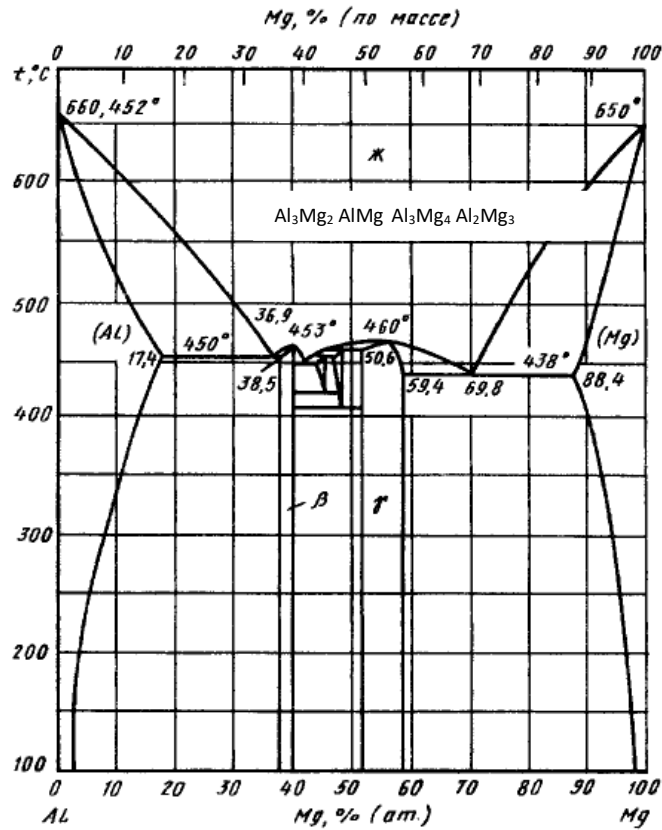


Рисунок 1.1 – Діаграма стану Mg - Al [36]

Вплив алюмінію на механічні властивості магнію досліджувався Рейнором Г.В. [37]. Він відмічав, що границі міцності і текучості сплаву зростають зі збільшенням вмісту алюмінію, однак, відносно видовження досягає максимуму при 3 % Al. При цьому, старіння помітно впливає на механічні властивості при вмісті в сплаві алюмінію від 4 % і більше.

Марочний вміст цинку впливає в меншій мірі на механічні властивості сплаву. Він утворює з магнієм твердий розчин (рис. 1.2), а також інтерметаліди $\text{Mg}_{51}\text{Zn}_{20}$, MgZn , Mg_2Zn_3 , MgZn_2 , $\text{Mg}_2\text{Zn}_{11}$, що мають незначні області гомогенності [36].

Кристалічна структура фази MgZn_2 була вивчена Лавесом і відноситься до так званих «фаз Лавеса», в яких краще заповнення простору досягається при співвідношенні $d_a : d_b = 1,225$. Аналіз відомих фаз Лавеса показав, що атоми, що значно відрізняються розмірами, кристалізуються в щільнопаковану структуру [38].

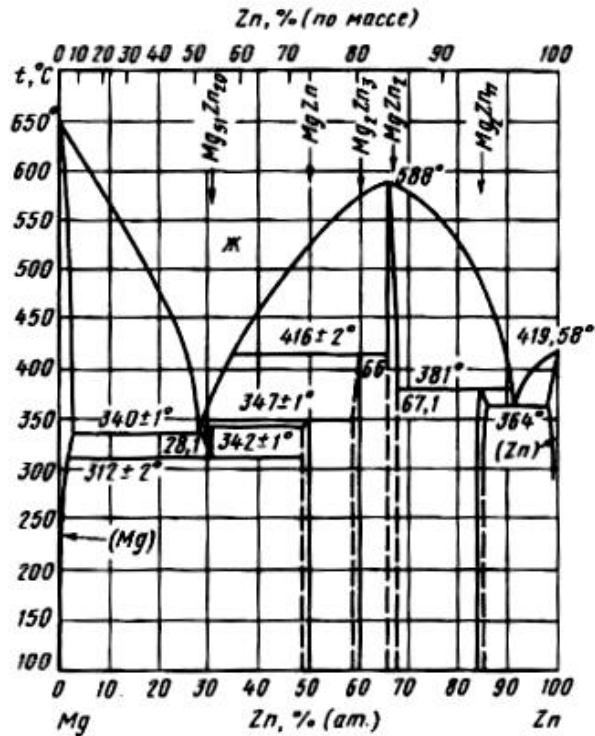


Рисунок 1.2 – Діаграма стану Mg - Zn [36]

При введенні в магній 7,5 % Zn, границя міцності сплаву помітно збільшується. Пластичність сплаву збільшується при вмісті близько 3 % Zn. Відмічено, що сплави, що містять 2 % Zn і більше, можуть зміцнюватися при старінні [37], проте зміцнююча дія цинку зберігається лише до температури 150...200 °C [39]. При вмісті цинку в магнієвих сплавах в межах 0,1...2 % підвищується гарячеламкість [40], а при збільшенні його до 4 % забезпечується хороша рідкотекучість і низька гарячеламкість. Інші дослідники [41] також відмічають, що при додаванні в магнієвий сплав цинку по межах зерен утворюється фаза з низькою температурою плавлення, збільшуючи схильність до утворення гарячих тріщин.

Структура литих сплавів системи Mg-Al-Zn складається з твердого розчину алюмінію і цинку в магнії з включеннями інтерметалідів $\text{Mg}_{17}\text{Al}_{12}$. Зі збільшенням вмісту алюмінію в сплаві кількість інтерметалідної фази підвищується. Зі зростанням вмісту цинку в сплаві може утворюватися

потрійна фаза $Mg_{32}(Al,Zn)_{49}$. Сплави системи Mg-Al-Zn мають хороші ливарні властивості, достатню міцність і пластичність [42].

Сплави системи Mg-Zn-Zr в порівнянні із сплавами системи Mg-Al-Zn мають більш високий рівень механічних властивостей, що обумовлено подрібненням зерна магнієвих сплавів цирконієм.

Цирконій має обмежену розчинність в магнії і його гранична розчинність складає 0,985 % (рис. 1.3) [36].

Здатність цирконію подрібнювати зерно магнієвого сплаву пов'язана з утворенням при охолодженні розплаву великого числа дрібних кристалів цирконію, які служать додатковими центрами кристалізації. У роботі [43] показано, що цирконій в кількості до 2 % в магнієвому сплаві значно подрібнює зерно.

Цирконій характеризується високою хімічною активністю по відношенню до легуючих компонентів магнієвих сплавів, домішок і газів. Він сприяє отриманню щільних відливок і перешкоджає виникненню газових пор. В той же час, дегазуюча здатність цирконію залежить від вмісту в магнії цинку. При вмісті в сплаві 4,5 % Zn утворення гідридної σ -фази подавляється і виникають інтерметаліди Zn_2Zr_3 [44].

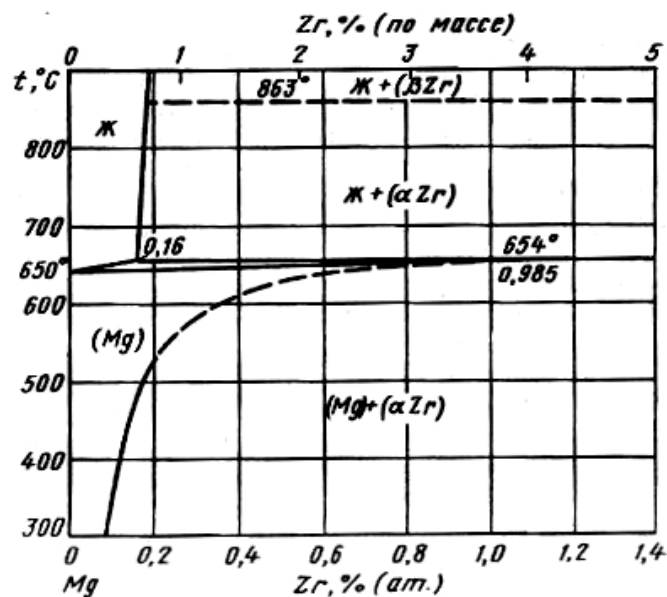


Рисунок 1.3 – Діаграма стану Mg - Zr [36]

При плавці магнієвих сплавів в сталевих тиглях присадка цирконію очищає розплав від заліза за рахунок утворення і подальшого видалення фази Fe_2Zr . У свою чергу, поглинання магнієвим розплавом заліза із стінок тигля знижує вміст цирконію в розплаві.

Цирконій зменшує розчинність вуглецю в магнієвому розплаві, утворюючи власні карбіди. В цьому випадку, ефект впливу вуглецю в сплавах, що містять цирконій, помітно знижується [34].

Структура литих сплавів системи Mg-Zn-Zr складається з твердого розчину цинку і цирконію в магнії і інтерметалідної фази, кількість якої росте зі збільшенням вмісту легуючих елементів. Після термічної обробки структура сплаву складається з α - твердого розчину з присутністю цирконідів цинку або елементарного цирконію. Сплави системи Mg-Zn-Zr мають хороші технологічні властивості, підвищений рівень механічних властивостей і жароміцність [45].

Сплави системи Mg-Zr-Nd належать до категорії жароміцних і значно перевершують за цим показником сплави інших систем [46].

Дія цирконію в цих сплавах, як і в сплавах системи Mg-Zn-Zr, зводиться до отримання дрібнозернистої структури відливок, що забезпечує їх високі механічні властивості.

Дія неодиму на структуру і властивості магнієвих сплавів носить дещо інший характер. Так, в сплавах системи Mg-Nd [47] (рис. 1.4) можуть утворюватися сполуки: $Mg_{12}Nd$, $Mg_{41}Nd_5$, Mg_3Nd , $Mg_{12}Nd$, Mg_2Nd , $MgNd$ [48]. З боку магнію в сплавах спостерігається утворення евтектики при температурі 552 °C, в якій концентрація неодиму складає 7,6 ат. %.

Інтерметалід $Mg_{12}Nd$ плавиться конгруентно і розпадається по евтектоїдній реакції на Mg і $Mg_{41}Nd_5$. Температура евтектоїдного розпаду сполуки $Mg_{12}Nd$ близько 530 °C, розчинність Nd в Mg складає 0,31...0,34 ат. % [49].

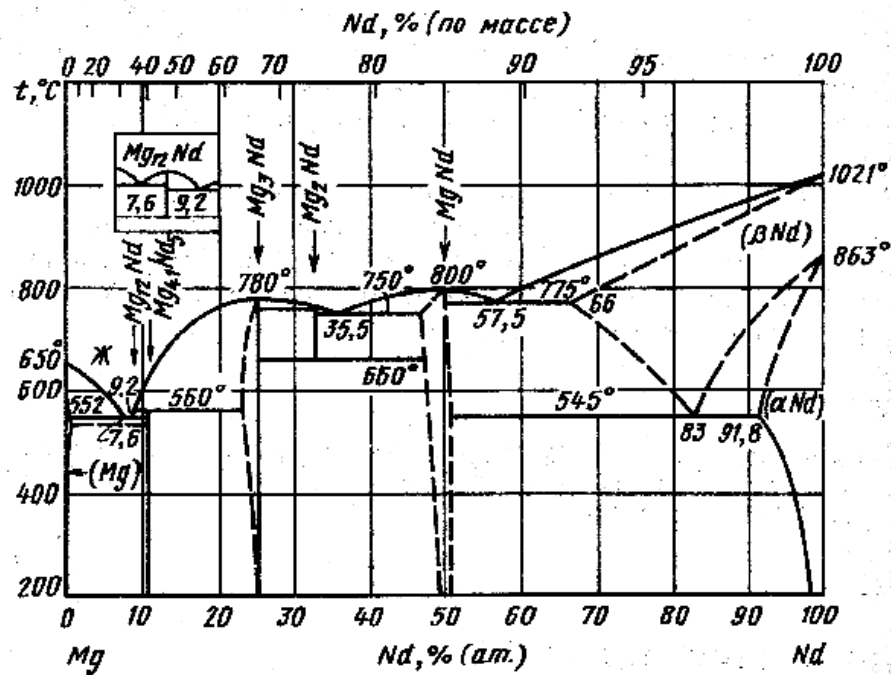


Рисунок 1.4 – Діаграма стану Mg - Nd [36]

У роботі [50] відмічена позитивна роль неодима в утворенні інтерметалідів, які зміцнюють сплав і сприяють підвищенню його термічної стабільності, оскільки температура плавлення цих інтерметалідів складає 1480 °С. Автори дослідження [50] прийшли до висновку, що оптимальна присадка неодима (2,5 %) забезпечує високий комплекс механічних властивостей сплаву.

Структура жароміцних сплавів системи Mg-Zr-Nd складається з твердого розчину і дрібних виділень фази $(\text{Mg, Zr})_{12}\text{Nd}$, розташованих, як по межах зерен, так і в тілі зерна. Дана інтерметалідна фаза є визначальною в підвищенні жароміцності і механічних властивостей магнієвих сплавів [51].

Системи магній - рідкоземельні метали (РЗМ) утворюють окрему групу сплавів, які характеризуються однотипними фазами, що мають однакові кристалічні структури. Сплави магнію з рідкоземельними металами представляють значний практичний інтерес, оскільки механічні властивості магнію і його сплавів при підвищених температурах покращуються при введенні невеликих кількостей рідкоземельних елементів [52, 53, 54].

Добавки РЗМ в магнієві сплави підвищують їх температуру займання [55], яка помітно вища за температуру плавлення.

У магнієвих сплавах з РЗМ, що містяться в інтервалі концентрацій 0,5...1,5 мас. %, утворюється стійка інтерметалідна фаза $Mg_3Al_4Zn_2Re$, яка подрібнює зерно з 120...130 до 40...50 мкм і підвищує мікротвердість сплаву [56]. У іншій роботі [57] вказується, що РЗМ практично не впливають на механічні властивості магнієвого сплаву при кімнатній температурі, але значно покращують їх при 150 °С.

Перспективним направленням підвищення фізико-механічних і експлуатаційних властивостей відливок з магнієвих сплавів є розробка їх нових складів.

Поліпшення механічних і спеціальних властивостей литих магнієвих сплавів може здійснюватися дисперсними частинками, складнолегованим твердим розчином і оптимальною структурою після термічної обробки [58, 59, 60].

Зміцнення магнієвих сплавів дисперсними частинками досягається у більшості випадків в результаті старіння, яке ґрунтується на розпаді пересиченого твердого розчину з виділенням частинок, які блокують ковзання дислокацій і таким чином підвищують механічні властивості. Тому, при виборі легуючих елементів для магнієвих сплавів важливим чинником є здатність їх утворювати тверді розчини з магнієм.

Розчинність елементів в магнії визначається близькістю їх атомних діаметрів (рис. 1.5), які, згідно Юм-Розері [61], повинні відрізнятися не більше ніж на 15 %. При порушенні цього співвідношення відбувається зменшення енергії зв'язку атомів розчинника і легуючих елементів і внаслідок спотворення кристалічної ґратки розчинність зменшується. Проте, існують чинники, що призводять до обмеження утворення твердих розчинів навіть у разі, коли відношення атомних діаметрів сприятливе. До них відносяться - валентність і електронегативність [37].

Дослідження великого числа систем сплавів [37] показало, що метал з більшою валентністю краще розчиняється в металі з меншою валентністю, ніж навпаки. При цьому, збільшення валентності розчиненого елемента призводить до зменшення області твердих розчинів.

Іншою важливою умовою розчинності елемента в металі-основі, згідно з дослідженнями Даркена, Гуррі [62], а також Гшнейднера [63] і Уоббера [64], є відмінність електронегативності елементів, яка не повинна перевищувати 0,2...0,4. З аналізу електронегативності елементів (рис. 1.6) видно, що утворення сплавів на основі магнію ускладнюється внаслідок його низької електронегативності [62].

Для визначення корисності введення того або іншого компонента в сплав необхідно використати дані діаграм стану досліджуваних систем, властивості зміцнюючих фаз, характер структури сплаву і її стійкість при нагріві [51].

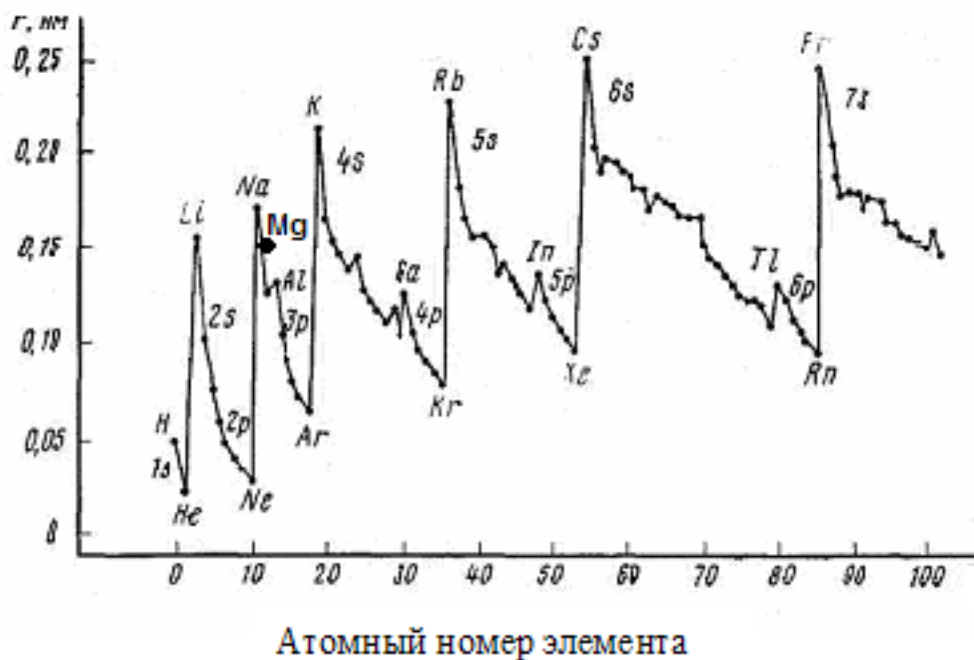
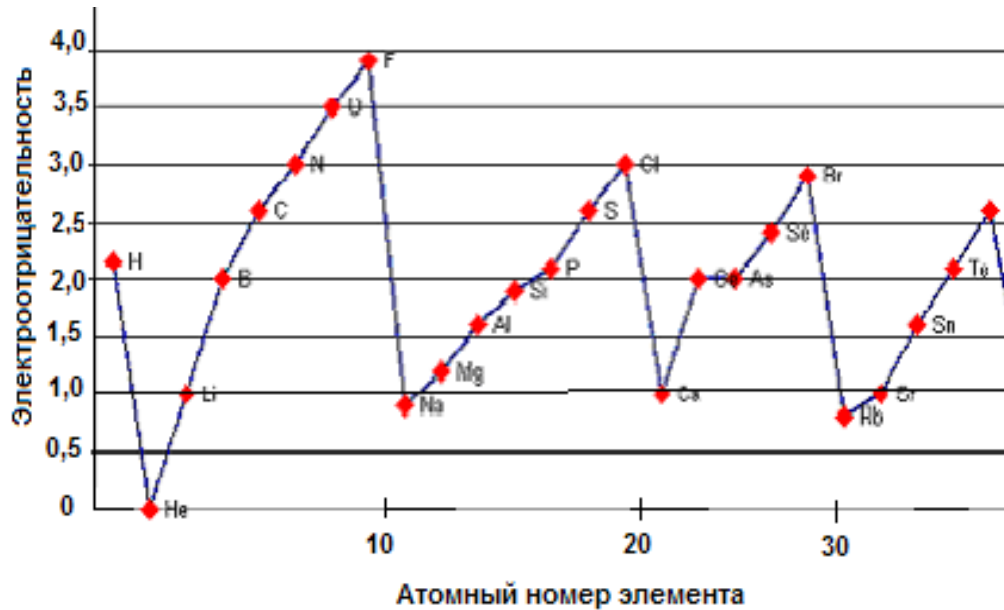


Рисунок 1.5 – Атомні радіуси елементів [58]



Вплив скандію на структуру і властивості відливок з магнієвих сплавів практично не вивчався. Відзначається [71] позитивний вплив модифікатора, що містить скандій, на підвищення механічних властивостей сплаву МЛ5 пч.

Для сплавів системи Mg-Y [72] характерне утворення сполук $Mg_{17}Y_3$, Mg_5Y_2 и Mg_3Y . З боку магнію діаграма стану відноситься до евтектичного типу, де утворюється евтектика при температурі 565 °С і концентрації 9 ат. % Y. Відомі роботи, присвячені вивченню характеру взаємодії елементів в системі Mg-Y, розчинності ітрію в твердому розчині, а також дослідженню складу і структури фаз, що утворюються в ній [73]. Розчинність ітрію при температурі евтектики на думку різних авторів різна: від 9,5 до 12,6 %. При цьому, встановлено, що зі зменшенням температури розчинність ітрію в твердому магнії значно знижується. Дослідники, що вивчали вплив ітрію на властивості магнієвих сплавів, приходять до висновку, що його позитивний вплив на магній обумовлений утворенням фази $Mg_{24}Y_5$, яка дає можливість підвищити міцнісні характеристики сплавів [74, 51]. Добавки ітрію в магнієвий сплав [75] підвищують його властивості за рахунок дисперсних часток оксидів ітрію. Ці результати підтверджують і інші дослідники [76].

Раціональний вміст ітрію в магнієвих сплавах ще вимагає уточнень. Ряд дослідників вважає, що оптимальна присадка ітрію складає 1,5...1,6 % [77], інші [78] – до 5,2 %. В той же час їх висновки однозначні в тому, що утворені інтерметаліди $Mg_{24}Y_5$ подрібнюють мікроструктуру, підвищують міцність при зниженні відносного видовження і звуження магнієвих сплавів.

З рідкоземельними металами (La, Ce, Nd), що мають близькі атомні діаметри, магній утворює велике число з'єднань [57]. Відношення розмірів атомів рідкоземельних металів до розмірів атомів магнію наближається до величини, яка характерна для утворення фаз Лавеса. Тому їх з'єднання мають кристалічну структуру, ізоморфну із структурою $MgCu_2$.

Практично усі елементи IV групи Періодичної системи мають сприятливий чинник по відношенню до магнію. Дані з впливу елементів IVa підгрупи Періодичної системи Д. І. Менделєєва на властивості магнієвих

сплавів носять суперечливий характер і мало вивчені. Хоча атомний чинник титану, цирконію, гафнію і торію знаходиться в межах сприятливої зони по відношенню до магнію, але їх розчинність в твердому стані у всіх випадках обмежена. Metали підгрупи *IVa* рідко утворюють широку область твердих розчинів, за винятком інших елементів цієї підгрупи з аналогічними електронними структурами [37].

Автори роботи [79] встановили, що температура кристалізації магнію не змінюється при введенні в його розплав титану. Металографічні дослідження злиwkів магнію з титаном показали, що частинки титану механічно включені в магній, утворюючи області сегрегації. Таким чином, увесь титан, що знаходиться в рідкому магнії, виділяється з розплаву при його твердінні. Інші автори вважають, що титан у кількості 0,2...0,4 % зміцнює магнієвий сплав і підвищує його пластичність за рахунок утворення інтерметалідних фаз [80]. Відомо дуже мало даних про вплив титану на механічні властивості магнію і його сплавів. Нині титан практично не використовується як легуюча добавка до магнію.

З елементів *IV* групи Періодичної системи, гафній є дорогим і найменш поширеним елементом. Мабуть з цим пов'язана відсутність досліджень впливу гафнію на механічні властивості магнію і його сплавів [37]. Ряд дослідників також стверджує, що ці метали не сплаваються навіть після тривалої витримки при високих температурах [81].

Електропозитивний характер елементів *IVб* підгрупи (кремнію, германію і олова) підвищується у міру збільшення атомного номера і стійкіші з'єднання утворюватимуться між магнієм і кремнієм, а менш стійкі - між магнієм і свинцем. Вказані вище елементи утворюють з магнієм з'єднання Mg_2Si , Mg_2Ge , Mg_2Sn . При цьому відбувається поступове зниження температури плавлення з'єднань у міру збільшення атомного номера розчиненого елемента. Виділення з'єднань Mg_2Si и Mg_2Ge обмежує утворення твердого розчину кремнію і германію, і розчинність їх в магнії

незначна (близько 0,003 ат. % кожного). Максимальна розчинність олова (3,35 ат. %) нижче розчинності свинцю (7,75 ат. %) [37].

Кремній погано розчиняється в магнії при кімнатній температурі. Незначна кількість його в магнії значно збільшує пластичність сплаву, практично не впливаючи на межу міцності. Із зростанням вмісту кремнію підвищується твердість і міцність сплаву в результаті утворення з'єднання Mg_2Si . Максимальна міцність досягається при введенні 1 % Si, тоді як при більшому змісті кремнію властивості сплавів погіршуються [37]. Наявність кремнію в магнієвих сплавах [40] сприяє утворенню евтектичної складової, що підвищує рідкотекучість і знижує гарячеламкість, тому він особливо ефективний при отриманні відливок литвом під тиском. У іншій роботі [82] відзначається, що в системі добавки кремнію підвищують міцнісні характеристики без зміни пластичності аж до вмісту кремнію 1,2 %. В сплавах з 8,5 % Al при підвищенні вмісту кремнію до 0,8 % пластичність змінюється не істотно, але при введенні 1,2 % Si помітно падає. Інтерметаліди що при цьому утворюються Mg_2Si підвищують жароміцність сплаву. При виготовленні фасонного литва в шихту можуть потрапляти частки кремнезему, які при взаємодії з магнієм відновлюються до кремнію, який взаємодіє із залізом і утворює інтерметалідні фази [83, 84].

Олово знижує межу міцності і опір корозії магнієвих сплавів, проте деяке поліпшення їх властивостей може бути досягнуте за допомогою старіння заздалегідь загартованих сплавів за рахунок виділення з пересиченого твердого розчину фази Mg_2Sn [36]. В інших роботах вказується, що олово значно зміцнює магній, трохи знижуючи при цьому пластичність. При цьому, сплави, що містять 4 % Sn і більше, при старінні зміцнюються [37].

Вплив германію на механічні властивості магнієвих сплавах не вивчався.

2 МЕТОДИ ПРОВЕДЕННЯ ДСЛІДЖЕНЬ

2.1 Проведення дослідних плавок, термічної обробки і визначення хімічного складу металу

Для обраних досліджень були взяті базові промислові сплави МЛ5 і МЛ10 (ГОСТ 2856-79, табл. 2.1) виробництва АТ «МОТОР СІЧ», які виплавляли в тигельній індукційній печі ИПМ-500 номінальною місткістю 0,5 т, потужністю 140 кВт і продуктивністю 230 кг/год, а також в газовій роздавальній печі номінальною місткістю 150 кг.

Шихтою досліджуваних сплавів були наступні матеріали: магній первинний чушковий Мг 90, Мг 95, Мг 96 (ГОСТ 804-93) [86], цинк чушковий Ц2 (ГОСТ 3640-94) [87], лігатура Mg-Nd, лігатура Mg-Sc, лігатура Mg-Zr Л2, алюміній первинний чушковий А5 (ГОСТ 11069-74) [88], лігатура Al-Mn. Досліджувані елементи вводили лігатурами на основі алюмінію і магнію з Ca, Ba, Ge, Sc, Si, Ag, Ti, Y, Zn, Hf, а також олово марки 01пч (ГОСТ 860-75) [89].

Таблиця 2.1 – Хімічний склад сплавів МЛ5 і МЛ10 [85]

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

В тигельну піч ИПМ-500 завантажували заздалегідь нагріті шихтові матеріали і після розплавлення переливали у виймальні тиглі при 650...730 °С. Виймальні тиглі встановлювали в роздавальні печі, в яких доводили сплав за хімічним складом і рафінували флюсом ВІ-2 при 740...760 °С. Після цього в розплав вводили зростаючі присадки лігатур відповідних елементів (0; 0,05; 0,1; 1,0 % – за розрахунком), підігрівали,

витримували розплав і при 730 °С заливали литі зразки і заготовки для механічних випробувань і металографічного контролю.

Дослідження металу проводили після термічної обробки за режимом: нагрів (до 415^{±5} °С для МЛ5 і 540^{±5} °С для МЛ10), витримка 15 годин, охолодження на повітрі і старіння при 200^{±5} °С, витримка 8 годин, охолодження на повітрі.

Термічну обробку відливок проводили в термічній шахтній печі типу Белвью, потужністю 112 кВт і продуктивністю 95 кг/год, а також термічній печі типу ПАП-4М, продуктивністю 50 кг/год.

Якість литих зразків і заготовок з магнієвих сплавів в промислових умовах визначали рентгенівським методом контролю за допомогою апаратів РАП-150/300, РУП 150/300, РУП 400-5 і МИРА-2Д і реєстрували отримані дані на рентгенівські плівки РМ-1, РТ-1, РТ-2.

2.2 Якісні і кількісні методи оцінки структурних складових литва

Макро- і мікроструктуру досліджуваних сплавів вивчали методами світлової мікроскопії («Neophot 32», «OLYMPUS IX 70») при збільшенні до 500 разів. Шліфи для аналізу мікроструктури вивчали після термічної обробки, реактив для щавлення складався з 1 % азотної кислоти, 20 % оцтової кислоти, 19 % дистильованої води, 60 % етиленгліколя.

Фрактографічний аналіз зламів зразків проводили на електронному скануючому мікроскопі «JSM-6360LA».

Фазовий аналіз структурних складових магнієвих сплавів вивчали на електронному мікроскопі - мікроаналізаторі з енергодисперсійною приставкою РЭММА 202М і РЭМ 16И. У кожному аналізованому мікрооб'ємі записували енергодисперсійні спектри, які кількісно обробляли

за спеціальною програмою на ПЕВМ. Обробкою цих спектрів визначали інтенсивності аналітичних ліній хімічних елементів, присутніх в спектрі.

2.3 Визначення механічних властивостей

Механічні властивості зразків з магнієвих сплавів визначалися на розривній машині "INSTRUN" 2801 по ГОСТ 1497 - 84 [90] и ГОСТ 2856 - 79 [85]. Границю міцності (σ_B) і відносне видовження (δ) визначали як на стандартних зразках з магнієвих сплавів, так і на зразках після їх витримки у венофундині впродовж 1, 2, 3 і 6 місяців при температурі $36 \pm 1,0$ °С, стабільність якої забезпечувалася ультратермостатом УТ-15. Зразки перед розміщенням у заміниках крові (венофундин, гелофузин) знежирювали етиловим спиртом. Через задану кількість часу зразки виймалися з розчину, з їх поверхні видаляли продукти корозії хромовим ангідридом, в якому зразки витримували при температурі 18 - 25 ° С на протязі 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-700AT при навантаженні 0,1 Н згідно ГОСТ 9450-76 [91, 92].

2.4 Дослідження регенерації кісткової тканини при остеосинтезі імплантатами із сплавів на основі магнію

Дослідження виконано на 12 статевозрілих кролях. Оперативні втручання здійснювали в умовах операційної районної ветеринарної лікарні. Моделювали

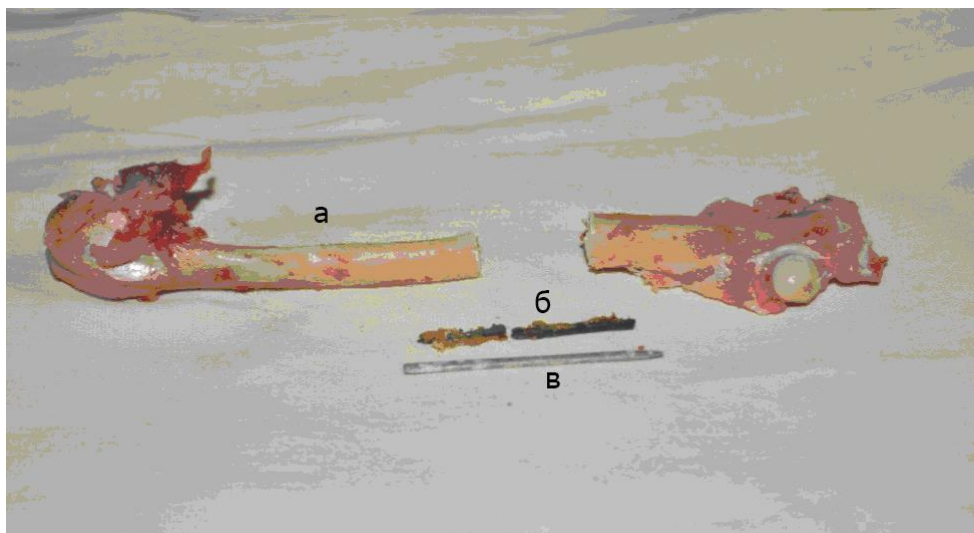
переломи верхньої третини обох стегнових кісток. В основній групі проводили інтрамедулярний остеосинтез фіксаторами зі сплаву МЛ-10, легovanого сріблом. У контрольній групі тварин остеосинтез виконали стрижнями з нержавіючої сталі - 12Х18М10Т (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 – Рентгенограма кролика після остеосинтезу імплантатами зі сплаву МЛ-10

Тварин виводили з експерименту в терміни 2 тижні, 1,4 і 6 місяців з моменту операції. Після виведення тварин з експерименту, стегнову кістку розпилювали через зону перелому разом з імплантатом. Для забору біологічного матеріалу проводили зріз по зоні репарації (рис. 2.2).

Для патоморфологічного дослідження фрагменти кісткової тканини фіксували в 15 % розчині нейтрального формаліну. Декальцинацію проводили в 10 % розчині азотної кислоти, приготовленої на 5 % формаліні з додаванням 5 г ацетату калію. Для фарбування декальцінованих тканини використовували гематоксилін і еозин за стандартною методикою. Надалі використовувалася безкислотна декальцинація в 5 % розчині трилону Б, рН середовища 7,4.



а) стегнова кістка кроля, б) віддалений імплантат зі сплаву МЛ-10,
в) вихідний вид фіксатора зі сплаву МЛ-10, який не встановлювали

Рисунок 2.2 – Стегнова кістка, яку розпиляно через зону перелому
разом з імплантатом

Пролиферативна активність клітин кісткової тканини визначалася з використанням моноклональних антитіл проти ядерних антигенів Ki-67 Пн - Ху Ki-67 Антиген, клон МІВ -1 («ДАКО», Данія). Дослідження проводили непрямим імунопероксидазним методом з попереднього 2-х хвилинного мікрохвильового демаскування епітопа в мікрохвильовій печі Samsung при 720W. У другому шарі використовували мічені пероксидазою антитіла проти Ki-67- антигену і гамма-глобулінів миші стандартної системи візуалізації LSAB фірми ДАКО (Данія), а в якості хромогену використовували DAB (діамінобензидін). Імуногістохімічні виявлення антигенів проводили згідно з протоколом, описаним в інструкціях фірми-виробника відповідних антитіл.

3 ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ МАГНІЄВИХ СПЛАВІВ НА СТРУКТУРОУТВОРЕННЯ, МЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ТОКСИЧНІСТЬ

3.1 Аналіз механічних властивостей існуючих сплавів на основі магнію і вибір критеріїв при виробництві імплантатів для остеосинтезу

Досліджували структуру і механічні властивості чистого магнію і сплавів МЛ5 і МЛ10 виробництва АТ «МОТОР СІЧ» в порівнянні з властивостями кістки людини.

Аналіз літературних даних по вивченню механічних властивостей різних кісток людини [93] показав, що їх рівень властивостей знаходиться в наступних межах: $\sigma_b = 130...150$ МПа та $\delta = 1...2$ %. З огляду на те, що середня швидкість зростання кісток при переломах становить ~ 3 місяці, механічні властивості сплавів вивчали в динаміці на зразках після їх витримки в гелофузині (штучний замінник крові) протягом 1, 2, 3 і 6 місяців (табл. 3.1)

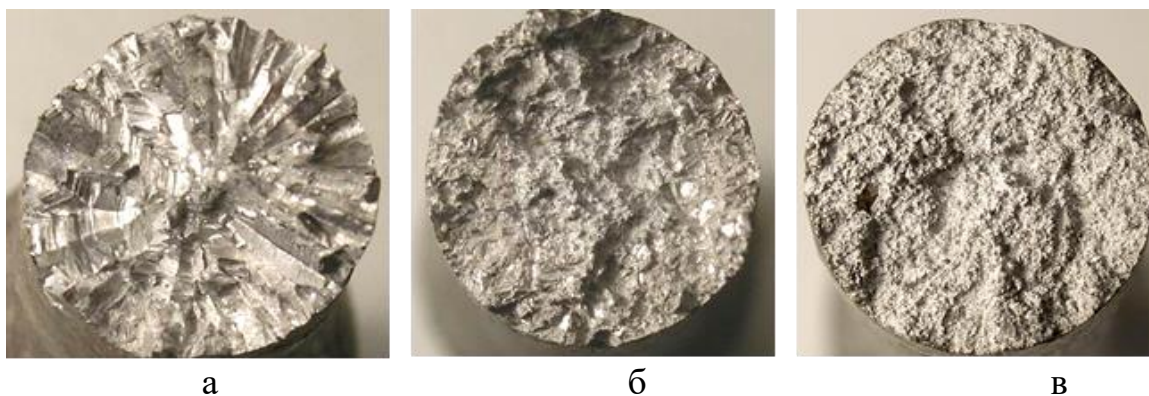
Таблиця 3.1 – Механічні властивості сплавів на основі магнію після витримки в гелофузині. *)

Матеріал	Вихідний		1 місяць		2 місяці		3 місяці		6 місяців	
	σ_b , МПа	δ , %	σ_b , МПа	δ , %	σ_b , МПа	δ , %	σ_b , МПа	δ , %	σ_b , МПа	δ , %
Mg чистий	160	2,0	140	2,0	110	1,9	80	1,8	50	1,5
МЛ5	230	3,2	170	3,1	135	3,1	100	3,0	70	1,8
МЛ10	235	4,0	180	3,8	145	3,5	110	3,2	80	2,3
Примітка. *) – середні значення.										

Макрофрактографічне дослідження зламів литих зразків з чистого магнію показало наявність крихкої грубокристалічної структури

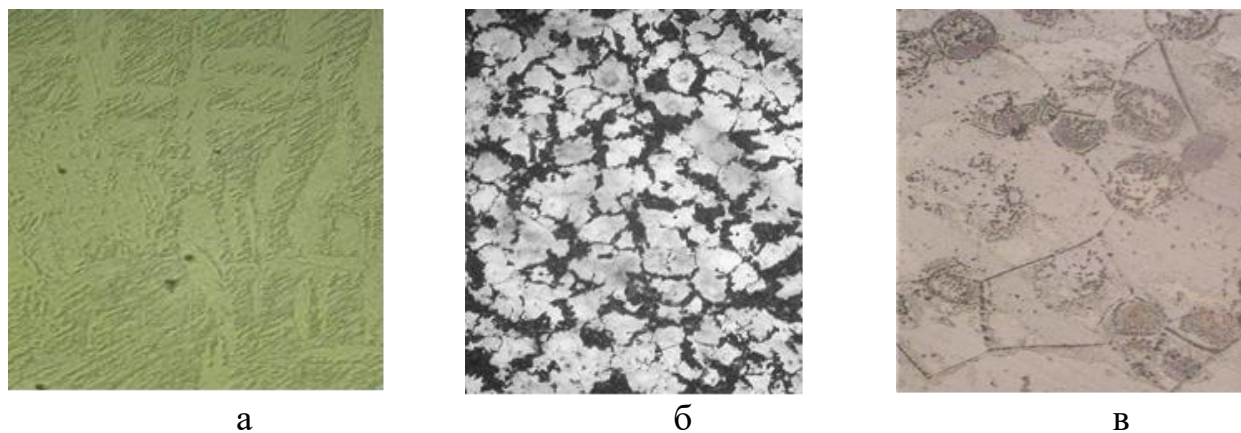
(рис. 3.1, а). Фрактограма стандартного сплаву МЛ5 була помітно подрібненою (рис. 3.1, б), а сплав МЛ10 мав підвищену частку в'язкої складової в зламі і мав матову дрібнокристалічну структуру (рис. 3.1, в).

Мікроструктура виливків з чистого магнію має неоднорідну будову (рис. 3.2, а). Мікроструктура сплаву МЛ5 стандартного складу представляла собою δ -твердий розчин з наявністю евтектики типу $\delta+\gamma$, що розташовується по межах зерен, і окремих включень γ -фази (рис. 3.2, б). Мікроструктура термообробленого сплаву МЛ10 представляла собою δ -твердий розчин з наявністю евтектики сферичної форми складного складу, що містить Zr і Nd (рис. 3.2, в).



а - 99,9% Mg; б – МЛ5; в – МЛ10

Рисунок 3.1 – Макроструктура зламів зразків, $\times 5$



а - 99,9% Mg; б – МЛ5; в – МЛ10

Рисунок 3.2 – Мікроструктура термооброблених зразків; $\times 100$

Аналіз отриманих даних показав, що втрата пластичних властивостей досліджуваних матеріалів при різній витримці в розчині гелофузину не значна і відповідає пластичності матеріалу кістки практично до 6 місяців витримки зразків. Однак, витримка зразків в гелофузині перед їх випробуваннями призводить до значної втрати міцності. Так, зразки з чистого магнію до витримки в гелофузині мають рівень міцності відповідний міцності кістки, який незначно зменшується після 1 місяця витримки. Збільшення часу витримки зразків до 3 і більше місяців робить застосування магнію для імплантатів непридатним через їх низьку міцність (менше міцності кістки). Зразки із сплавів МЛ5 і МЛ10 мають більш високі показники міцності в порівнянні з чистим магнієм. Однак рівень їх міцності після 3 місяців витримки в гелофузині недостатній і не відповідає міцності кістки, що може привести до передчасного руйнування конструкції при прикладанні зовнішнього навантаження.

Таким чином, досліджувані матеріали на основі магнію не можуть забезпечити міцність, рівну міцності кістки на протязі її зростання після перелому ($\sigma_v \geq 150$ МПа і $\delta \geq 3$ % протягом 3 місяців). Підвищити механічні властивості магнієвих сплавів можливо за рахунок застосування металургійних технологій, одним з перспективних напрямків розвитку яких є мікролегування.

3.2 Обґрунтування вибору легуючих і модифікуючих елементів для магнієвих сплавів

Основними способами отримання високої міцності у литих сплавах при збереженні достатньої в'язкості є: утворення складнолегованих твердих розчинів, зміцнення дисперсними частинками і створення оптимальної структури термічною обробкою.

Для забезпечення сприятливого поєднання міцносних і пластичних властивостей литих магнієвих сплавів можливе використання усіх трьох напрямів.

При виборі легуючих елементів для магнієвих сплавів важливим чинником є їх здатність утворювати тверді розчини з магнієм. Розчинність елементів в магнії визначається близькістю їх атомних радіусів, які, згідно з Юм - Розері, повинні відрізнятися не більше ніж на 15 % [61]. При порушенні цього співвідношення відбувається зниження енергії зв'язку атомів розчинника і легуючих елементів і внаслідок викривлення кристалічної ґратки розчинність зменшується. Іншою важливою умовою розчинності елементу в металі-основі, згідно з дослідженнями Даркена, Гуррі, а також Гшнейднера і Уоббера, є відмінність електронегативності елементів, яка не повинна перевищувати 0,2...0,4 [62 - 64].

З усього різноманіття елементів періодичної системи Д. І. Менделєєва, лише небагато з них, що мають сприятливе співвідношення атомного діаметру ($\leq 15\%$) і електронегативності ($\leq 0,4$), здатні утворювати тверді розчини заміщення з магнієм, незначно спотворюючи його кристалічну ґратку і зміцнюючи його (табл. 3.2). Ці елементи представляють інтерес для дослідження їх впливу на структуру і властивості магнієвих сплавів.

Таблиця 3.2 – Атомні радіуси (A_r), електронегативність елементів (E/O) і співвідношення їх по відношенню до магнію

Група таблиці	Елемент	$A_{r \text{ Эл.}}$ нм	$(A_{r \text{ Mg}} - A_{r \text{ Эл}}) / A_{\text{Mg}}$, %	$E/O_{\text{Эл.}}$	$E/O_{\text{Mg}} - E/O_{\text{Эл.}}$
1	2	3	4	5	6
I а	Ag	0,144	10,0	0,56	0
	Li	0,155	3,1	0,40	0,16
II а	Mg	0,160	--	0,56	--
II б	Zn	0,138	13,8	0,66	-0,10
	Cd	0,156	2,5	0,62	-0,06

Кінець таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6
III а	Sc	0,164	1,2	0,53	0,03
	Y	0,181	-13,1	0,48	0,08
	In	0,166	-3,8	0,69	-0,13
	Nd	0,182	-13,8	0,95	-0,39
III б	Al	0,143	10,6	0,70	-0,14
	Ga	0,141	11,9	0,75	-0,19
IV а	Ti	0,146	8,8	0,61	-0,04
	Zr	0,160	0	0,57	-0,01
	Hf	0,159	0,6	0,50	0,06
IV б	Si	0,136	15,0	0,83	-0,27
	Ge	0,137	14,4	0,84	-0,28
	Sn	0,158	1,3	0,75	-0,19
	Pb	0,175	-9,4	0,78	-0,22

Зміцнення дисперсними частками магнієвих сплавів є іншим важливим чинником поліпшення їх властивостей. Магній, взаємодіючи з рядом елементів, утворює інтерметаліди, що зміцнюють сплав. Утворення інтерметалідів і їх властивості обумовлені електронною будовою взаємодіючих елементів, що входять в сплав (табл. 3.3).

Проте, підбір легуючих компонентів для магнієвих сплавів при виробництві імплантів для остеосинтезу вимагає додаткових обмежень, обумовлених їх токсичністю. На підставі цього, перспективними елементами для легування магнієвих сплавів з метою підвищення не лише механічних властивостей, але і усунення токсичного впливу на організм людини, були вибрані: Ge, Nd, Ag, Si, Y, Sc, Zr, Ti, Hf.

Таблиця 3.3 – Фрагмент таблиці періодичної системи Д. І. Менделєєва, що відображає електронну конфігурацію елементів

Період	Група			
	I	II	III	IV
1	H $1s^1$			
2	Li $2s^1$	Be $2s^2$	B $2s^2 2p^1$	C $2s^2 2p^2$
3	Na $3s^1$	Mg $3s^2$	Al $3s^2 3p^1$	Si $3s^2 3p^2$
4	K $4s^1$	Ca $4s^2$	Sc $3d^1 4s^2$	Ti $3d^2 4s^2$
	Cu $3d^{10} 4s^1$	Zn $3d^{10} 4s^2$	Ga $3d^{10} 4s^2 4p^1$	Ge $3d^{10} 4s^2 4p^2$
5	Rb $5s^1$	Sr $5s^2$	Y $4d^1 5s^2$	Zr $4d^2 5s^2$
	Ag $4d^{10} 5s^1$	Cd $4d^{10} 5s^2$	In $4d^{10} 5s^2 5p^1$	Sn $4d^{10} 5s^2 5p^2$
6	Cs $6s^1$	Ba $6s^2$	Nd(лантаноїди) $4f^4 6s^2$	Gf $4f^{14} 5d^2 6s^2$
	Au $4f^{14} 5d^{10} 6s^1$	Hg $4f^{14} 5d^{10} 6s^2$	Tl $4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^1$	Pb $4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^2$

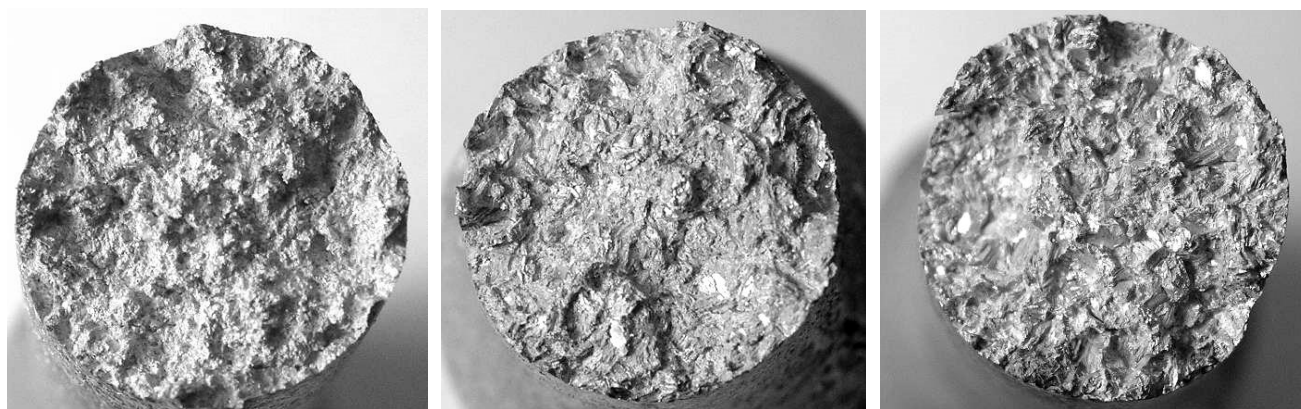
Досліджували вплив вищезгаданих елементів на структуроутворення і механічні властивості відливок з магнієвого сплаву МЛ5, як найбільш дешевого для проведення експериментів.

3.3 Вплив елементів I і II груп Періодичної системи

З елементів I і II груп Періодичної системи тільки срібло і цинк мають сприятливий чинник по відношенню до магнію. Ці елементи мають обмежену розчинність в твердому стані і можуть утворювати з магнієм велику кількість інтерметалідів.

Вивчали вплив срібла (0,046 %, 0,12 % і 0,98 %) на структуру і властивості магнієвого сплаву МЛ5. Властивості магнієвого сплаву МЛ5 вивчали при вмісті 0,32 і 0,97 %. Хімічний склад сплаву МЛ5 досліджуваних варіантів задовольняв вимогам ГОСТ 2856-79 і за змістом основних елементів знаходився приблизно на одному рівні (8,8 % Al, 0,35 % Mn, 0,32 % Zn, 0,01 % Fe, 0,007 % Cu, 0,02 % Si).

Макрофрактографічне дослідження зламів литих зразків із стандартного сплаву МЛ5 показало наявність в структурі крупнокристалічної будови. Введення срібла і підвищений вміст цинку помітно подрібнили макроструктуру і характер зламу ставав матовим дрібнокристалічним (рис. 3.3).



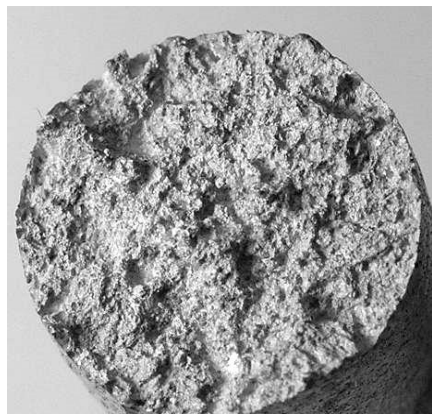
а

б

в

а – стандартний сплав; б – 0,046 % Ag; в – 0,12 % Ag

Рисунок 3.3 – Макрофрактограми зламів литих зразків із сплаву МЛ5 зі сріблом і цинком; $\times 5$



Г



Д

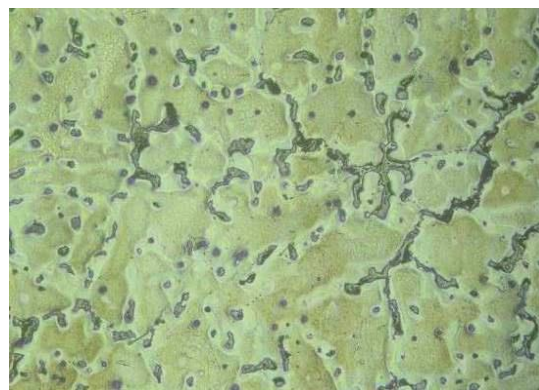
Г – 0,98 % Ag; Д – 0,97 % Zn

Рисунок 3.3, аркуш 2

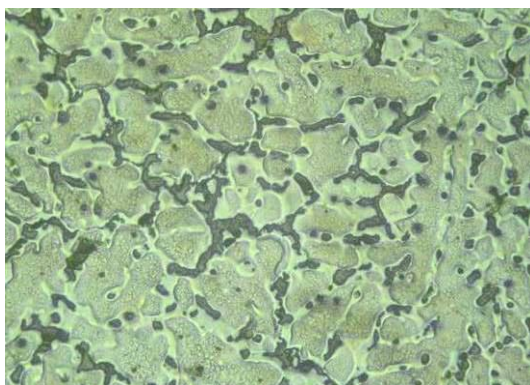
Мікроструктура сплаву МЛ5 стандартного складу представляла собою δ -твердий розчин з наявністю евтектики типу $\delta+\gamma$, розташованою по межах зерен, і окремих інтерметалідів γ -фази (рис. 3.4 а).



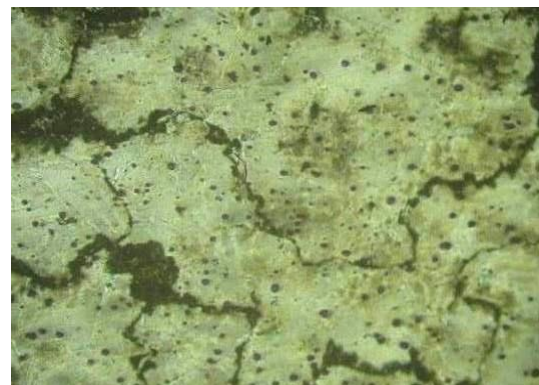
а



б



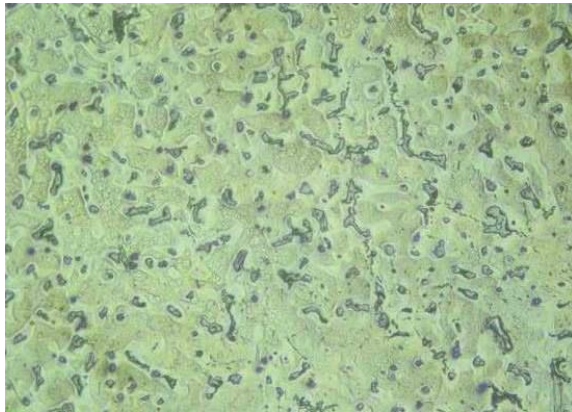
в



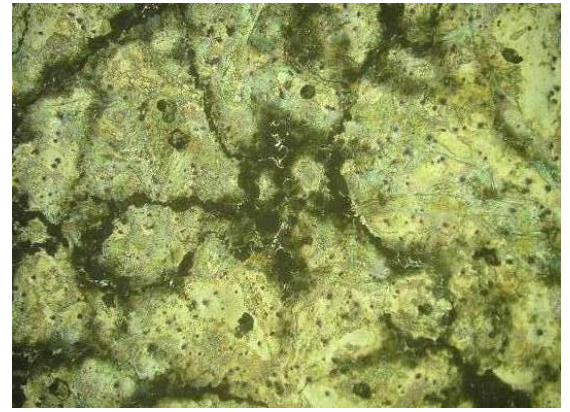
г

а, б – стандартний сплав; в, г – 0,046 % Ag

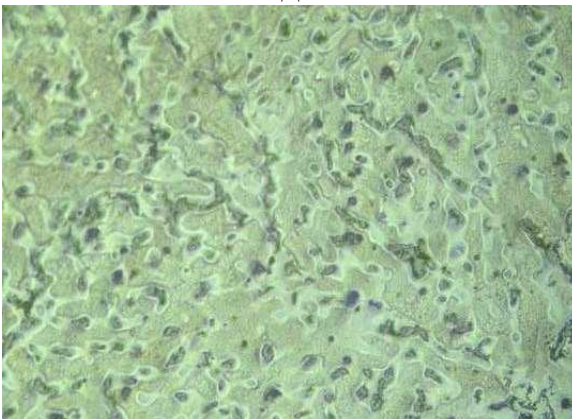
Рисунок 3.4 – Мікроструктура сплаву МЛ5 з сріблом і цинком до - (а, в, д, ж, і; $\times 100$) і після (б, г, е, з, к; $\times 200$) термообробки



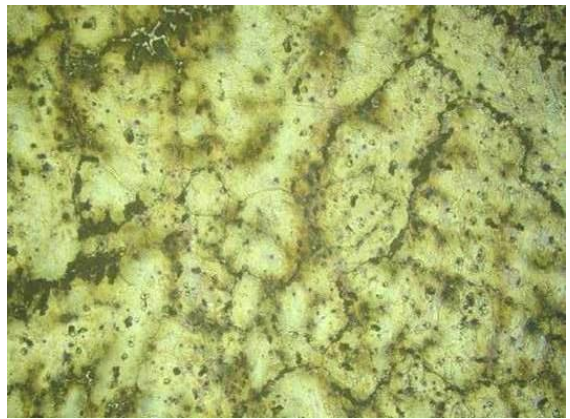
д



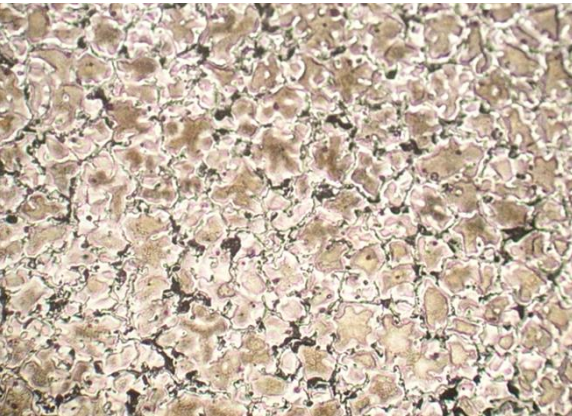
е



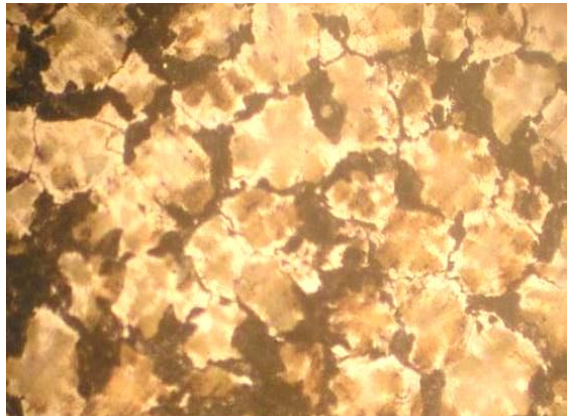
ж



з



і



к

д, е – 0,12 % Ag; ж, з – 0,98 % Ag; і, к – 0,97 % Zn

Рисунок 3.4, лист 2

Срібло і підвищений вміст цинку сприяли деякому зменшенню відстані між осями дендриту другого порядку і розмірів структурних складових (табл. 3.4), а також дробленню евтектики (рис. 3.4 в, д, ж, і).

З підвищенням концентрації срібла і цинку в сплаві спостерігалися скупчення інтерметалідів, але розміри самих інтерметалідів зменшилися. В сплаві, що містить 0,98% Ag спостерігалися плени (рис. 3.5). Після проведення термічної обробки по стандартному режиму в структурі сплаву спостерігалась пластинчаста евтектика $\delta+\gamma$ і частинки інтерметалідної γ - фази (див. рис. 3.4).

Таблиця 3.4 – Розміри структурних складових в зразках із сплаву МЛ5 з сріблом і підвищеним вмістом цинку

Елемент	Вміст, мас. %	Відстань між осями дендритів 2 ^{го} порядку, мкм	Величина мікрозерна, Мкм
Zn	0,32 (станд.)	22...24 (23)	110...190 (140)
	0,97	16...20 (18)	80...120(100)
Ag	0,046	16...20 (18)	80...200 (120)
	0,12	16...20 (18)	60...160 (100)
	0,98	15...19 (17)	50...130 (90)

Примітка. У дужках представлені середні значення.

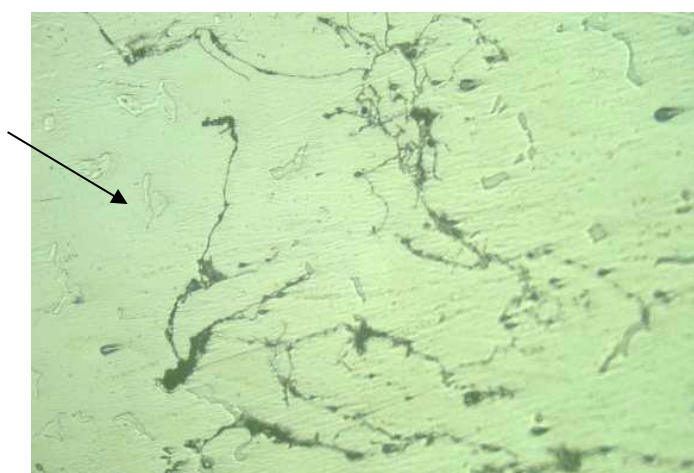


Рисунок 3.5 – Плени в зразках зі сплаву МЛ5 с 0,98 % Ag; $\times 500$

Середня мікротвердість δ - твердого розчину стандартного сплаву (до термообробки) складала 1115 МПа, а евтектики 1227 МПа. Після проведення термообробки мікротвердість матриці і евтектики збільшилася, причому мікротвердість евтектики по відношенню до матриці стала меншою (табл. 3.5).

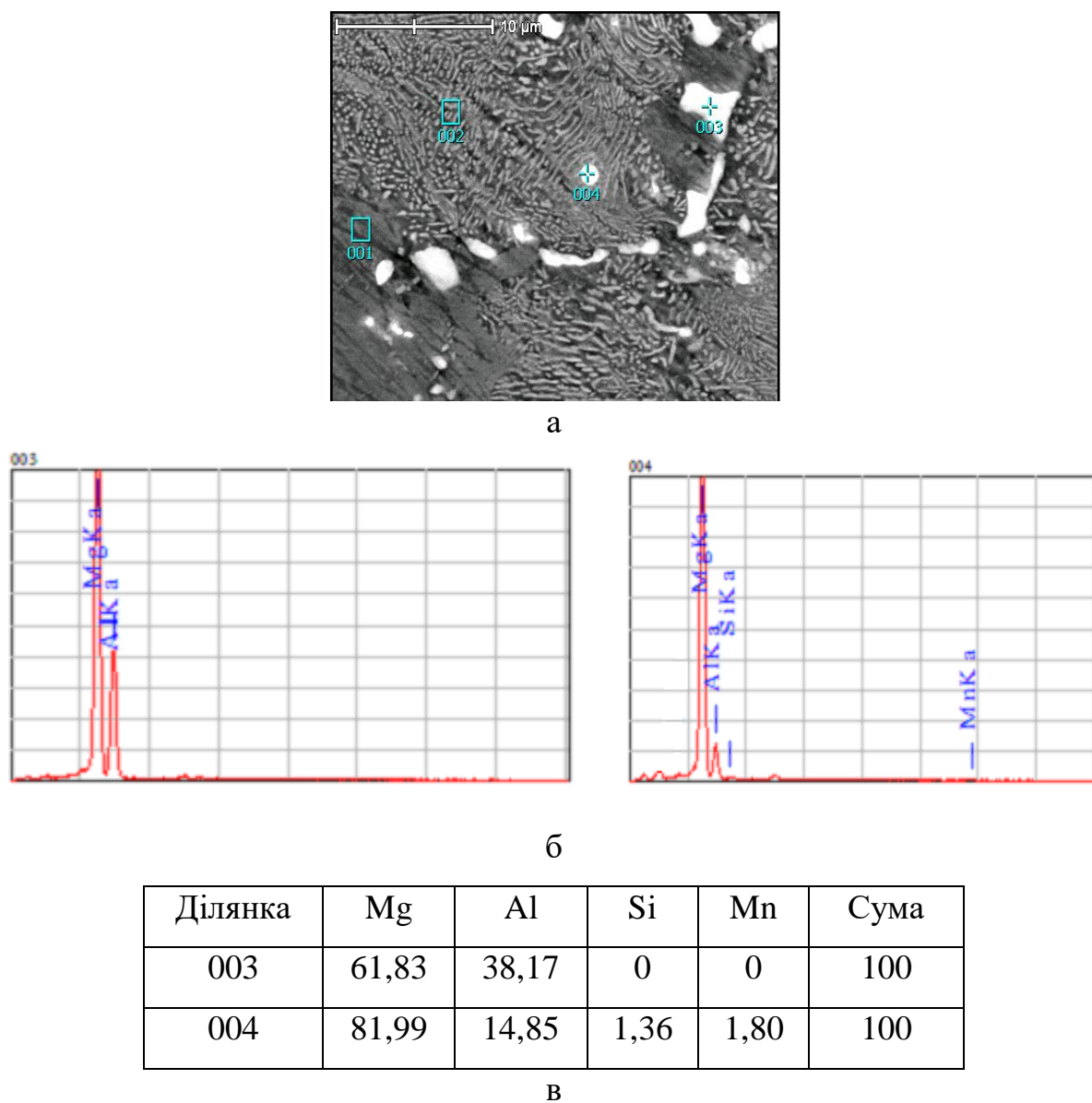
У стандартному сплаві МЛ5 інтерметалідна фаза була двох типів: сферичної форми усередині зерен і пластинчатою по межах зерен. За результатами мікрорентгеноспектрального аналізу сферичні інтерметаліди містили $\sim 15\%$ Al, $\sim 80\%$ Mg і додатково Si і Mn, пластинчаті інтерметаліди мали склад $\sim 60\%$ Mg и $\sim 40\%$ Al (рис. 3.6).

Таблиця 3.5 – Мікротвердість матриці і евтектики в зразках зі сплаву МЛ5, що містять, срібло і цинк, до і після термічної обробки

Елемент	Вміст, мас. %	Мікротвердість HV, МПа			
		матриця		Евтектика	
		до т/о	після т/о	до т/о	після т/о
Zn	0,32 (станд.)	1064,0-1167,8 (1115,9)	1167,8-1287,5 (1227,7)	1688,4-1780,8 (1734,6)	1323,2-1428,4 (1375,8)
	0,97	1114,1-1185,5 (1163,3)	1354,4-1414,6 (1384,5)	1785,8-1838,9 (1812,4)	1378,4-1500,7 (1439,6)
Ag	0,046	1114,1-1167,8 (1141,0)	1167,8-1287,5 (1227,7)	1744,5-1784,3 (1764,4)	1355,1-1467,5 (1411,3)
	0,12	1114,1-1176,9 (1145,5)	1287,5-1426,6 (1357,1)	1765,6-1788,6 (1777,1)	1358,3-1489,8 (1424,1)
	0,98	1114,1-1225,5 (1169,8)	1354,4-1426,6 (1390,5)	1790,8-1845,9 (1818,4)	1423,4-1511,7 (1467,6)
Примітка. У дужках представлені середні значення.					

Сферичні інтерметаліди, що розташовані усередині зерен, вірогідно, можуть служити центрами кристалізації, на відміну від пластинчатих

інтерметалідів з нижчою температурою плавлення і розташованих, відповідно, по межах зерен. Мікрорентгеноспектральний аналіз сплаву МЛ5 зі сріблом (рис. 3.7) і підвищеним цинком (рис. 3.8) показав, що ці елементи входять до складу інтерметалідів і змінюють структурні характеристики металу.



а - місця аналізу; в - спектрограми аналізованих місць; б – хімічний склад відмічених ділянок (мас. %)

Рисунок 3.6 – Результати МРСА стандартного сплаву МЛ5; $\times 4500$

Механічні властивості, отримані на зразках без термообробки, відрізнялися значним розбігом. Термічна обробка знижувала хімічну неоднорідність сплаву, зрівнювала мікротвердість матриці і евтектики (див. табл. 3.5), що зменшувало структурну напругу і забезпечувало отримання більш високих механічних характеристик (табл. 3.6).

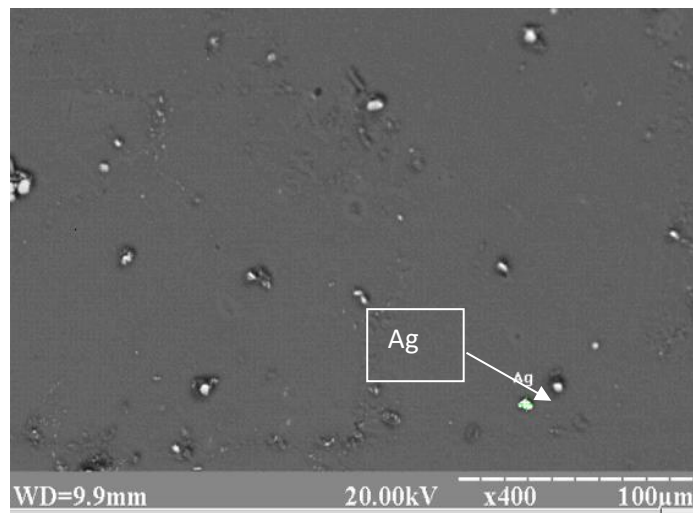
Таблиця 3.6 – Механічні властивості сплаву МЛ15 зі сріблом і цинком

Еле- мент	Вміст, мас.%	Вих.		1 місяц		2 місяці		3 місяці		6 місяців	
		σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %
Zn	0,32	232,7	2,8	200	2,5	155	2,4	110	2,0	80	1,8
	0,97	240,0	4,5	190	4,2	160	3,8	120	3,5	75	2,0
Ag	0,046	235,6	4,5	205	4,3	182	4,1	160	4,0	100	2,5
	0,12	243,4	4,4	200	4,3	177	4,2	155	4,0	95	2,3
	0,98	258,0	4,2	190	4,0	168	3,9	145	3,7	87	2,0

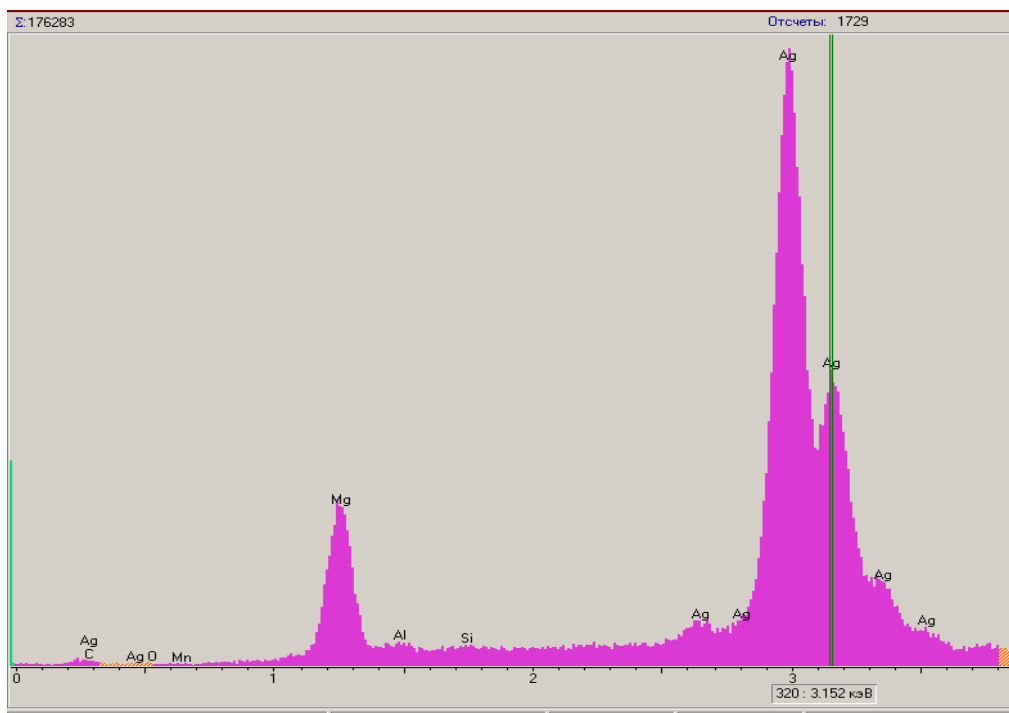
Примітка. У таблиці представлені середні значення.

3.4 Вплив елементів III групи Періодичної системи

Досліджували вплив скандію, ітрію і неодиму, що відносяться до III підгрупи Періодичної системи Д. І. Менделєєва і мають сприятливий чинник по відношенню до магнію, на структуру і властивості магнієвого сплаву. Згідно діаграм стану цих елементів з магнієм, вони мають обмежену розчинність в магнії в рідкому стані, з пониженням температури розчинність їх в твердому магнії значно знижується.



а



б

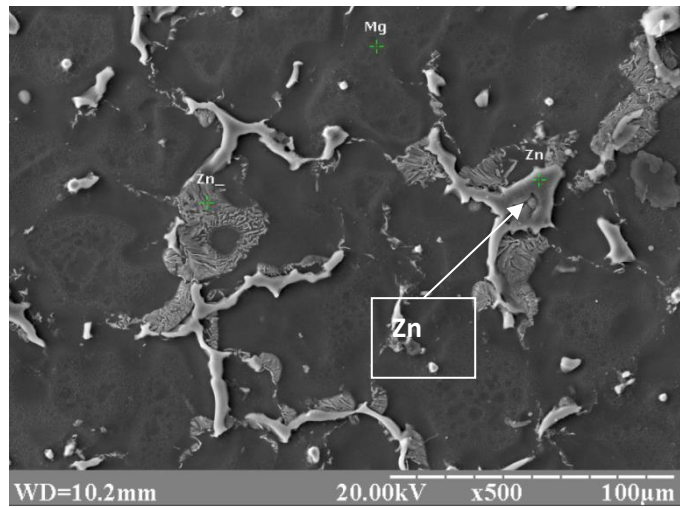
Ділянка	Mg	Al	Si	Mn	Ag	Сума
Ag	17,84	2,12	1,33	0,30	78,41	100

в

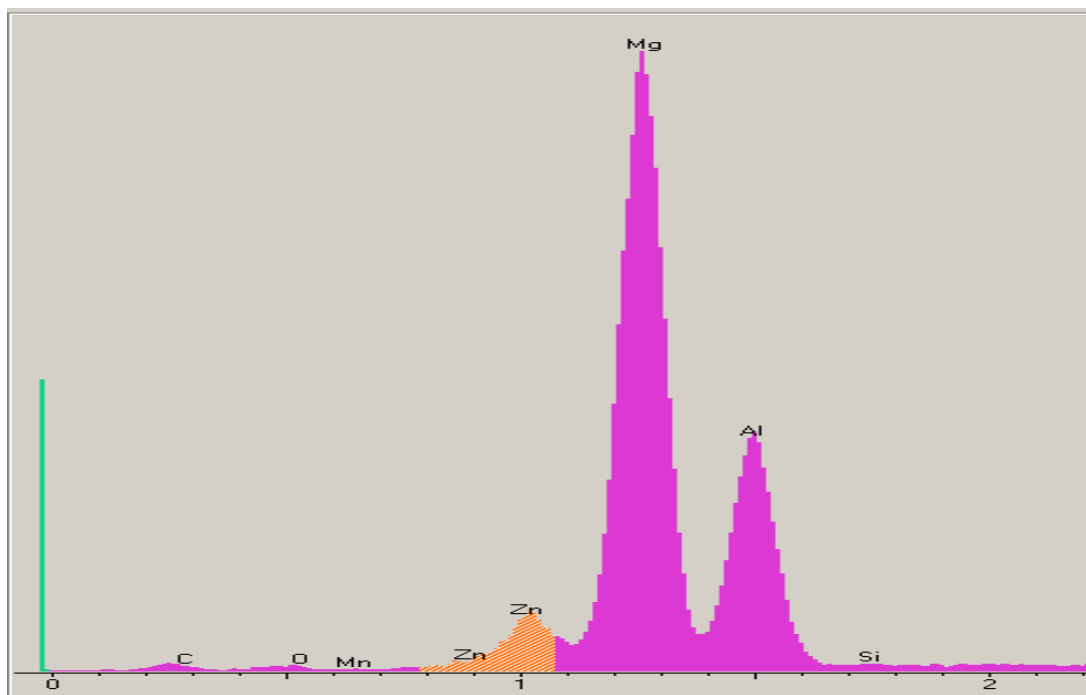
а - місце аналізу; б - спектрограма аналізованого місця;

в - хімічний склад ділянки (мас. %)

Рисунок 3.7 – Результати МРСА інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 0,98 % Ag



а



б

Ділянка	Mg	Al	Si	Zn	сума
Zn	47,72	40,78	0,15	11,35	100

в

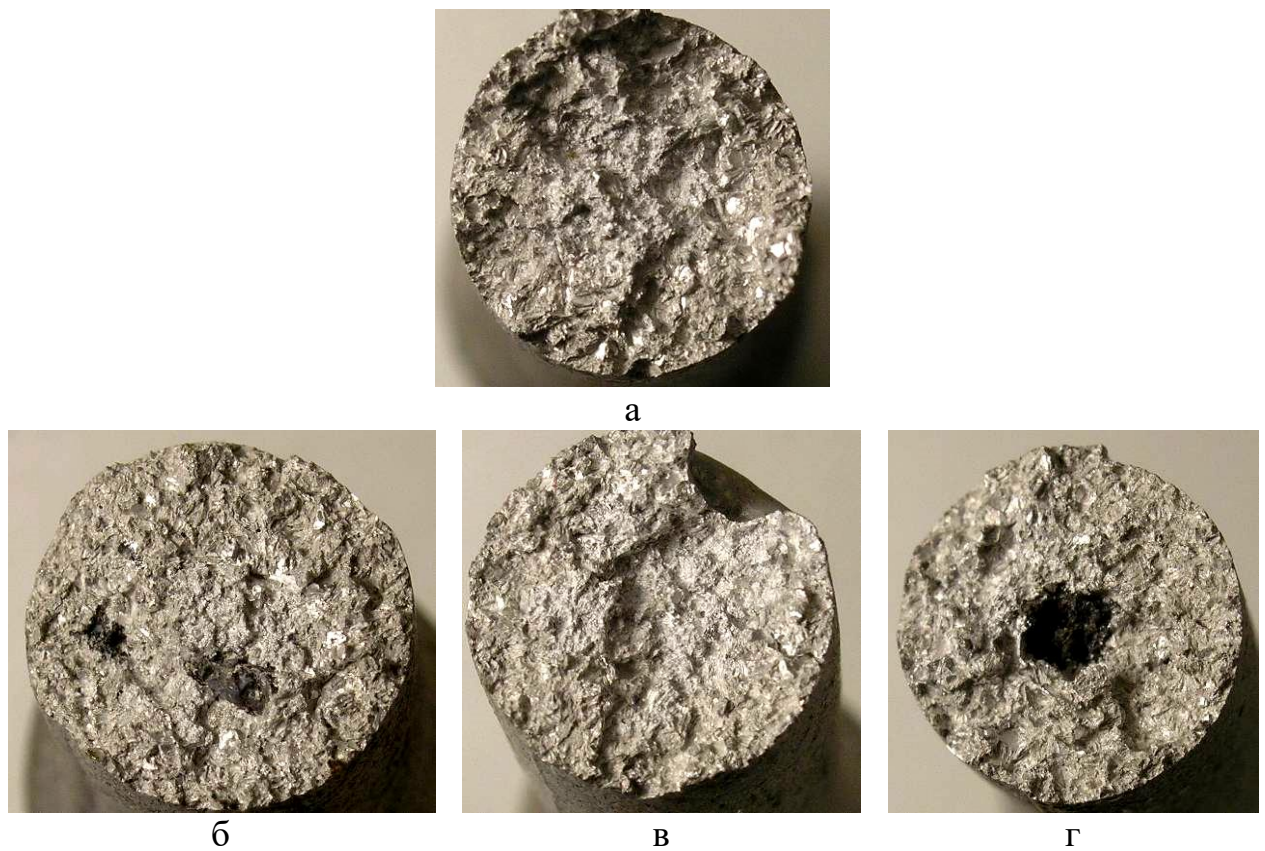
а – місце аналізу; б - спектрограма аналізованого місця;

в – хімічний склад ділянки (мас. %)

Рисунок 3.8 – Результати РСМА інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 0,97 % Zn

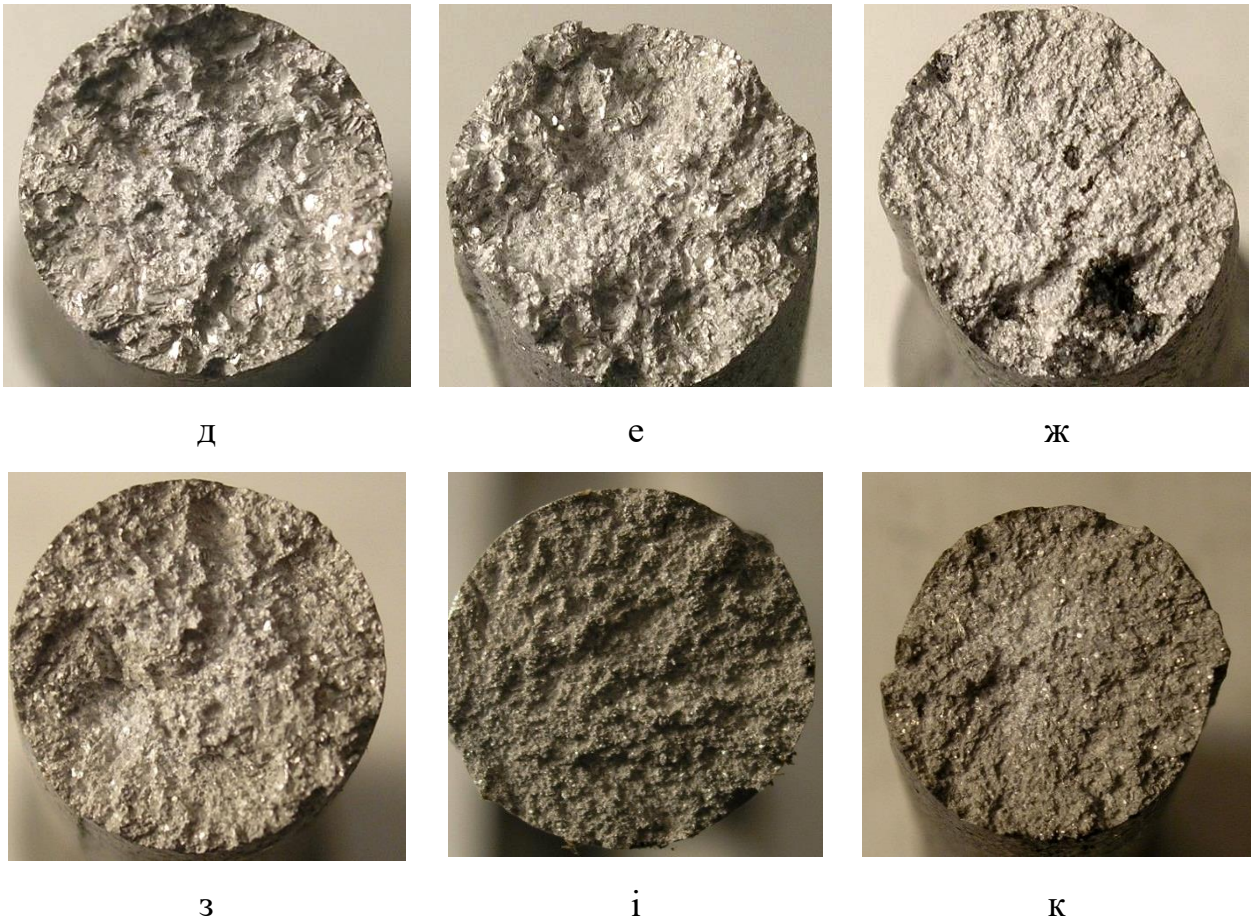
Вплив вмісту Sc, Y і Nd на структуру і властивості магнієвих сплавів вивчали на стандартному сплаві МЛ5. Хімічний склад литих зразків задовольняв вимогам ГОСТ 2856-79 і за вмістом основних елементів знаходився практично на одному рівні (8,5 % Al; 0,30 % Mn; 0,40 % Zn; 0,015 % Fe; 0,008 % Cu; 0,03 % Si).

Макрофрактографічні дослідження зламів металу із зростаючим вмістом ітрію, неодиму і скандію (0,05; 0,1 і 1,0 масс. %), показало, що з підвищенням концентрації в сплаві ітрію і неодиму структура металу змінювалася незначно, скандій помітно подрібнив макрозерно (рис. 3.9).



а - стандартний склад, б - 0,05 % Y; в - 0,1 % Y; г - 1,0 % Y

Рисунок 3.9 – Макрофрактограмми зламів зразків зі сплаву МЛ5 з Y, Nd і Sc; $\times 5$

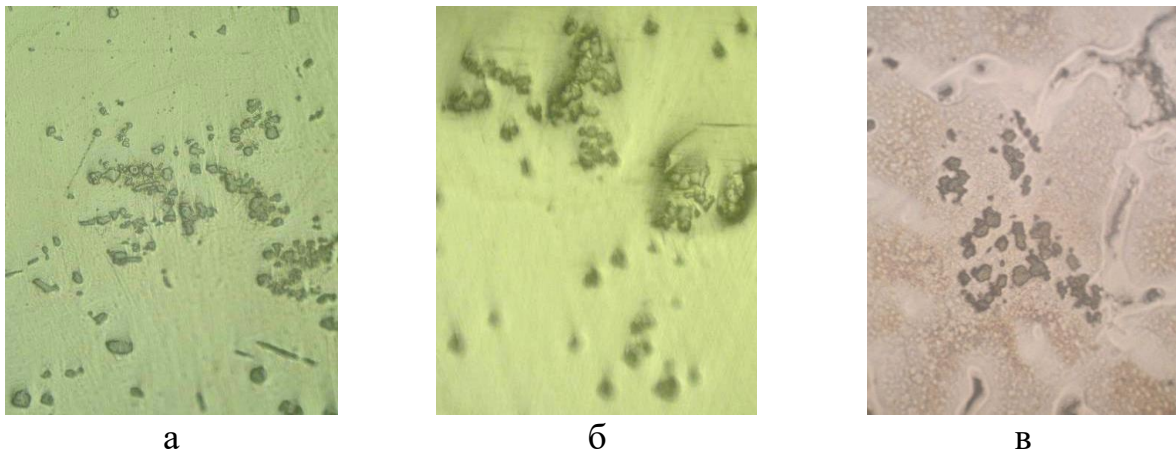


д - 0,05 % Nd; е - 0,1 % Nd; ж - 1,0 % Nd; з - 0,05 % Sc;

і - 0,1 % Sc; к - 1,0 % Sc

Рисунок 3.9, аркуш 2

Зі збільшенням вмісту скандію, ітрію і неодиму в сплаві до 1,0 % з'явилися скупчення інтерметалідів (рис. 3.10). Із зростанням вмісту Sc, Y і Nd в сплаві МЛ5 розмір мікрозерна і відстань між осями дендриту 2^{го} порядку зменшилась (табл. 3.7). У сплаві без термообробки мікротвердість евтектики в 1,6...1,8 разів перевищувала мікротвердість матриці. Після проведення термічної обробки мікротвердість матриці збільшувалася, а евтектики знижувалася (див. табл. 3.7), що свідчило про підвищення однорідності термообробленого сплаву. Середні значення мікротвердості інтерметалідної фази з неодимом складали 4123 МПа, з ітрієм - 4256 МПа, із скандієм - 4412 МПа, що значно вище за твердість евтектики і матриці.



а - 1,0 % Y; б - 1,0 % Nd; в - 1,0 % Sc

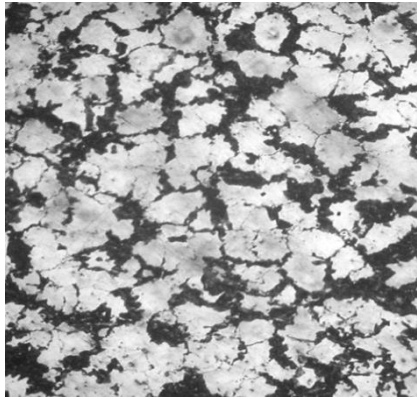
Рисунок 3.10 – Скупчення інтерметалідів в зразках із сплаву МЛ5; $\times 200$

Таблиця 3.7 – Характеристики структурних складових сплаву МЛ5, що містить Sc, Y и Nd

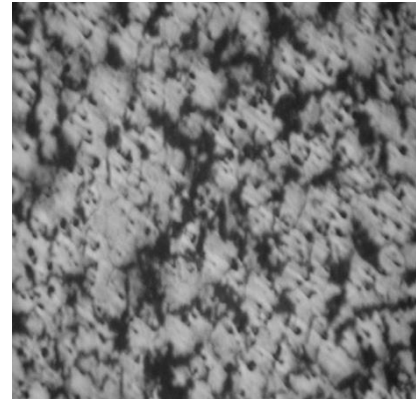
Елемент	Вміст, мас.% (расч)	Розмір мікрозерна, мкм	Відстань між осями дендритів 2 ^{го} порядку, мкм	Мікротвердість евтектики після т/о, HV, МПа	Мікротвердість матриці після т/о HV, МПа
стандартний		140	22	1426,6	1256,5
Y	0,05	130	18	1655,7	1385,6
	0,1	130	17	1731,6	1451,8
	1,0	100	17	1789,5	1630,0
Nd	0,05	120	18	1612,4	1290,0
	0,1	100	17	1681,6	1390,5
	1,0	90	17	1725,5	1407,6
Sc	0,05	120	18	1723,3	1465,7
	0,1	100	17	1787,6	1547,1
	1,0	90	16	отсутств.	1675,0

Примітка. У таблиці приведені середні значення.

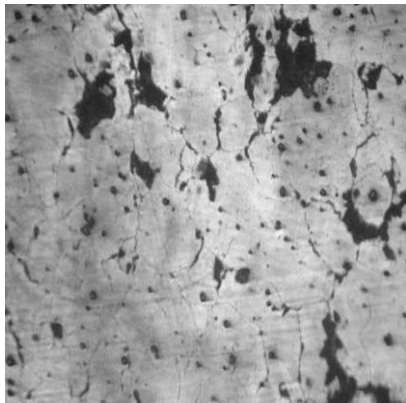
Металографічний аналіз показав, що зі збільшенням вмісту досліджуваних елементів в сплаві МЛ5 зменшувалася кількість евтектики, а при вмісті 1,0 % Sc евтектичні виділення практично були відсутні (рис. 3.11).



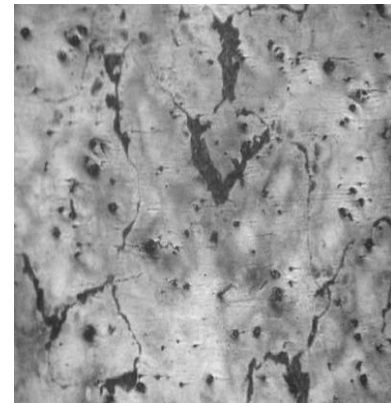
а



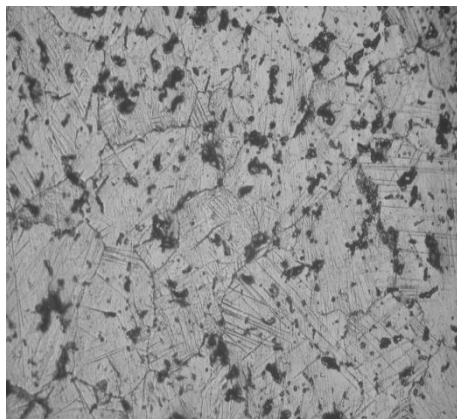
б



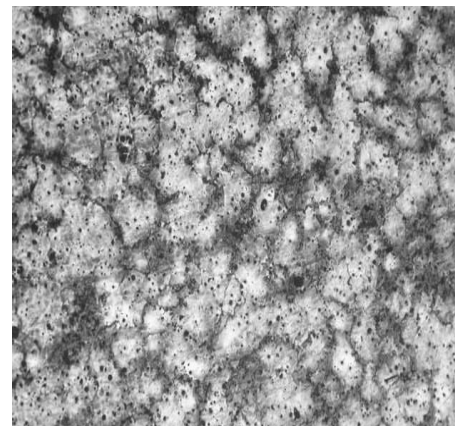
в



г



д

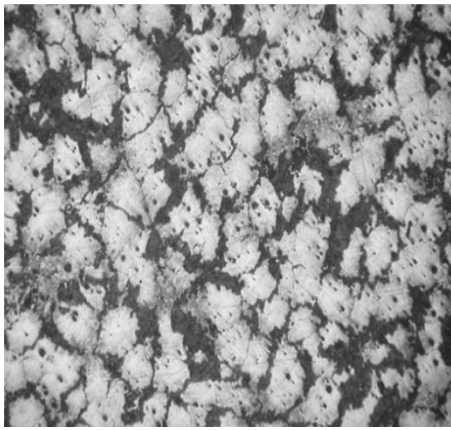


е

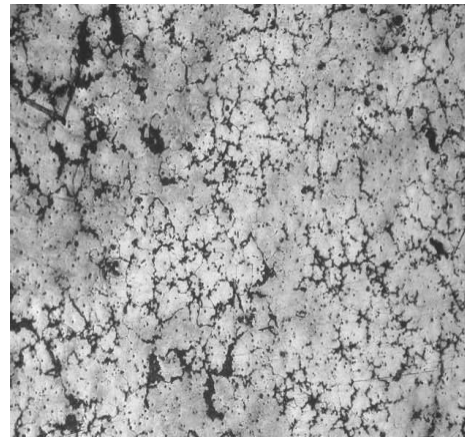
а - початковий сплав; б - 0,05 % Y; в - 0,1 % Y; г - 1,0 % Y;

д - 0,05 % Nd; е - 0,1 % Nd

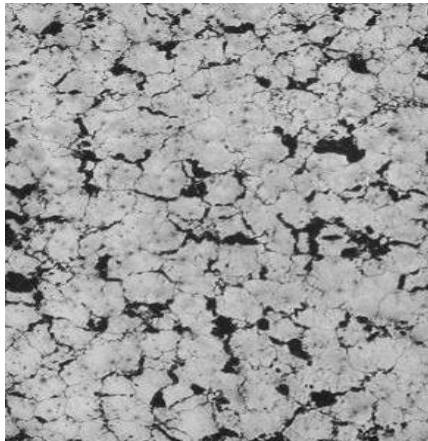
Рисунок 3.11 – Мікроструктура зразків зі сплаву МЛ5 з Y, Nd і Sc; $\times 100$



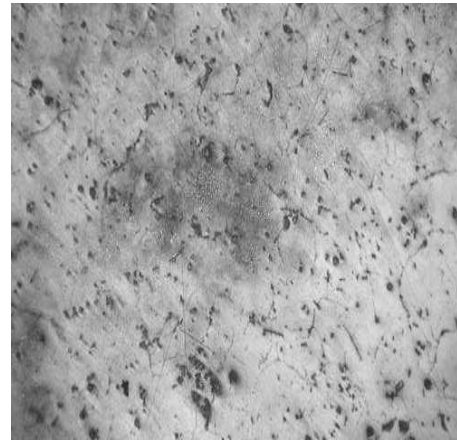
ж



з



і



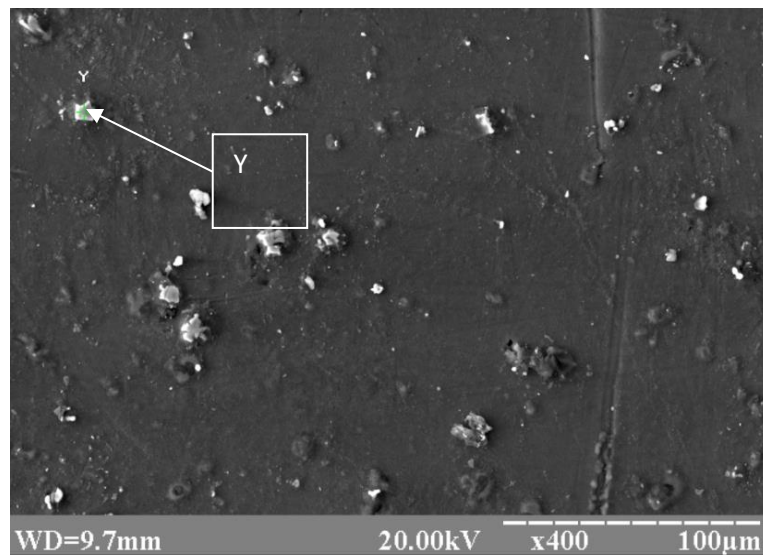
к

ж - 1,0 % Nd; з - 0,05 % Sc; і - 0,1 % Sc; к - 1,0 % Sc

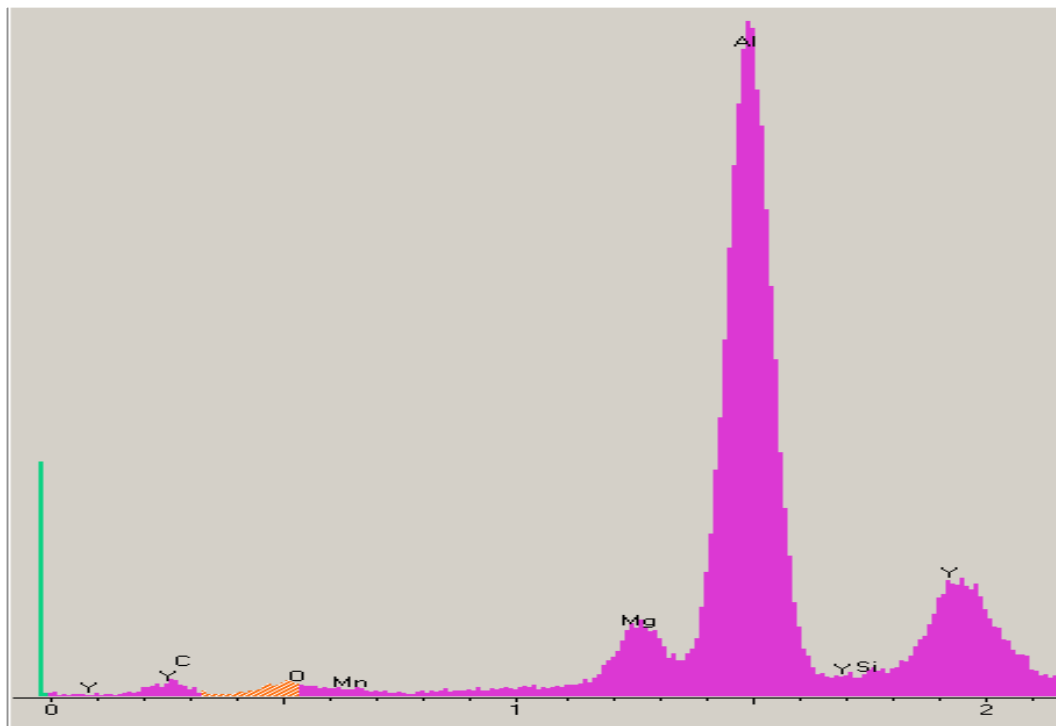
Рисунок 3.11, аркуш 2

Мікротвердість структурних складових сплаву підвищувалася зі збільшенням присадок Y, Nd і Sc, при цьому більш високі значення мікротвердості матриці відповідали металу з Y і Sc (см. табл. 3.7). МРСА інтерметалідних фаз в сплаві МЛ5 з Y, Nd і Sc показало наявність цих елементів у своєму складі (рис. 3.12, 3.13, 3.14), при цьому інтерметаліди мали складний склад.

Таким чином, ітрій, неодим і скандій, позитивно змінюючи морфологію і топологію інтерметалідів в сплаві МЛ5, подрібнили макро- і мікрозерно, підвищували його міцність і пластичність (табл. 3.8).



а



б

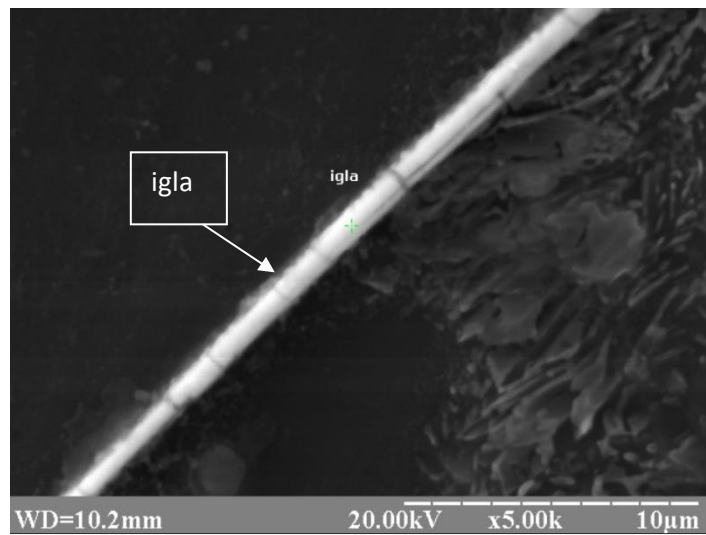
Ділянка	Mg	Al	Si	Mn	Y	Сума
Y	2,99	34,33	0,58	46,36	15,74	100

в

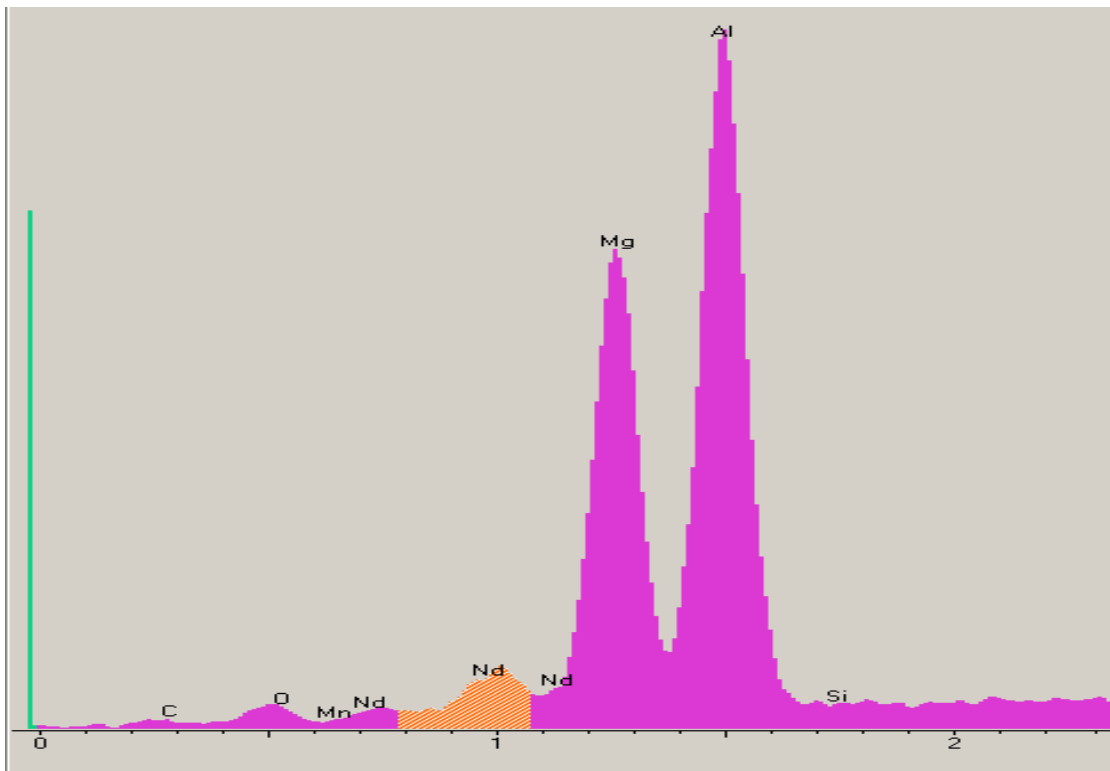
а - місце аналізу; б - спектрограма аналізованого місця;

в – хімічний склад ділянки (мас. %)

Рисунок 3.12 – Результати МРСА інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Y



а



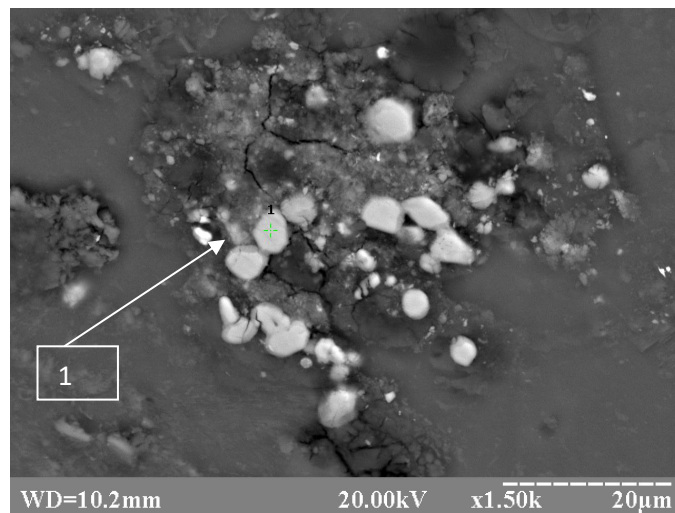
б

Ділянка	Mg	Al	Si	Mn	Nd	Сума
igla	22,96	44,25	0,16	1,37	31,26	100

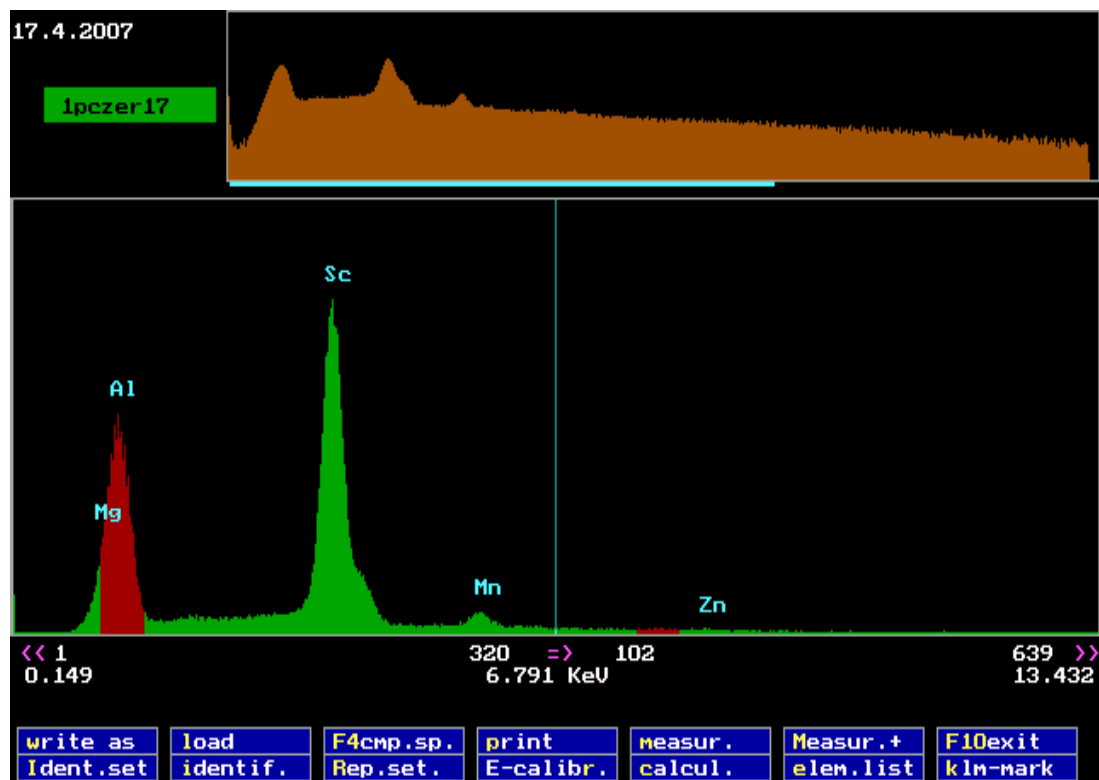
в

а - місце аналізу; б - спектрограма аналізованого місця; в – хімічний склад ділянки (мас. %)

Рисунок 3.13 – Результати МРСА інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Nd



а



б

Ділянка	Mg	Al	Sc	Mn	Zn	Сума
1	33,02	26,87	32,65	6,49	0,97	100

в

а - місце аналізу; б - спектрограма аналізованого місця; в – хімічний склад ділянки (мас. %)

Рисунок 3.14 – Результати МРСА інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Sc

Таблиця 3.8 – Механічні властивості сплаву МЛ5 с Y, Nd и Sc

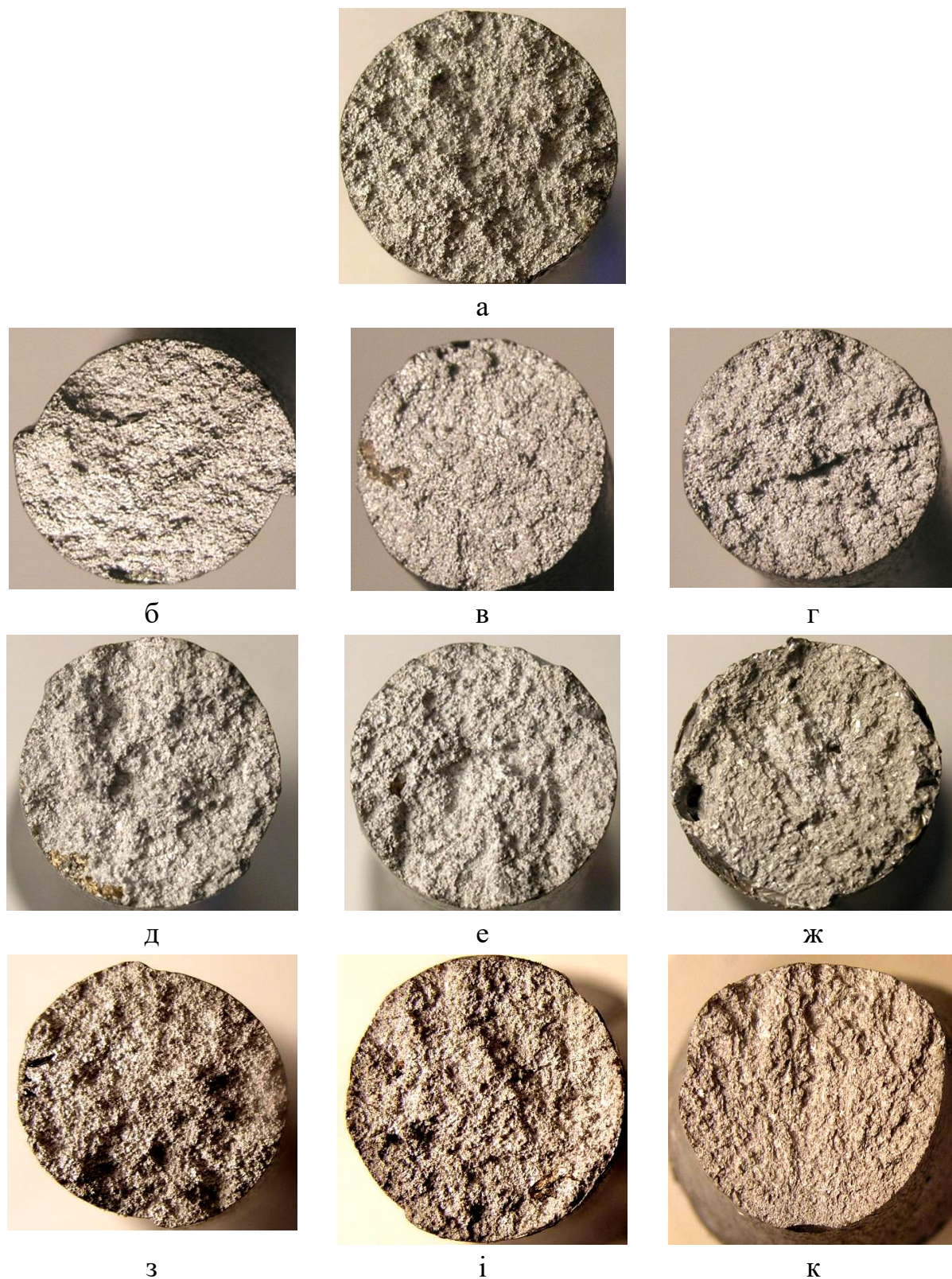
Еле- мент	Вміст. мас. % (розрах.)	Вих.		1 місяць		2 місяці		3 місяці		6 місяців	
		σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %
стандартний		232,7	2,9	200	2,4	155	2,3	110	1,9	80	1,7
Y	0,05	235,9	5,9	207	4,0	158	3,5	122	2,5	88	2,2
	0,1	240,2	6,1	189	4,1	153	3,7	118	2,3	86	2,1
	1,0	249,1	4,6	185	3,2	150	2,5	115	1,7	83	1,5
Nd	0,05	244,3	4,6	205	4,3	166	4,0	127	3,1	90	1,6
	0,1	250,2	5,5	200	4,7	160	4,2	120	3,4	85	1,4
	1,0	265,0	4,0	190	3,8	152	3,5	115	2,8	85	1,9
Sc	0,05	246,8	4,4	207	3,9	181	3,6	155	2,3	96	1,5
	0,1	258,3	5,3	198	4,0	174	3,9	150	2,5	90	2,0
	1,0	272,0	5,0	189	3,4	165	3,0	140	2,2	86	1,7

3.5 Вплив елементів IV групи Періодичної системи

3.5.1 Елементи IV-а підгрупи

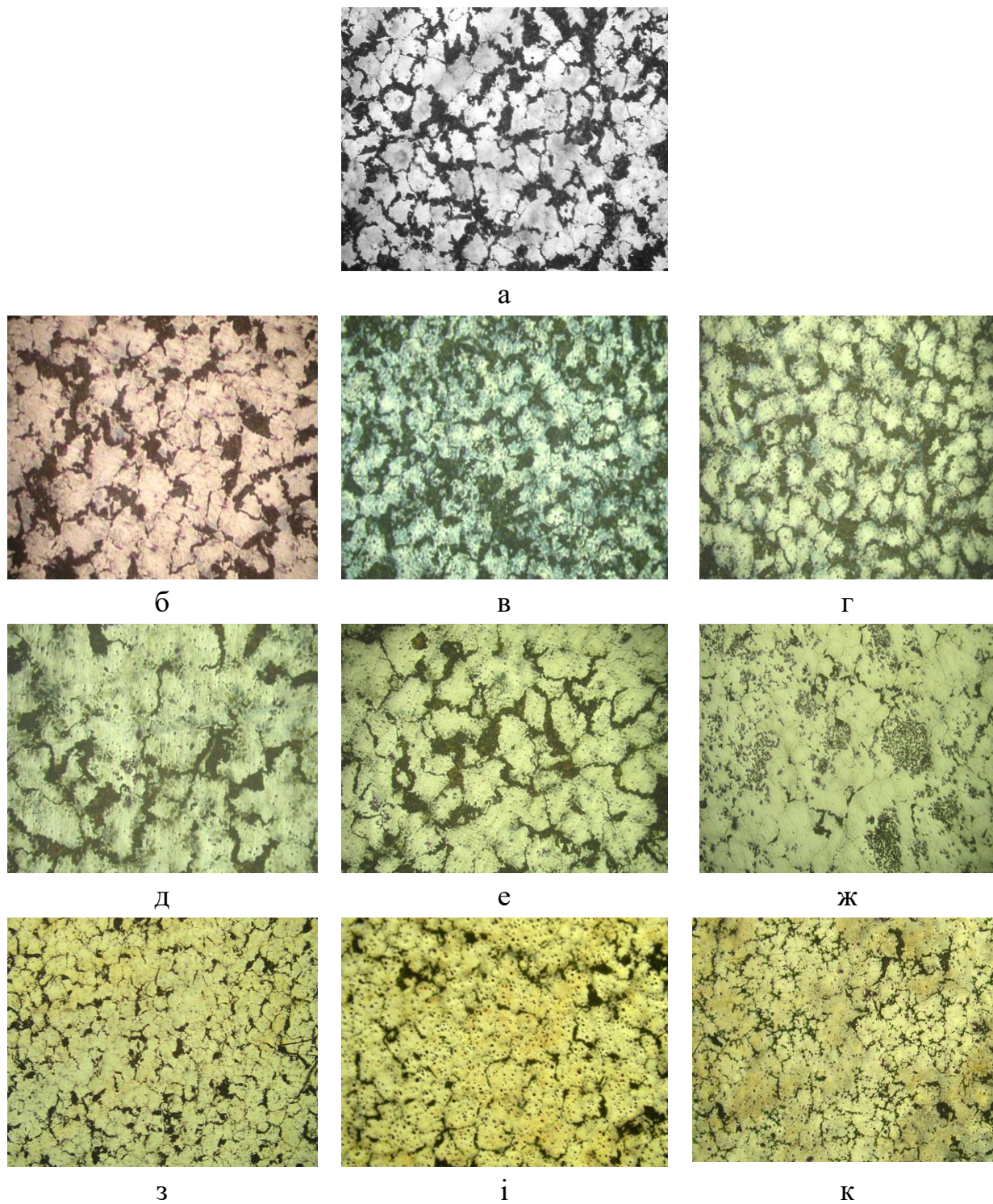
Вивчали вплив вмісту Ti, Zr і Hf (в межах 0,05...1,0 % кожного) на структуру і властивості сплаву МЛ5. Макрофрактографічне дослідження зламів зразків сплаву МЛ5 з титаном, цирконієм і гафнієм показало, що ці елементи подрібнюють макрозерно (рис. 3.15).

Із зростанням вмісту Ti, Zr і Hf в сплаві зменшувалися кількість евтектики, розміри структурних складових (рис. 3.16) і відстані між осями дендриту другого порядку (табл. 3.9). В зразках сплаву МЛ5 с 1,0 % Zr спостерігалася дендритна ліквіація (див. рис. 3.16 ж).



а - стандартний сплав; б - 0,05 % Ti; в - 0,1 % Ti; г - 1,0 % Ti;
д - 0,05 % Zr; е - 0,1 % Zr; ж - 1,0 % Zr; з - 0,05 % Hf; і - 0,1 % Hf; к - 1,0 % Hf

Рисунок 3.15 – Макрофрактограми зламів зразків зі сплаву МЛ5; $\times 5$



а - стандартний сплав; б - 0,05 % Ti; в - 0,1 % Ti; г - 1,0 % Ti; д - 0,05 % Zr;
 е - 0,1 % Zr; ж - 1,0 % Zr; з - 0,05 % Hf; і - 0,1 % Hf; к - 1,0 % Hf

Рисунок 3.16 – Мікроструктура зразків зі сплаву МЛ5; $\times 100$

Вплив Ti, Zr і Hf на мікротвердість матриці збільшувався від титану до цирконію і гафнію (див. табл. 3.9). При цьому, досліджувані елементи сприяли подрібненню інтерметалідної фази.

Таблиця 3.9 – Характеристики структурних складових сплаву МЛ5 з Ti, Zr і Hf

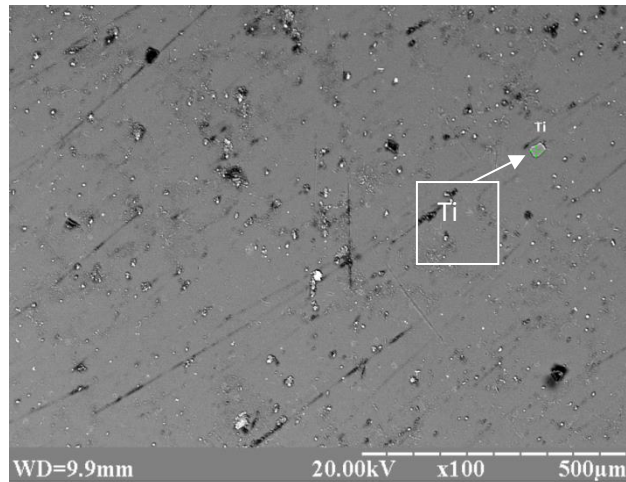
Елемент	Вміст, % расч.	Розмір мікрозерна, мкм	Відстань між осями дендритів 2 ^{го} порядку, мкм	Мікротвердість матриці, HV, МПа	
				до т/о	після т/о
стандартний		140	21	1115,9	1256,5
Ti	0,05	120	18	1120,2	1265,6
	0,1	100	16	1127,8	1270,7
	1,0	100	16	1135,5	1283,3
Zr	0,05	105	17	1166,8	1235,3
	0,1	100	16	1198,3	1265,6
	1,0	70	16	1215,4	1297,9
Hf	0,05	110	17	1188,9	1256,6
	0,1	100	16	1233,5	1294,4
	1,0	70	15	1270,4	1321,1

Примітка. У таблиці приведені середні значення.

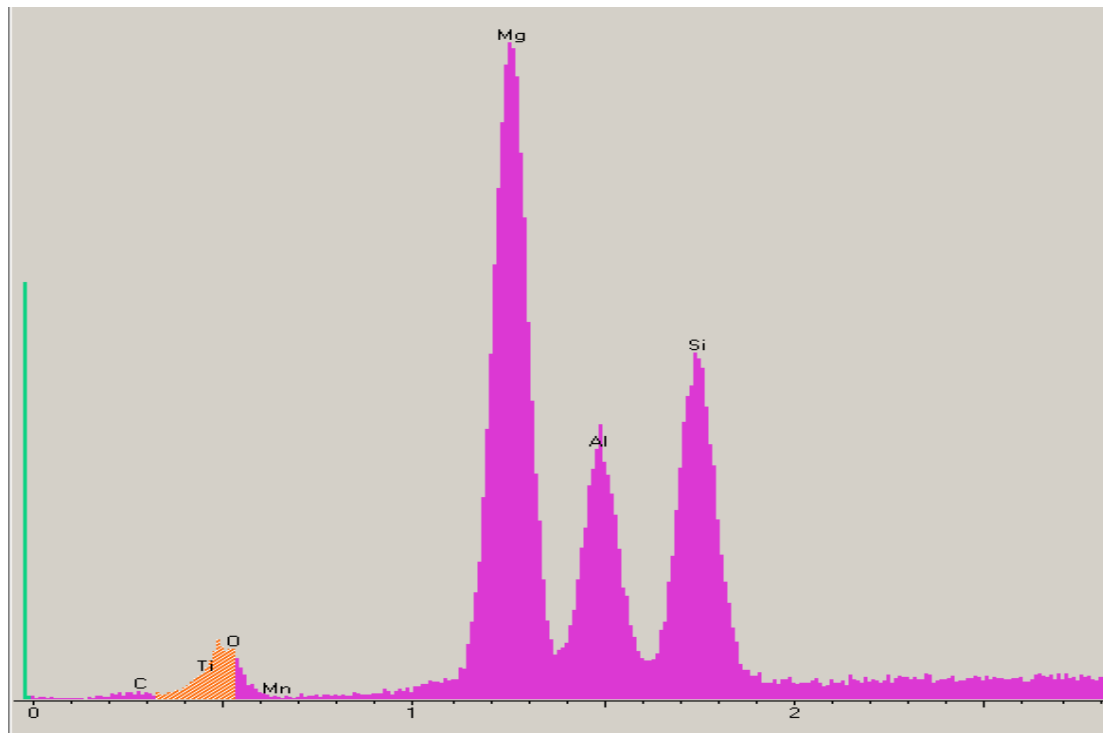
МРСА інтерметалідної фази сплаву МЛ5 з титаном, цирконієм і гафнієм показав наявність цих елементів у складі інтерметалідів (рис. 3.17, 3.18, 3.19).

Вміст Ti, Zr і Hf в інтервалі 0,05...0,1 % підвищували пластичність сплаву МЛ5 за рахунок подрібнення зерна. Проте, при вмісті їх в сплаві до 1,0 % цей показник зменшувався за рахунок утворення надмірної кількості інтерметалідної фази, що окрихчує метал. Титан, цирконій і гафній підвищували границю міцності сплаву. Ефективність їх впливу на

властивості сплаву збільшувалася від титану до цирконію і гафнію і підвищувалася із зростанням їх вмісту (табл. 3.10).



а



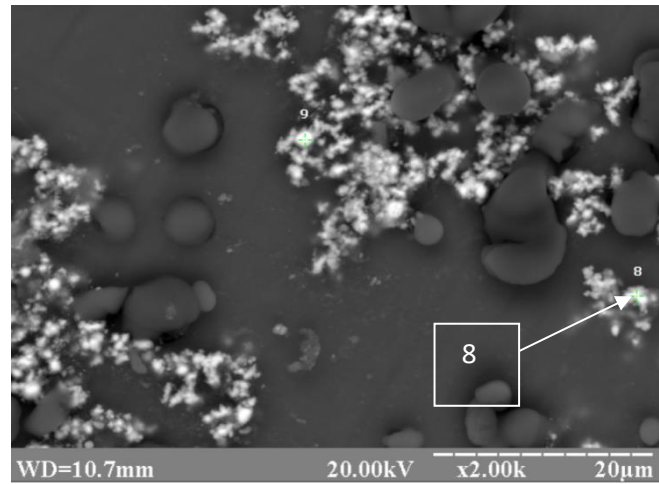
б

Ділянка	Mg	Al	Si	Ti	Сума
Ti	35,49	21,14	21,57	21,80	100

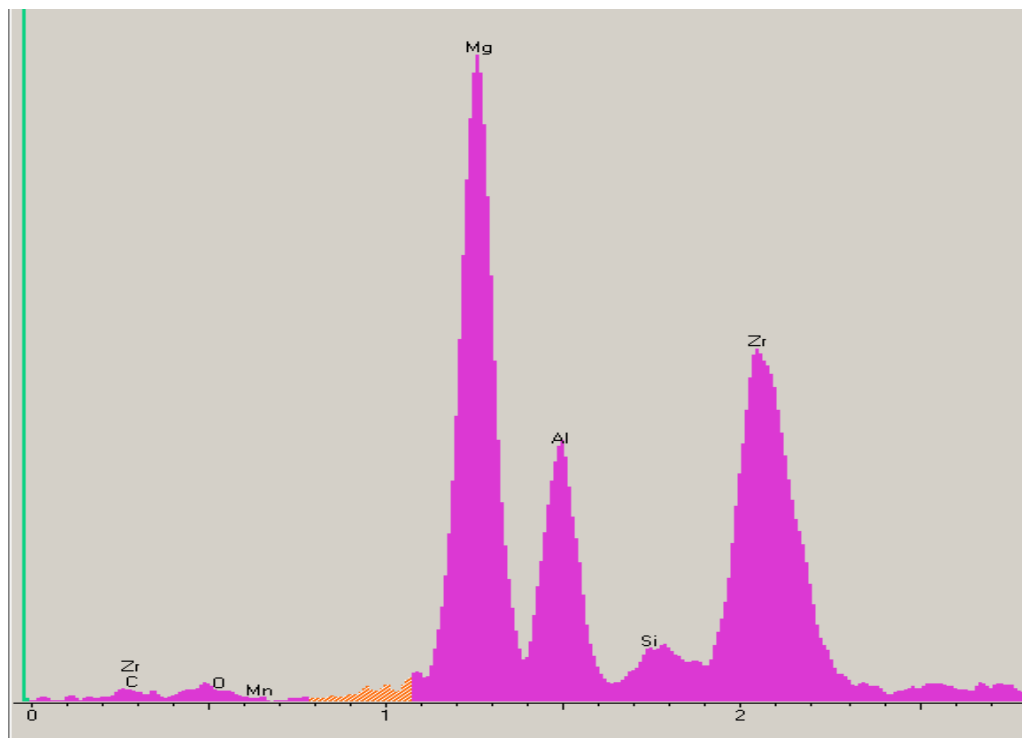
в

а - місце аналізу; б - спектрограма аналізованого місця; в – хімічний склад ділянки (мас. %)

Рисунок 3.17 – Результати МРСА інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Ti



а



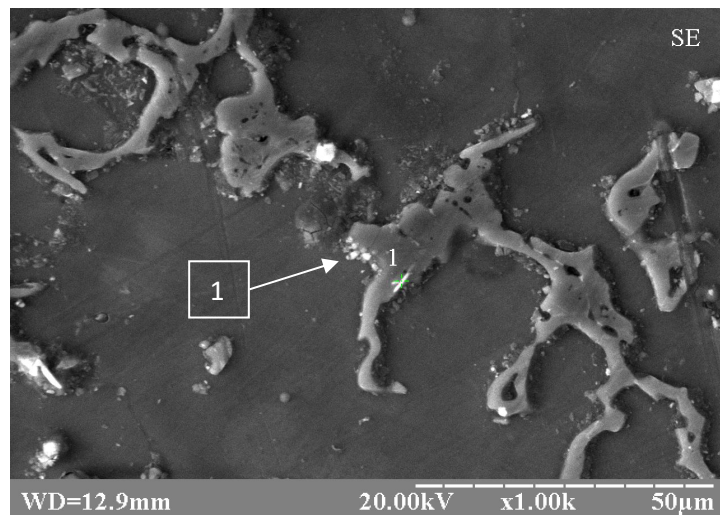
б

Ділянка	Mg	Al	Si	Mn	Zr	Сума
8	14,77	10,98	1,55	1,30	71,40	100

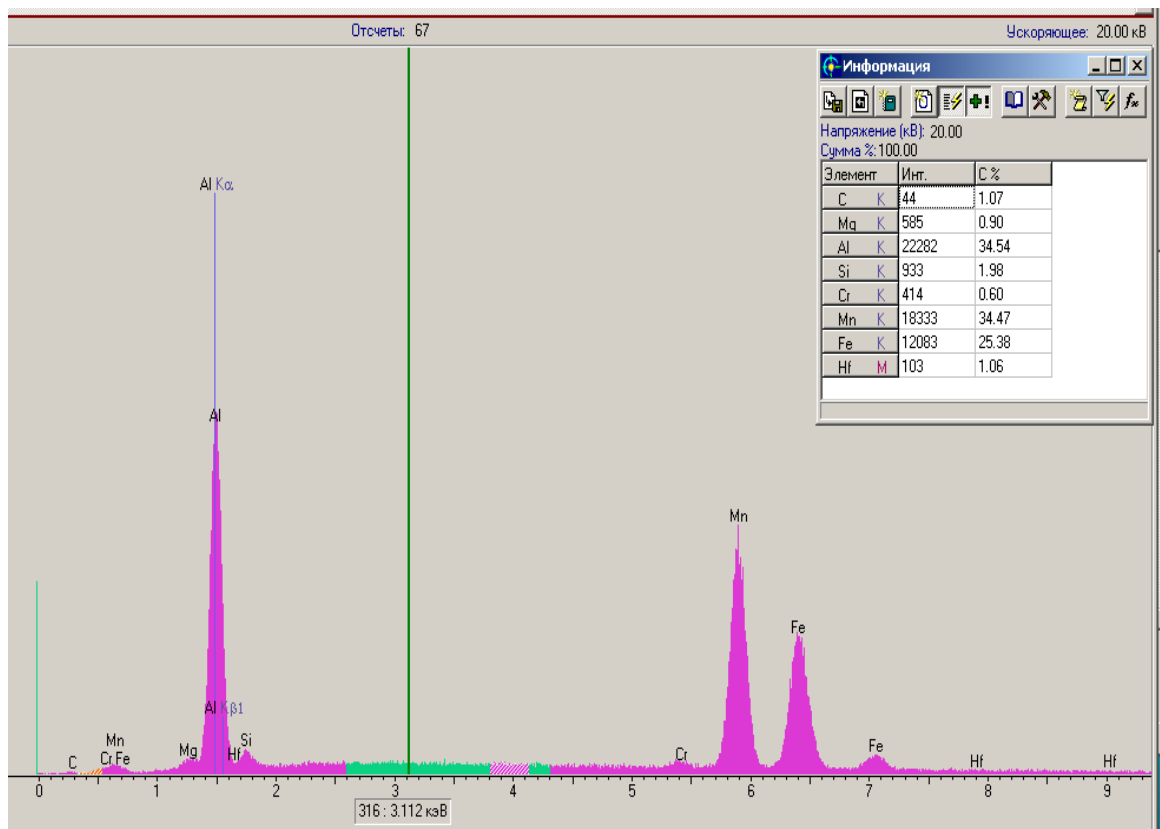
в

а - місце аналізу; б - спектрограма аналізованого місця; в – хімічний склад ділянки (мас. %)

Рисунок 3.18 – Результати МРСА інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Zr



а



б

Ділянка	Mg	Al	Si	Mn	Fe	Hf	Сума
1	1,27	34,94	2,38	34,67	25,58	1,16	100

в

а - місце аналізу; б - спектрограма аналізованого місця; в – хімічний склад ділянки (мас. %)

Рисунок 3.19 – Результати МРСА інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,0 % Hf

Таблиця 3.10 – Механічні властивості сплаву МЛ5 з Ti, Zr і Hf

Еле- мент	Вміст, % розрах.	Вих.		1 місяць		2 місяці		3 місяці		6 місяців	
		$\sigma_{\text{в}}$, МПа	δ , %	$\sigma_{\text{в}}$, МПа	δ , %	$\sigma_{\text{в}}$, МПа	δ , %	$\sigma_{\text{в}}$, МПа	δ , %	$\sigma_{\text{в}}$, МПа	δ , %
стандартний		232,7	2,9	200	2,4	155	2,3	110	1,9	80	1,7
Ti	0,05	240,3	5,1	200	4,3	159	3,5	117	1,8	91	1,6
	0,1	245,4	6,0	196	4,4	156	3,7	115	2,0	88	1,8
	1,0	258,5	4,4	190	3,6	151	3,0	111	2,1	85	1,9
Zr	0,05	269,0	3,8	203	3,5	161	3,2	120	3,0	95	2,0
	0,1	277,2	4,6	200	4,2	160	3,6	117	3,1	92	1,9
	1,0	280,4	3,6	196	3,3	154	2,9	112	2,5	90	1,8
Hf	0,05	254,4	4,0	200	3,2	158	3,0	123	2,3	98	1,6
	0,1	260,0	4,9	198	3,8	159	3,3	120	2,7	90	1,4
	1,0	278,2	4,2	190	3,0	152	2,7	115	2,2	87	1,3
Примітка. У таблиці приведені середні значення.											

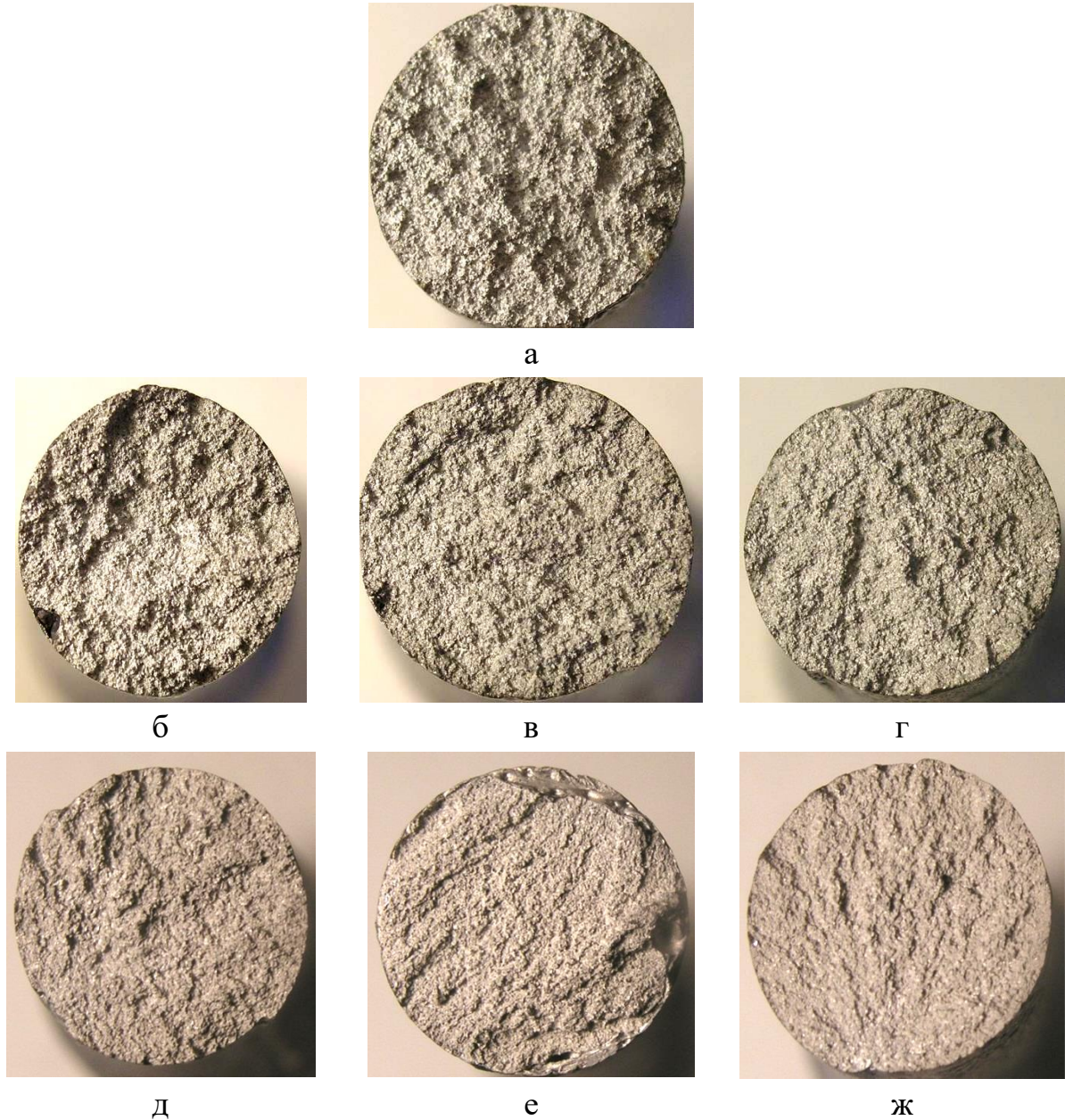
3.5.2 Елементи IV- б підгрупи

Вивчали вплив вмісту Si і Ge (в межах 0,05...1,0 % кожного) на структуру і властивості МЛ5. Хімічний склад сплаву МЛ5 досліджуваних варіантів задовольняв вимогам ГОСТ 2856 - 79 і за вмістом основних елементів знаходився приблизно на одному рівні (8,7 % Al; 0,32 % Mn; 0,35 % Zn; 0,015 % Fe; 0,006 % Cu; 0,025 % Si).

Макрофрактографічне дослідження зруйнованих зразків сплаву МЛ5 показало, що з підвищенням вмісту Si і Ge помітно подрібнювалося макрозерно (рис. 3.20).

Підвищення вмісту досліджуваних елементів в сплаві зменшувало відстань між осями дендриту другого порядку і розміри структурних

складових (табл. 3.11). При цьому, розміри і кількість евтектики $\delta+\gamma$ помітно знижувалися (рис. 3.21), а кількість інтерметалідів збільшувалася при одночасному зменшенні їх розмірів (рис. 3.22).



а – стандартний сплав; б – 0,055 % Ge; в – 0,095 % Ge; г – 1,09 % Ge;
д – 0,047 % Si; е – 0,12 % Si; ж – 1,05 % Si

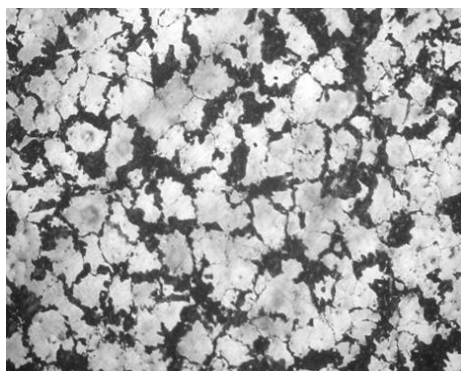
Рисунок 3.20 – Макрофрактограми зламів зразків зі сплаву МЛ5; $\times 5$

Таблиця 3.11 – Характеристики структурних складових сплаву МЛ5 з Si і Ge

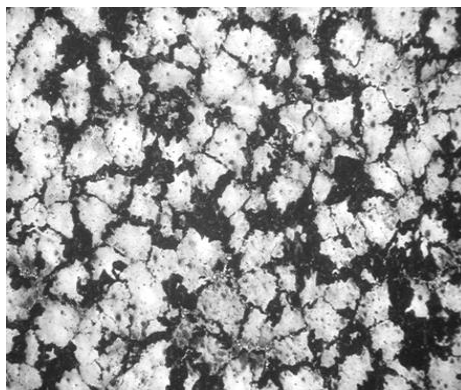
Елемент	Вміст, мас. %	Розмір мікрозерна, мкм	Відстань між осями дендритів 2 ^{го} порядку, мкм	Мікротвердість матриці HV, МПа		
				до т/о	після т/о	після τ_{150}^{80}
стандартний		140	21	1115,9	1256,5	1286,5
Ge	0,055	125	19	1122,4	1233,4	1287,4
	0,095	100	18	1129,5	1244,6	1308,5
	1,09	90	17	1145,9	1287,5	1345,5
Si	0,047	130	19	1116,6	1276,5	1305,5
	0,12	120	17	1141,3	1313,5	1334,6
	1,05	100	16	1166,4	1334,5	1378,8
Примітка. У таблиці приведені середні значення.						

Мікротвердість δ -твердого розчину сплаву росла з підвищенням вмісту кремнію і германію. Стандартна термообробка сприяла підвищенню мікротвердості матриці і структурної однорідності сплавів.

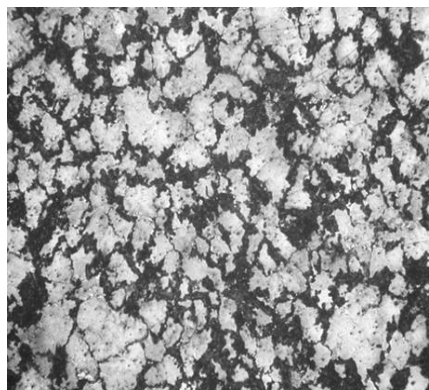
МРСА інтерметалідів у сплавах, що містять, Si і Ge показав, що усі ці елементи є присутніми у відповідних фазах, які мають складний склад (рис. 3.23, 3.24).



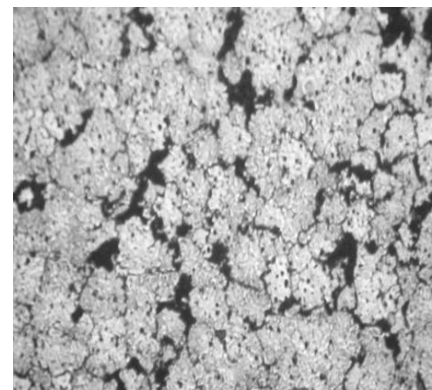
а



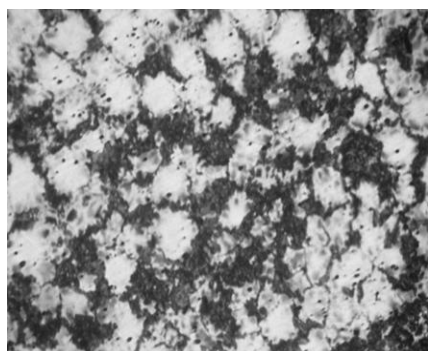
б



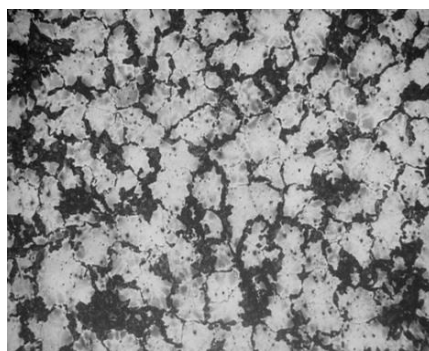
в



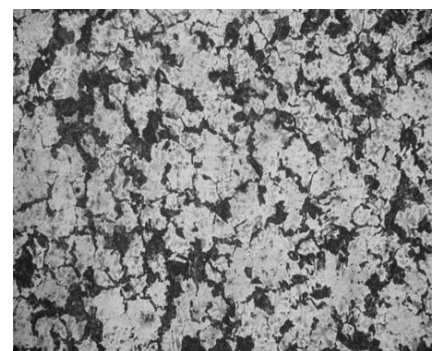
г



д



е



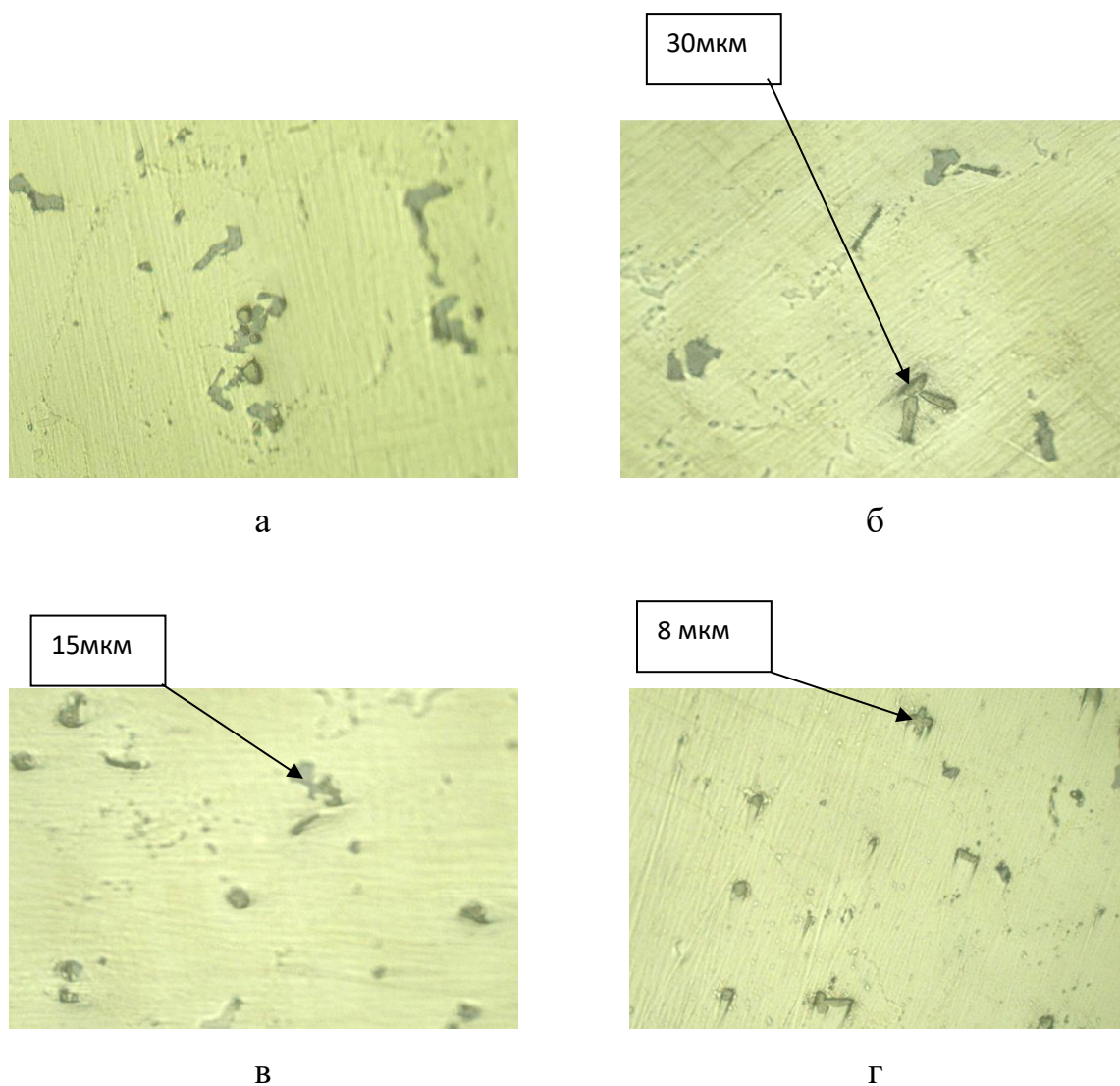
ж

а – стандартний сплав; б – 0,055 % Ge; в – 0,095 % Ge; г – 1,09 % Ge;

д – 0,047 % Si; е – 0,12 % Si; ж – 1,05 % Si

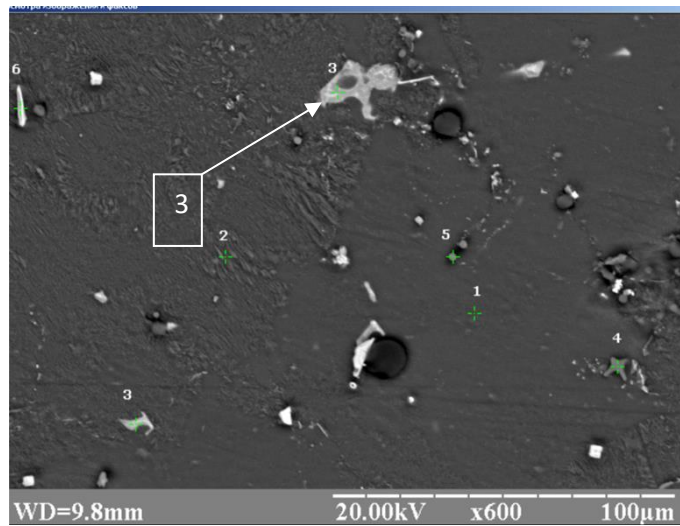
Рисунок 3.21 – Мікроструктура зразків із термообробленого сплаву МЛ5;

×100

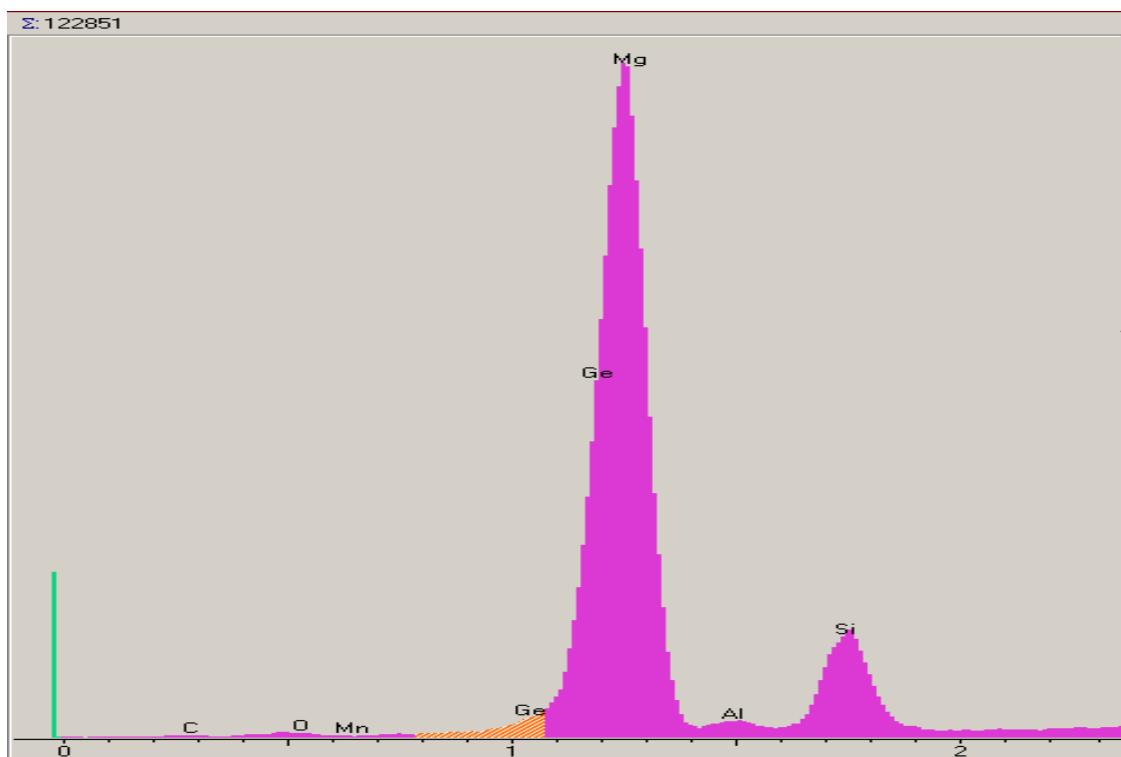


а – стандартний сплав; б – 0,047 % Si; в – 0,12 % Si; г – 1,05 % Si

Рисунок 3.22 – Середня довжина інтерметалідів в сплаві МЛ5 з Si; $\times 500$



а



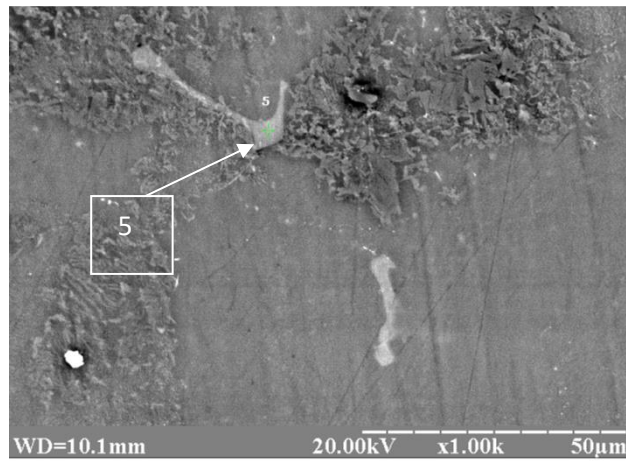
б

Ділянка	Mg	Al	Si	Ge	Сума
3	60,65	2,68	16,83	19,84	100

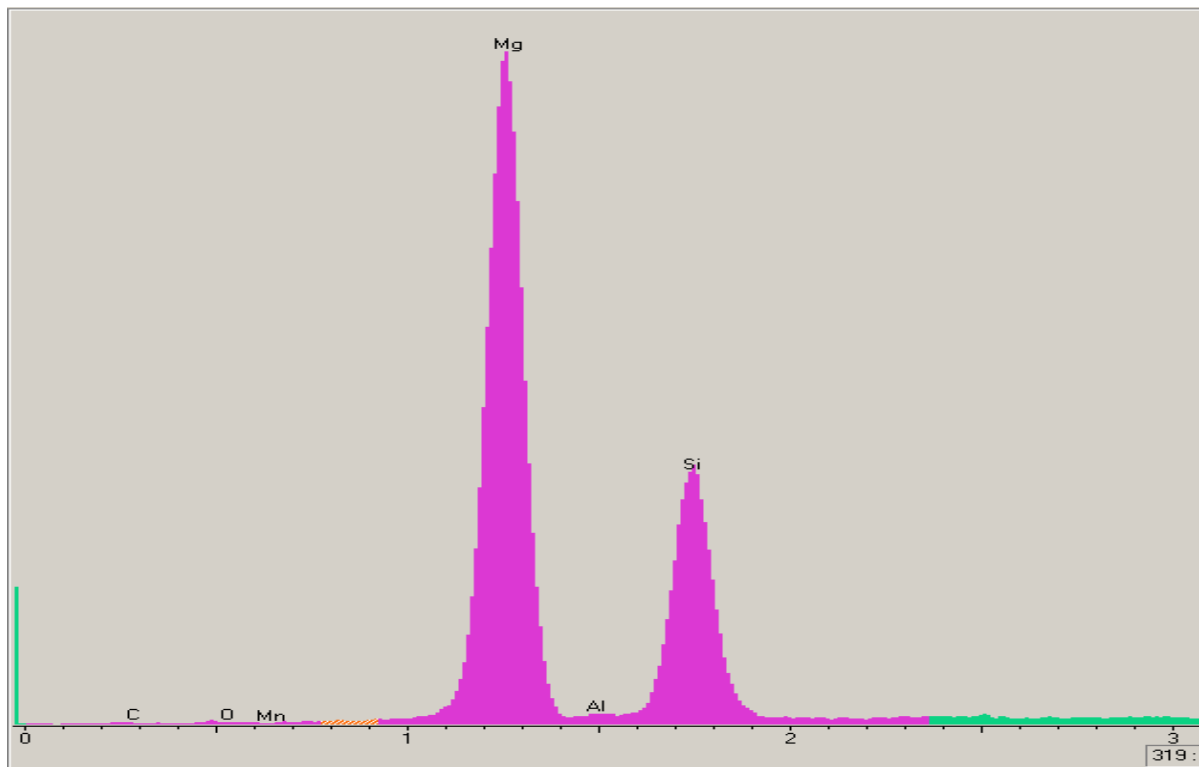
в

а – місце аналізу; б - спектрограма аналізованого місця; в – хімічний склад ділянки (мас. %)

Рисунок 3.23 – Результати МРСА інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,09 % Ge



а



б

Ділянка	Mg	Al	Si	Mn	Сума
5	46,40	1,22	52,36	0,02	100

в

а – місце аналізу; б - спектрограма аналізованого місця; в – хімічний склад ділянки (мас. %)

Рисунок 3.24 – Результати МРСА інтерметаліда в сплаві МЛ5 з 1,05 % Si

Кремній і германій підвищували межу міцності сплаву МЛ5 і його відносне видовження при вмісті елементів в межах 0,05...0,1 %. Подальше зростання вмісту цих елементів в сплаві окрихчувало метал і знижувало його пластичність (табл. 3.12). Таким чином, кремній і германій в сплаві МЛ5 змізернили як макро-, так і мікроструктуру, підвищували мікротвердість матриці і межу міцності. При цьому, модифікуюча дія цих елементів (0,05...0,1 %) підвищувала пластичність металу за рахунок подрібнення мікрозерна.

Таблиця 3.12 – Механічні властивості сплаву МЛ5 з Si і Ge

Еле- мент	Вміст, мас. %	Вих.		1 місяць		2 місяці		3 місяці		6 місяців	
		σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %
стандартний		232,7	2,9	200	2,4	155	2,3	110	1,9	80	1,7
Ge	0,055	238,2	4,0	180	3,5	150	3,0	120	2,1	83	1,6
	0,095	246,8	4,3	178	3,8	148	3,5	118	2,9	81	1,8
	1,09	258,6	4,0	173	3,5	143	2,9	112	2,2	77	1,4
Si	0,047	232,9	3,8	194	2,9	159	2,5	123	1,9	76	1,6
	0,12	241,4	4,3	188	3,7	154	3,4	120	2,8	78	1,7
	1,05	245,8	3,7	170	2,8	140	2,4	110	2,5	71	1,5
Примітка. У таблиці приведені середні значення.											

3.6 Вплив зміненого хімічного складу на структуру і властивості магнієвих сплавів

Аналіз макрофрактограм зламів зразків із сплаву МЛ5 з досліджуваними елементами показав, що усі елементи, що мають сприятливий чинник по відношенню до магнію, зменшували відстань між

осями дендриту 2^{го} порядку з 20 до 16 мкм. Зі збільшенням вмісту досліджуваних елементів розмір мікрозерна зменшувався. Усередині кожної з підгруп періодичної системи, вплив елементів на подрібнення зерна посилювався зі збільшенням порядкового номера цих елементів і був обумовлений збільшенням їх головного квантового числа. При цьому, інтенсивніше змізерніли зерно елементи IVa підгрупи: Ti ($3d^24s^2$), Zr ($4d^25s^2$) і Hf ($5d^26s^2$).

Якісний металографічний аналіз показав наявність в структурі сплаву МЛ5 як пластинчатих, так і сферичних інтерметалідних фаз, збагачених відповідними легуючими елементами. Кількісний металографічний аналіз показав, що підвищення вмісту досліджуваних легуючих елементів в сплаві МЛ5 збільшувало кількість інтерметалідної фази.

Встановлено, що більше зміцнення сплаву МЛ5 досягалося при легуванні його малими кількостями досліджуваних елементів (0,05...0,1 %).

Після випробування зразків з досліджуваних сплавів, витриманих в гелофузині після 1, 2, 3 і 6 місяців, було встановлено що їх механічні властивості знижувалися зі збільшенням часу витримки. При цьому, тільки сплави з 0,05...0,1 % срібла, цинку, неодиму та цирконію після 3х місячній витримки в гелофузині мали механічні властивості, що відповідали матеріалу кістки і задовольняли вибраним критеріям.

Оскільки, спочатку сплав МЛ10 мав більш високі показники міцності в порівнянні із сплавом МЛ5 (табл. 3.13), а також той факт, що в його склад входять цинк, неодим та цирконій, провели плавку сплаву МЛ10 зі вмістом срібла 0,05...0,1%. Встановлено, що цей сплав, як до, так і після витримки в гелофузині, мав більш високий рівень механічних властивостей в порівнянні із сплавом МЛ5 з сріблом (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Механічні властивості сплавів МЛ5 і МЛ10 з сріблом після витримки в гелофузині. *)

Матеріал	Вихідний		1 місяць		2 місяці		3 місяці		6 місяців	
	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %	σ_B , МПа	δ , %
МЛ5 + 0,05% Ag	235,6	4,5	205	4,3	182	4,1	160	3,8	100	2,5
МЛ10 + 0,06% Ag	247	5,0	211	4,6	196	4,3	180	4,0	110	2,8
Примітка. *) – середні значення.										

Таким чином, в якості остаточного був вибраний сплав МЛ10 зі вмістом срібла 0,05...0,1% і рекомендований для подальших медико-біологічних досліджень.

3.7 Дослідження токсичної дії біодеградації магнієвого сплаву в експерименті

Залишається недостатньо вивченим питання токсичного впливу сплавів на основі магнію на організм. Тому було проведено дослідження можливого токсичного впливу продуктів біокорозії модифікованого магнієвого сплаву МЛ10 на живий організм.

В дослідженні використовували білих безпородних щурів-самців масою 220 - 270 г (n = 20). Тваринам з дослідної групи (n = 14) у м'язовий масив стегна імпантували імпантат з модифікованого магнієвого сплаву МЛ10.

В якості контрольної групи використовували білих безпородних щурів-самців масою 230 - 250 г (n=6), що не піддавалися оперативному втручання

(група інтактен). Всі маніпуляції були проведені згідно «Положення про Використання тварин у біомедичних дослідках». Надалі щури обох груп утримувалися в стандартних умовах віварію протягом 6 місяців.

Для встановлення факту, чи не є продукти біодеградації імплантату причиною виникнення ендогенної інтоксикації, в плазмі щурів оцінювалися такі показники: ступінь окислювального пошкодження білків, вміст молекул середньої маси (МСМ), а також нуклеїнових кислот (НК). Крім того, оцінювали вміст у плазмі тварин стабільних метаболітів оксиду азоту.

В основі визначення ступеня окисного пошкодження білків лежить реакція взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4 - динітрофенілгідразиним з утворенням альдегідфенілгідрозонів (АФГ), які мають максимум поглинання при 270 нм і кетонфенілгідрозонів (КФГ), які мають максимум поглинання при 363 нм. Результати виражали в умовних одиницях оптичної щільності в перерахунку на загальний білок з урахуванням коефіцієнта розведення проби.

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

Метод визначення молекул середньої маси (МСМ) заснований на осадженні білків з досліджуваної рідини 10% розчином трихлороцтової кислоти з подальшим центрифугуванням і визначенням абсорбції світла супернатантом в 10 разів розведеним дистильованою водою. Завдяки наявності в структурі ЧСЧ пептидних зв'язків і циклічних амінокислот, вміст МСМ може бути встановлено з реєстрації ефекту поглинання монохроматичного світлового потоку, що викликається ними. При цьому можливе виділення декількох фракцій МСМ, що виявляються при довжині хвилі 280 нм, 272 нм та 254 нм.

Кількісне визначення стабільних метаболітів оксиду азоту засноване на спектрофотометрії барвника в ході реакції нітрит-іона з компонентами

реактиву Грісса (розчин сульфаніlamіду та N - (1 - нафтил) - етилендіаміда в 2,5 %-ній оцтовій кислоті) у видимій і ультрафіолетовій частині спектра, оскільки утворений азобарвник має оптичну щільність, пропорційну концентрації нітрит-іонів.

Статистичну обробку результатів проводили методами математичної статистики із застосуванням пакета прикладних програм «MicrosoftExcel 2003». Для кожної досліджуваної ознаки визначали показники середнього арифметичного (\bar{M}) і стандартної помилки середнього арифметичного (σ). За умови відповідності нормальності розподілу достовірність отриманих відмінностей величин, що зіставлялись, оцінювали з використанням Т-критерію Стьюдента і U-критерію Уїтні-Манна. Достовірність відмінностей відносних величин оцінювалася із застосуванням критерію χ^2 . Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості більше 95 % ($p < 0,05$).

Як відомо, явище ендогенної інтоксикації супроводжується підвищенням розпадом тканин, посиленнями процесами катаболізму, недостатністю функції печінки і нирок, зниженням процесів мікроциркуляції, деструкції клітинних і тканинних структур, руйнуванням білкових молекул [94]. Як вказують багато авторів, підвищення рівня МСМ є несприятливою прогностичною ознакою. У зв'язку з цим наш інтерес до визначення змісту МСМ пояснюється високою біологічною активністю їх окремих фракцій, що інгібують гліколіз, глюконеогенез, пентозний цикл, синтез гемоглобіну, нуклеїнових кислот, мембранний транспорт, фагоцитів, еритропоез, мікроциркуляцію, володіють імунодепресивними, цитотоксичними, нейро- і психотропними властивостями [95].

В результаті проведених досліджень нами було виявлено достовірне (по відношенню до групи інтактен) підвищення вмісту всіх фракцій середньомолекулярних пептидів в плазмі білих щурів, в м'язовий масив стегна яких імплантували імплантат з модифікованого магнієвого сплаву МЛ10 (табл. 3.14). Так, фракція пептидів, що має максимум поглинання при

254 нм, у дослідній групі збільшилася в 1,19 рази; при 272 нм - в 1,3 рази, а при 280 нм - в 1,27 рази. Таке підвищення свідчить лише про те, що імунна система тварин з магнієвими імплантатами знаходиться в реактивному стані і відповідає незначним викидом біологічно активних субстанцій в кровотік імунокомпетентними клітинами. При ендогенній інтоксикації цей показник зазвичай збільшується в десятки разів [96], чого не спостерігалось в нашому випадку.

Таблиця 3.14 – Вміст деяких маркерів ендогенної інтоксикації в крові білих безпородних щурів

Група	Нуклінів кислоти	Молекули середньої маси, у.о.			Стабільні метаболіти оксиду азоту мкмоль / л
		254 нм	272 нм	280 нм	
інтакта n=6	3,55 ± 0,205	0,143 ± 0,003	0,066 ± 0,002	0,059 ± 0,001	9,786 ± 0,39
Опитна, n=14	3,852 ± 0,202	0,17 ± 0,002*	0,086 ± 0,002*	0,075 ± 0,002*	13,696 ± 0,62*
Примітка. * - зміни достовірні по відношенню до групи інтактен (p<0,05).					

Згідно з даними раніше проведених досліджень точкою докладання ендотоксин є ендотеліальні клітини, активація яких призводить до вивільнення ряду прозапальних факторів. Для регулювання судинного тону та мікроциркуляції в ендотеліоцитах підтримується фоновий рівень експресії ендотеліальної NO - синтази. У фізіологічних умовах цей фермент продукує монооксид азоту - універсальний вазодилататор, але при стресових впливах фермент може перемикатися на продукцію токсичних метаболітів кисню. Метаболічним результатом цього є посилення окисного пошкодження білків, ліпідів, посилення клітинної деструкції та інших патологічних процесів. За даними нашого експерименту (табл. 3.14) виявлено незначне (у 1,4 рази) підвищення вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту, що,

найімовірніше, свідчить про запуск адаптаційних сигнальних процесів, ніж про патологічний стан. Підтвердженням цього припущення слугують експериментальні дані, що стосуються вмісту нуклеїнових кислот у плазмі тварин з магнієвими імплантатами (табл. 3.14). Так, у дослідній та інтактній групах не виявлено достовірних відмінностей за цим показником, а значить, немає підстав вважати, що продукти біодеградації імпланта провокують клітинну загибель, адже довгий час вважалося, що в плазмі крові РНК не можуть довго циркулювати у зв'язку з високим рівнем рибонуклеазної активності [96]. Механізми, що призводять до появи і забезпечують довгострокову циркуляцію позаклітинних нуклеїнових кислот, так само як і їх біологічні функції в даний час мало досліджені. За даними одних авторів основними процесами, що приводять до появи циркулюючих нуклеїнових кислот є апоптоз і некроз [97]. За даними інших авторів, клітини можуть активно секретувати нуклеїнові кислоти і цей процес також сприяє появі позаклітинних нуклеїнових кислот в кровотоці [98]. Одним з простих пояснень появи позаклітинних нуклеїнових кислот у крові можуть бути процеси відмирання клітин і деградації їх хроматину, що постійно проходять в організмі. Таким чином, в першу чергу джерелом позаклітинної ДНК крові може бути некроз або апоптоз ядромістких клітинних елементів крові, ендотеліальних клітин. Тим не менш, в деяких випадках, наприклад при травмі, некроз може вносити значний внесок у генерацію циркулюючих ДНК крові. Інтерес до позаклітинної ДНК плазми крові в даний час все більше зростає, що пов'язано з прогностичною та діагностичною значимістю цього показника при посттравматичному синдромі. Крім того, відзначена діагностична значимість концентрації ДНК, що циркулює в крові, при оцінці тяжкості травми. Визначення концентрації ДНК в крові може бути використано для моніторингу ефективності хірургічного лікування. У нашому випадку, по закінченню піврічного терміну після операції вміст нуклеїнових кислот у плазмі повністю нормалізувався, а це дає підставу

вважати, що інтенсивної клітинної деструкції у щурів з магнієвими імплантатами не відбувається.

Для більш повної оцінки про- і антиоксидантних процесів, що протікають в організмі на тлі вживлення імплантату, ми вивчали ступінь окислювальної модифікації білків (ОМБ) плазми експериментальних тварин (табл. 3.15). Як відомо, оцінка спонтанного окислення білка, характеризує окислювальний потенціал організму. Стимульована ОМБ характеризує ступінь резервно-адаптаційних можливостей організму. Альдегідфенілгідрозони (АФГ) вважаються більш ранніми маркерами окисної деструкції білків. Кетондинітрофенілгідрозони (КФГ) - пізні маркери окисної деструкції білка, які характеризують, у разі спонтанної ОМБ - ступінь окислювальної деструкції білкової молекули, а при стимульованій ОМБ - свідчать про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму [99].

Достовірних відмінностей за вмістом у плазмі тварин дослідної і інтактної груп таких маркерів ОМБ як молекули середньої маси (МСМ), нуклеїнові кислоти (НК) і стабільні метаболіти оксиду азота отримано не було. Тільки вміст АФГ в спонтанній пробі в 1 з 25 разів підвищилося у щурів з біодеградуєчими магнієвими імплантатами, у порівнянні з інтактними щурами. Враховуючи все різноманіття функцій, що виконуються білками в організмі, відсутність посилення їх окислення говорить про нормальне протікання метаболічних процесів та відсутність ознак ендогенної інтоксикації.

Таблиця 3.15 – Ступінь окисної модифікації білків плазми

Група	Спонтанна ОМБ, у.о. / г білка		Стимульована ОМБ, у.о. / г білка	
	АФГ _{сп}	КФГ _{сп}	АФГ _{ст}	КФГ _{ст}
Інтакт, n=6	2,843 ± 0,117	1,9 ± 0,083	5,192 ± 0,136	2,87 ± 0,117
Досвід, n=14	3,555 ± 0,124*	2,042 ± 0,081	5,677 ± 0,342	2,542 ± 0,102
Примітка. * - зміни, достовірні по відношенню до групи інтактних тварин (p<0,05).				

3.8 Експериментальна оцінка загальнотоксичної дії імплантатів зі сплаву на основі магнію на організм лабораторних щурів

У роботі використовували білих безпородних щурів-самців масою 220 - 270 г ($n = 20$). Тваринам з дослідної групи ($n = 14$) у м'язовий масив стегна імплантували імплантат з модифікованого магнієвого сплаву. В якості контрольної групи використовували білих безпородних щурів-самців масою 230 - 250 г ($n = 6$), що не піддавалися оперативному втручанню (група інтактен). Всі маніпуляції були проведені згідно «Положення про використання тварин у біомедичних дослідках». Надалі щури обох груп утримувалися в стандартних умовах віварію.

Спостереження за тваринами, котрі перенесли маніпуляцію з імплантації імплантату, здійснювали впродовж 6 місяців. Для виявлення можливих ознак інтоксикації проводили регулярне зважування тварин (2 рази на місяць), стежили за їх руховою і дослідницькою активністю, а також постійно спостерігали за характером споживання води та їжі, станом волосяного покриву і слизових оболонок [100]. При оцінці змін, що спостерігаються у тварин при хронічному токсикологічному експерименті, необхідно було виключити можливість впливу всіх побічних чинників, не пов'язаних з предметом вивчення (захворювання тварин, їх харчування, утримання і т. п.), тому умови утримання і характер харчування лабораторних щурів відповідав існуючим стандартам [101]. Для виявлення порушень сечовидільної системи проводили дослідження сечі тварин на предмет вмісту у ній білка і нітритів. Білок визначали стандартним біохімічним методом з використанням біуретового реактиву. Вміст нітритів вивчали із застосуванням реактиву Грісса. Для вивчення поведінкових реакцій, з точки зору токсикології, ми проводили тест «відкрите поле» [102, 103]. Він полягає в дослідженні рухового компонента орієнтовною реакції та емоційної реактивності тварин, котрі перенесли операцію з імплантації

магнієвих імплантатів. Тест дозволяє оцінити вираженість та динаміку окремих поведінкових елементів, рівень емоційно-поведінкової реактивності тваринного («седацію - ажитацію»), звикання, симптоми неврологічного дефіциту, локомоторну стереотипію, рухову активність, дослідницьку активність та емоційний стан. «Відкрите поле» (ВП) часто використовують як скринінговий тест. У токсикологічних дослідженнях метод застосовують для виявлення мінімальних відхилень в організмі тварини, що викликаються токсичними агентами. Зазвичай в тесті ВП реєструють горизонтальну і вертикальну рухову активність, грумінг (чистку шерсті), обнюхування отворів, дефекацію. Крім того, в ОП зручно спостерігати за відхиленнями в моторній сфері, такими як хиткість ходи, тремор і т.п. Горизонтальна рухова активність (ГДА) тварин у ВП включає пробіжки по різних траєкторіях аж до кружляння навколо одного місця. Основним критерієм для ідентифікації даної форми поведінки є участь у переміщенні тварини всіх чотирьох лап. Вертикальна рухова активність (ВДА) тварин у ВП представлена двома видами стійок: задні лапи тварини залишаються на підлозі арени, а передні впираються в стінку поля (підйом) або залишаються на вазі (розведення). Рівень дефекації вважається індексом "емоційності" тварини.

Реєстрація динаміки ваги (рис. 3.26) показала, що протягом перших двох тижнів після операції у щурів дослідної групи відзначалося деяке зниження даного показника (на 7 %), що, на нашу думку, було пов'язане з операційною травмою і болем у місці втручання, а не викликане токсичним впливом продуктів біодеградації імплантатів.

При цьому слід зазначити, що обидві групи тварин мали вільний доступ до води та їжі і отримували стандартний раціон харчування. Подальші спостереження за щурами дослідної групи показали істотне поліпшення апетиту щурів і значний приріст у вазі (рис. 3.26), у порівнянні з первинними значеннями показника, що досліджувався. Крім того, регулярне спостереження за станом волосяного покриву і слизових не виявило відхилень від норми.

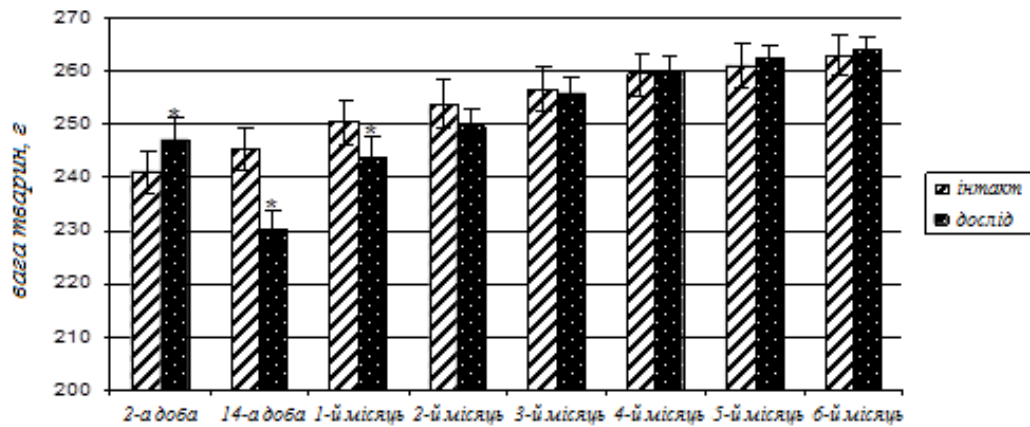


Рисунок 3.26 – Динаміка ваги тварин дослідної та контрольної груп після операції

Примітка. на рис. 1-5 * - зміни достовірні по відношенню до групи інтактних щурів ($p < 0,05$).

На підтвердження відсутності ознак токсичного впливу на сечовидільну систему продуктів біодеградації імплантатів свідчить той факт, що в сечі тварин, зібраної за допомогою метаболічної камери, були виявлені лише сліди білка (рис. 3.27). Протеїнурія - один з важливих лабораторних ознак патології нирок. Через мембрану ниркових клубочків в нормі більша частина білків не проходить, що пояснюється великим розміром білкових молекул, а також їх зарядом і будовою. При мінімальних ушкодженнях в клубочках нирок спостерігається, насамперед, втрата низькомолекулярних білків (переважно альбуміну), тому при великій втраті білка часто розвивається гіпоальбумінемія. При більш виражених патологічних змінах в сечу потрапляють і більш великі білкові молекули. У наших токсикологічних дослідженнях достовірних відмінностей за даним критерієм між інтактними і прооперованими щурами не виявлено.

Вивчення вмісту нітритів (стабільних метаболітів оксиду азоту) показало відсутність достовірних відмінностей між тваринами інтактною та дослідною груп в 1-й день експерименту, а також на 4-му, 5-му та 6-му місяці після оперативного втручання (рис. 3.28). Найбільш значуще підвищення

значень цього параметра зазначалося на 2-й та 14-й день експерименту, а також через 1 місяць після операції, перевищуючи відповідні показники групи інтакта на 63%, 52% і 61% (рис. 3.28). Таку тенденцію можна вважати сприятливим прогнозом за умови відсутності ознак оксидативного стресу, оскільки оксид азоту на сьогоднішній день вважається одним з основних вазодилататорів, сприяючи поліпшенню трофіки тканин і органів.

Показник обсягу добового діурезу також достовірно перевищував відповідні значення даного параметра тільки через 1 і 2 місяці після оперативного втручання (рис. 3.29), підвищуючись у дослідній групі на 23% та 31%, в порівнянні з групою інтактен.

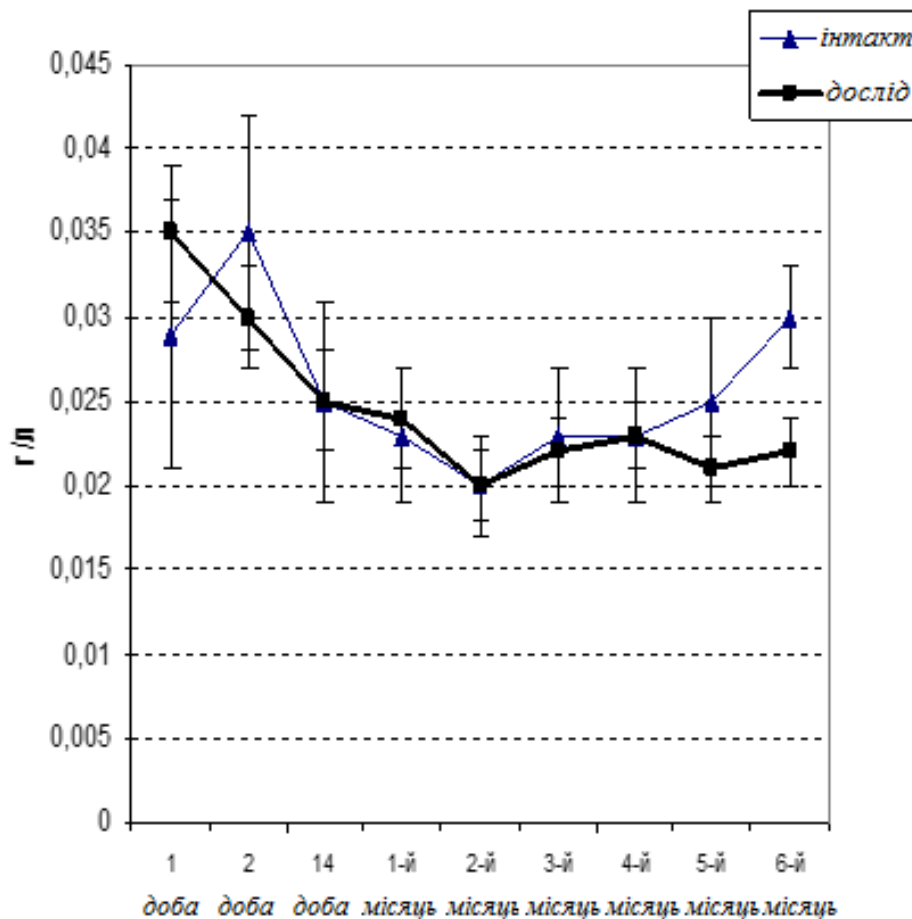


Рисунок 3.27 – Кількість загального білку в добовому об'ємі сечі щурів

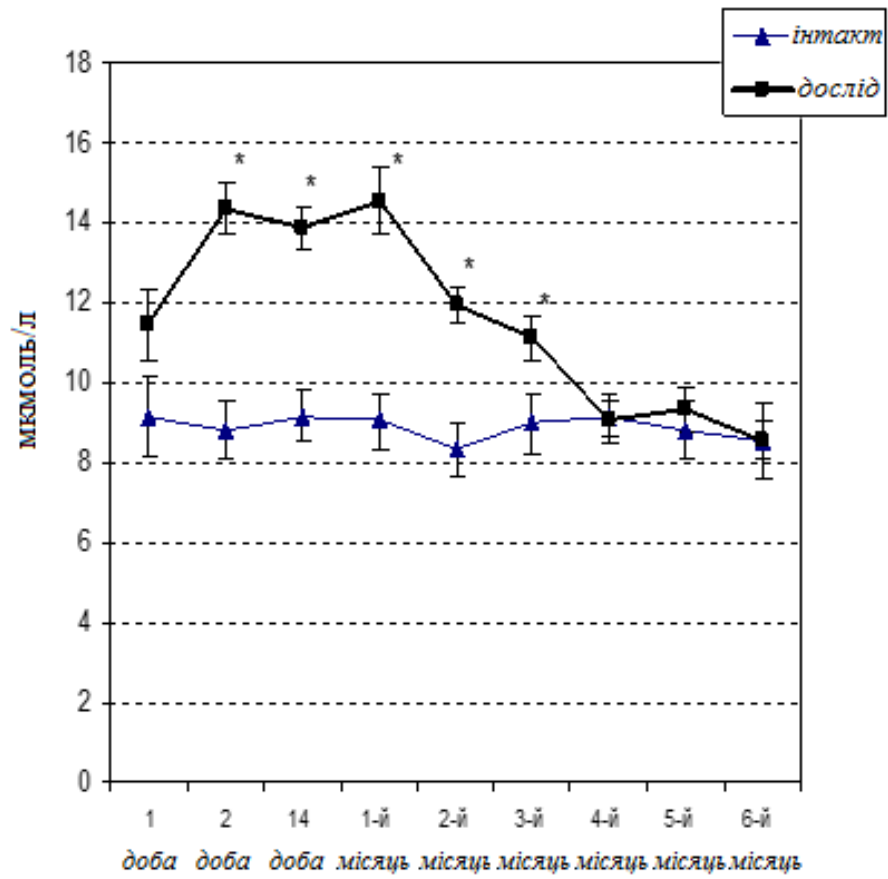


Рисунок 3.28 – Кількість нітритів в добовому об’ємі сечі щурів

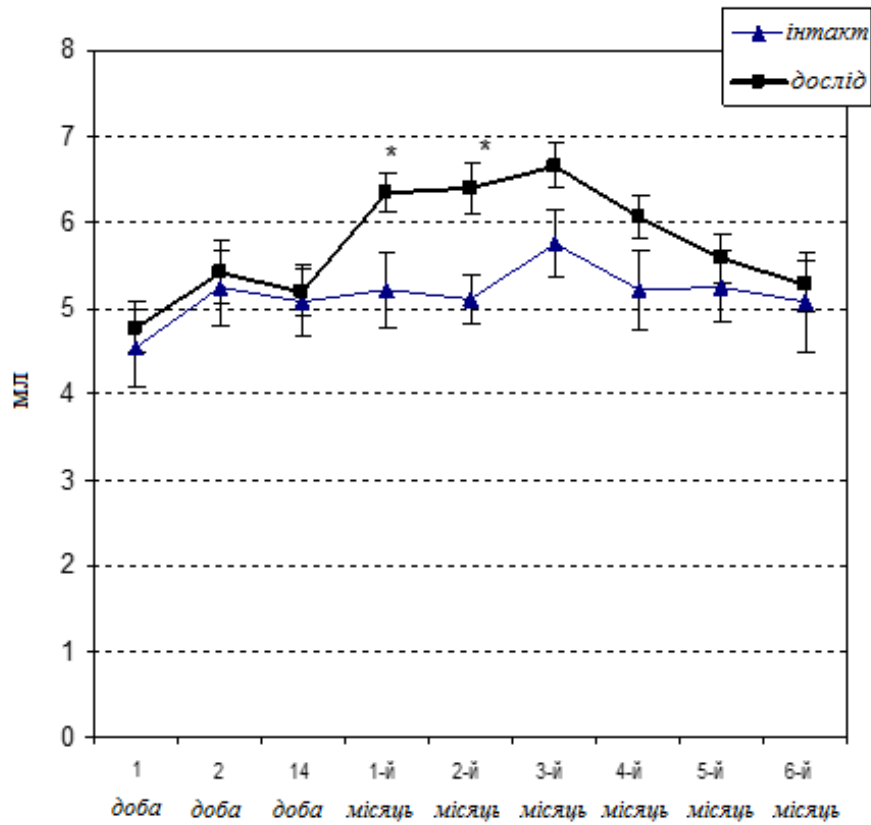


Рисунок 3.29 – Об’єм добового діурезу щурів

Вивчення орієнтовно - дослідної поведінки в умовах «відкритого поля» (рис. 3.30) показало, що на 2-у добу після операції у щурів з імплантатами відзначено зниження сумарного показника рухової активності та дослідницької поведінки на 60,6%. На 14-й день після операції активність тварин з дослідної групи трохи підвищилася, але була достовірно нижче (на 35,3%), ніж у групі інтактних щурів (рис. 3.30). Це явище можна пояснити операційною травмою. Надалі показники рухової активності дослідної та інтактною груп істотно не відрізнялися. Особливо це показово у строки з 2 по 6 місяць після операції, коли можна було чекати максимального токсичного ефекту біодеградації сплаву на основі магнію.

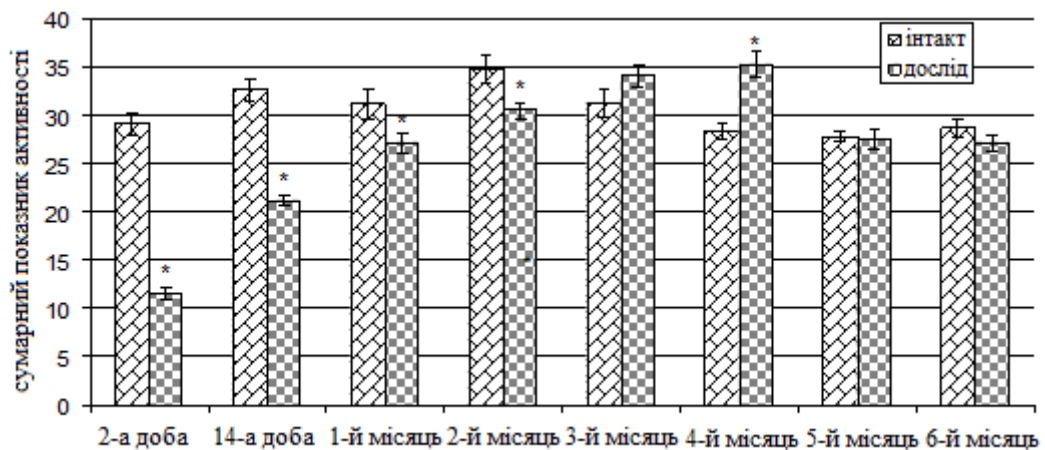


Рисунок 3.30 – Динаміка сумарної і рухової і дослідницької активності щурів

Аналіз окремо взятих показників рухової активності у «відкритому полі» виявив найменшу горизонтальну (ГДА) і вертикальну (ВДА) активність у щурів з імплантатами на 2-й день після операції (табл. 3.16). Так, ГДА була достовірно ($p < 0,05$) в 3,5 рази нижче ніж у інтактною групи, а ВДА - в 2,5 рази. Дослідницька активність (обстеження отворів) також істотно знизилася на 2-у добу після операції (в 3,9 рази). Схожа тенденція зберіглася і на 14-й день експерименту (табл. 3.16), незважаючи на те, що досліджувані показники дещо зросли.

Аналізуючи горизонтальну рухову активність слід зазначити, що протягом перших двох місяців експерименту прооперовані тварини уникали

центру арени, переміщаючись в основному по периферії. Щури інтактно́ї групи в процесі обстеження простору достовірно частіше перетинали квадрати в центральній частині арени. Вихід тварини в центр арени в тесті «відкрите поле» вважається показником відносно низького рівня мотивації страху-тривоги. Визначений на початкових етапах спостереження страх відкритого простору у щурів з магнієвими імплантатами, що змушував тварин утримуватися від виходу в центр поля, істотно знизився починаючи з другого місяця спостережень. На 4-му місяці горизонтальна рухова активність у щурів з магнієвими імплантатами вже достовірно перевищувала аналогічний показник у групі інтакта на 31,8%. При цьому значно зросла кількість виходів оперованих щурів у центр арени, що найімовірніше свідчить про деякий седативний ефект продуктів біодеградації імплантатів.

Подібна тенденція проглядається і щодо рівня емоціональності, який виявляється за кількістю актів дефекації (табл. 3.16). Найбільші значення показника емоційності відзначалися на 14-й день після операції, причому достовірних відмінностей між контрольною та дослідною групами в цьому терміні відзначено не було. Надалі рівень емоційності як в контрольній, так і в дослідній групах поступово знижувався, що можливо пов'язано з звиканням тварин до умов тестування.

Ще одним показником прояву мотивації страху-тривоги у гризунів є число епізодів «завмирання», коли тварина зберігає повну нерухомість протягом більш-менш протяжних проміжків часу. За нашими спостереженнями до 3 - 4-го місяця експерименту істотно зменшилось число «завмирань» у щурів з дослідної групи. Статистична обробка показала відсутність достовірних відмінностей у дослідній і інтактній групах ще по одному з найважливіших критеріїв емоційності тварин – грумінгу (чищенні вовни) на всіх етапах спостереження (табл. 3.15).

Таблиця 3.16 – Орієнтовно-дослідна поведінка і рухова активність тварин в умовах «відкритого поля»

Група тварин	Горизонтальна рухова активність	Вертикальна рухова активність	Грумінг	Обстежування отворів	Кількість актів дефекації
2 -а доба після операції					
Досвід (n=14)	4,07 ± 0,32*	1,86 ± 0,25*	2,43±0,33	1,14±0,23*	2 ± 0,21
Інтакт (n=6)	14,33 ± 0,71	4,67 ± 0,49	3,33 ± 0,33	4,5 ± 0,43	2,33 ± 0,33
14-а доба після операції					
Досвід (n=14)	6,21 ± 0,41*	4,64 ± 0,36*	4,36 ± 0,37	3 ± 0,26*	2,93 ± 0,19
Інтакт (n=6)	14,17 ± 0,94	6,33 ± 0,49	5,33 ± 0,49	4 ± 0,37	2,83 ± 0,31
1-й місяц після операції					
Досвід (n=14)	10,43 ± 0,57	5,57 ± 0,39	5 ± 0,28	3,64 ± 0,25*	2,5 ± 0,14
Інтакт (n=6)	12 ± 0,58	5,83 ± 0,48	6,17 ± 0,54	5 ± 0,37	2,17 ± 0,31
2-й місяц після операції					
Досвід (n=14)	12,5 ± 0,5	5,93 ± 0,37	5,5 ± 0,39	4,21 ± 0,26*	2,43 ± 0,20
Інтакт (n=6)	13,33 ± 0,80	6,5 ± 0,43	5,83 ± 0,54	6,33 ± 0,49	2,33 ± 0,33
3-й місяц після операції					
Досвід (n=14)	13,86 ± 0,58*	6,64 ± 0,37	5,86 ± 0,39	5,5 ± 0,25	2,21 ± 0,21
Інтакт (n=6)	11,67 ± 0,84	7 ± 0,58	6 ± 0,45	4,67 ± 0,61	2 ± 0,26

Кінець таблиці 3.16

Група тварин	Горизонтальна рухова активність	Вертикальна рухова активність	Грумінг	Обстежування отворів	Кількість актів дефекації
4-й місяць після операції					
Досвід (n=14)	14,5 ± 0,51*	7 ± 0,42	5,71 ± 0,37	6,14 ± 0,33*	1,93 ± 0,22
Інтакт (n=6)	11 ± 0,52	6,33 ± 0,42	5,33 ± 0,33	4,33 ± 0,49	1,33 ± 0,21
5-й місяць після операції					
Досвід (n=14)	11,21 ± 0,63	5,43 ± 0,37	4,86 ± 0,21	3,71 ± 0,32	2,28 ± 0,22
Інтакт (n=6)	12 ± 0,58	5,17 ± 0,31	4,83 ± 0,31	4 ± 0,58	1,83 ± 0,31
6-й місяць після операції					
Досвід (n=14)	10,78 ± 0,48	5,5 ± 0,31	5 ± 0,26	3,93 ± 0,32	1,93 ± 0,22
Інтакт (n=6)	11,67 ± 0,56	5,83 ± 0,48	5,33 ± 0,42	4,17 ± 0,48	1,67 ± 0,21
Примітка. * - Достовірність відмінностей порівняно з групою інтактних щурів (p < 0,05).					

Поведінка чищення вовни (грумінг) - важливий компонент поведінки пацюків взагалі, і в тесті «відкритого поля» - зокрема. Грумінг, як елемент вродженого поведінки гризунів, має біологічне значення для підтримки чистоти вовняного покриву. Проте вже давно було показано, що у гризунів епізоди грумінгу частішають в обстановці, що викликає у тварини переляк і тривогу. Відповідно до класичних поглядів Н. Тінбергеном було висловлено припущення, що грумінг, особливо в умовах переміщення тварини в нову обстановку, є прояв конфлікту між дослідницькою мотивацією і мотивацією

страху-тривоги. Вважається, що у щурів грумінг в помірно «лякаючій» обстановці відображає рівень тривоги тварини, точніше якийсь баланс між тривогою і дослідницької активністю, будучи, по суті кажучи, «зміщеною реакцією» (за термінологією етологів).

Подальші спостереження за виразністю і динамікою окремих поведінкових елементів, показали поступове збільшення всіх видів рухової і дослідницької активності у щурів з магнієвими імплантатами, і вже починаючи з другого місяця після операції, практично по всім досліджуваним критеріям активності не було достовірних відмінностей між дослідною та інтактною групами. Реєстрація ГДА у дослідній групі показала достовірне ($p < 0,05$) її збільшення на третьому і четвертому місяці експерименту (у 1,2 і 1,3 рази відповідно) в порівнянні з групою інтактен. У 1,4 рази підвищилася активність обстеження отворів у групі оперованих тварин на 4-му місяці експерименту в порівнянні з групою інтактен. Відсутність нейротоксичності продуктів біодеградації імплантатів підтверджується загальним неврологічним статусом тварин (високим рівнем емоційно - поведінкової реактивності, відсутністю симптомів неврологічного дефіциту, високим рівнем рухової та дослідницької активності, локомоторних стереотипів і емоційним станом).

4 ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗІ ІМПЛАНТАТАМИ ІЗ СПЛАВІВ НА ОСНОВІ МАГНІЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Незважаючи на велику кількість робіт, залишається не до кінця з'ясованим питання впливу розсмоктування сплаву магнію на процес регенеративного остеогенезу при переломі, що і було підставою для проведення даної частини роботи.

При вивченні макроскопічних препаратів встановлено, що зростання переломів стегнової кістки у тварин при застосуванні імплантатів із сплавів магнію істотно не відрізнялося від процесів фізіологічної репарації, яка спостерігалася у контрольних тварин. Консолідація перелому сталася в однакові терміни і без будь-яких патологічних змін. Однак при проведенні патоморфологічного дослідження, у дослідній групі ми відзначили ряд особливостей, які відрізнялися від процесів регенерації в контрольній групі.

При мікроскопічному патоморфологічному дослідженні в ранні терміни через 2 тижні після перелому і остеосинтезу імплантатами зі сплаву магнію, відзначена посилена міграція клітин крові, активація резидентних макрофагів і фібробластів в місці пошкодження. У складі формування грануляційної тканини переважав волокнистий сполучнотканинний компонент з незначною кількістю макрофагів, фібробластів і тонкостінними новоутвореними судинами (рис. 4.1). Таким чином, зазначено прискорення й утворення грануляційної і фіброретикулярної тканини в зоні перелому, у порівнянні з остеогенезом після остеосинтезу імплантатом з нержавіючої сталі.

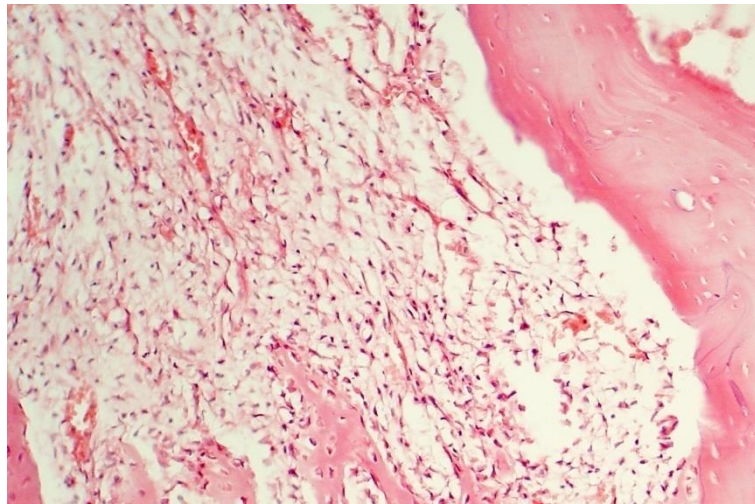


Рисунок 4.1 – Грануляційна тканина в зоні перелому. Забарвлення гематоксиліном і еозином (через 2 тижні після перелому, імплантат зі сплаву МЛ -10); $\times 100$

Формується кров'яний згусток, який ініціює формування грануляційної тканини, сприяє утворенню дрібних судин. У перебігу одного тижня макрофаги беруть участь у розробці тканинного детриту в місці перелому. До другого тижня формується волокнисто-тканинний компонент.

У процесі дозрівання грануляційної тканини, до 2-х тижнів з моменту операції, відзначалася виражена проліферація компонентів сполучної тканини, що документувалося на імуногістохімічних препаратах по наростанню експресії маркера клітинної проліферації - Ki- 67 (рис. 4.2). У коричневий колір забарвлений проліферуючий компонент сполучної тканини - фібробласти. Імунозабарвлення з маркером KiG7 в коричневий колір характерно для клітин сполучної тканини, що знаходяться в G1 фазі клітинного циклу .

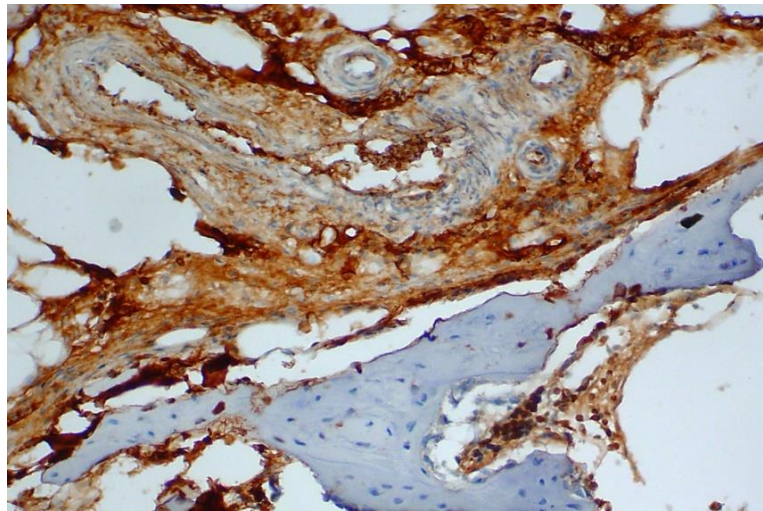


Рисунок 4.2 – Проліферація клітинних компонентів фіброваскулярної тканини в зоні перелому. ПГХ з Кі- 67 (через 2 тиж., імплантат зі сплаву МЛ -10); $\times 200$

Серед фібробластів переважали зрілі веретеноподібної форми. Спостерігалась проліферація попередників остеогенних клітин в окісті і на внутрішній вистілі кістковомозкового каналу. Колагенові волокна мали характерну поздовжню орієнтацію.

Фіброваскулярна тканина з'єднала відламки кістки. Середня площа поперечного перерізу таких порожнин становила на гістологічних препаратах $4391,0 \pm 1099,25$ мкм. З часом окремо лежачі кісткові трабекули з'єднувалися між собою клітино-волокнистими тяжами, у складі яких переважали молоді форми фібробластів. В міру біодеградації магнієвого імплантату, в тканини з'являлися багатоядерні макрофаги, які характерні для продуктивного гранулематозного запалення (рис. 4.3). Поява багатоядерних макрофагів це реакція системи макрофагальних фагоцитів на чужорідне тіло неорганічної природи, яке не може бути перероблено ферментами макрофагів.

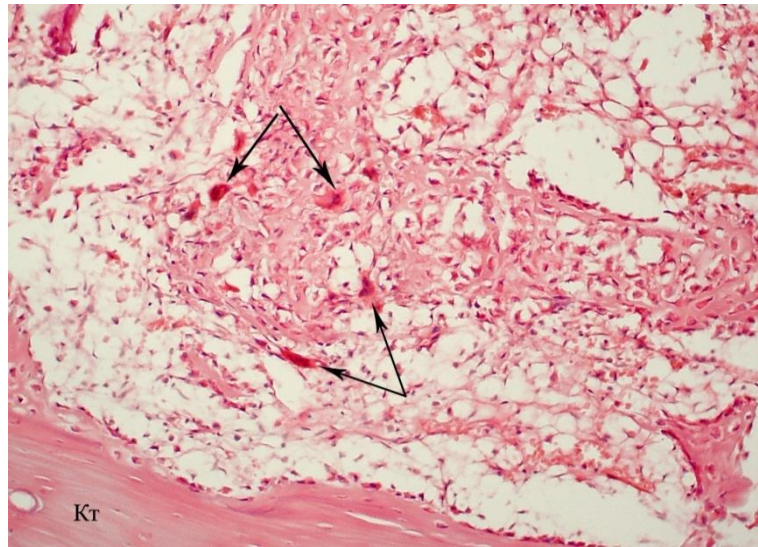


Рисунок 4.3 – Накопичення гігантських багатоядерних макрофагів у зоні резорбції магнієвого імплантату через 2 тижня (Кт - кісткова тканина. Забарвлення гематоксиліном і еозином); × 200

Ми припускаємо, що виявлені зміни характеризуються як гранульоми з низьким рівнем обміну, що притаманне пошкодженню кісткової тканини інертними речовинами. У цих ділянках практично не спостерігалось інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, а також розвитку запалення.

При використанні стрижнів з нержавіючої сталі для остеосинтезу в деяких ділянках гістологічних препаратів була відзначена різна по вираженості запальна інфільтрація (рис. 4.4). Переважала дифузна інфільтрація поліморфно-ядерними лейкоцитами, що розповсюджувалася по ходу колагенових волокон, а також інфільтрація навколишньо кісткової балки і судини. Клітинний інфільтрат був достатньо поліморфним. Поряд з поліморфноядерними лейкоцитами зустрічалася велика кількість Т- і В-лімфоцитів, що реєструвалося в імуногістохімічних препаратах з маркерами CD 3 та CD20 (рис. 4.4).

При використанні стрижнів з нержавіючої сталі відзначені скупчення значної кількості лімфоцитів навколо новоутворених судин в безпосередній близькості від дрібних крововиливів, які завжди супроводжували місце перелому, а також у перифокальних зонах некротизованої кісткової тканини.

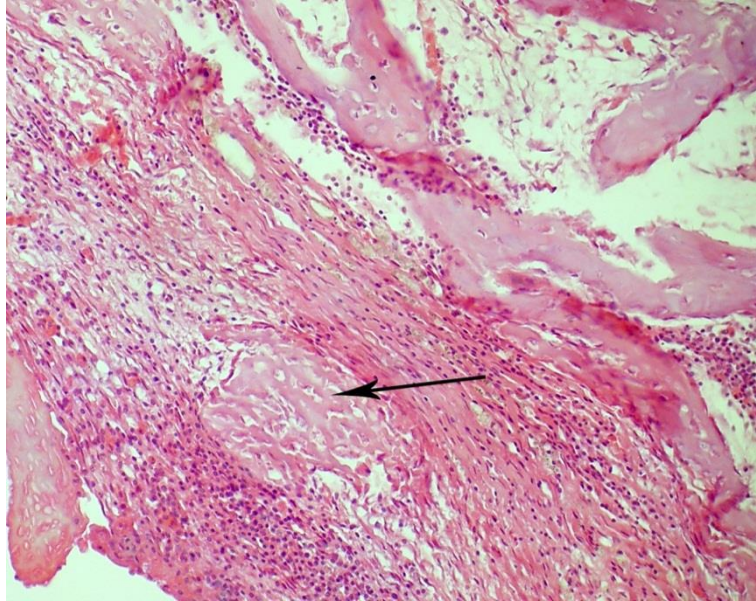


Рисунок 4.4 – Запальна інфільтрація і ділянка некрозу (показано стрілкою) кісткової тканини в зоні перелому. Забарвлення гематоксилином і еозином (через 2 тиж. , імплантат 12X18M10T); $\times 100$

Ділянки некрозу кісткової тканини, які зустрічалися в одиничних спостереженнях в ранні терміни після перелому, були досить обмеженими і надалі піддавалися повній резорбції. На рисунку (рис. 4.4) секвестр-ділянка некрозу, що лежить серед життєздатних тканин.

У наступний термін спостереження, 1 місяць після остеосинтезу імплантатами зі сплаву магнію, відзначалася регенерація, яка відбувалася шляхом утворення кісткової тканини з мезенхімальних елементів, які врастають між відламки кістки. У остеогенній фіброретікулярній тканині з'являлися множинні кісткові трабекули (рис. 4.5). У ділянках з щільним розташуванням колагенових волокон знаходили трабекули, щільність яких підвищена в порівнянні з попереднім терміном спостереження. Збільшення кількості кісткових трабекул оцінювали якісно на гістологічних препаратах різних термінів дослідження.

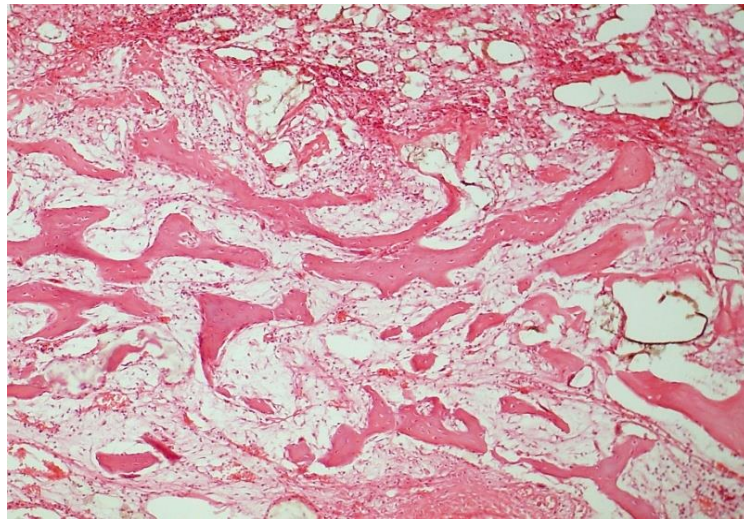


Рисунок 4.5 – Малообізнані островці кісткової тканини через 1 місяць після перелому. Збарвлення гематоксином і еозином (через 1 місяць, імплантат зі сплаву МЛ-10); $\times 100$

Джерелом остеогістогенезу служили остеогенні клітини окістя і клітини ендоста - тонка сполучнотканинна платівка, яка покриває внутрішню поверхню каналу діафіза.

Вивчення морфологічних змін в зоні перелому дозволяє сказати, що у формуванні кісткового регенерату, скоріш за все, брали участь і клітини, які супроводжували зростаючі судини. Унаслідок чого такі камбіальні клітини диференціювалися в остеобласті, які повсюдно зустрічалися в окружності судин, що врастають в зону регенерації (рис. 4.6). Клітини характеризувалися великими розмірами з дифузно розташованою хроматиною мережею, часто розташовувалися у вигляді ланцюжків, що йдуть уздовж судин. Остеогенез здійснювався за рахунок малодиференційованих камбіальних клітин, які під впливом оточення диференціюються в остеобласті.

На цей термін процес регенерації кістки в зоні магнієвого імплантату не відрізнявся від фізіологічного. В термін 4 місяці після операції із застосуванням імплантатів з модифікованого сплаву МЛ-10 в області перелому спостерігали множинні, знову сформовані островці остеоїда тканини і кісткові трабекули з середньою площею поперечного перерізу

11891,24 ± 5365,81 мкм. Значно зменшувалися порожнини, заповнені фіброваскулярною тканиною.

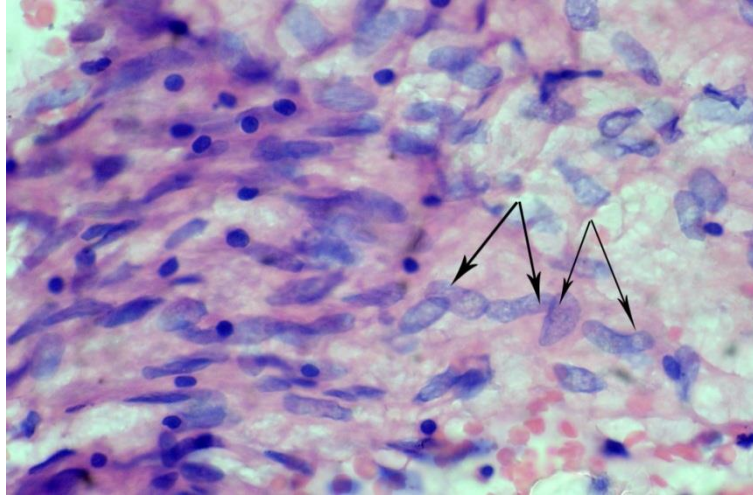


Рисунок 4.6 – Камбіальні клітини (показані стрілкою) , які є джерелом остеогістогенеза. Забарвлення гематоксилином і еозином (через 2 місяці, імплантат зі сплаву магнію МЛ -10); × 1000

У різних полях зору відзначені різні стадії регенераторного процесу. Так формування колагенових волокон (рис. 4.7), які є продуктами синтетичної діяльності остеобластів, було характерним для ранніх стадій репаративного остеогенезу, проте їх утворення зазначалося і в пізніх стадіях.

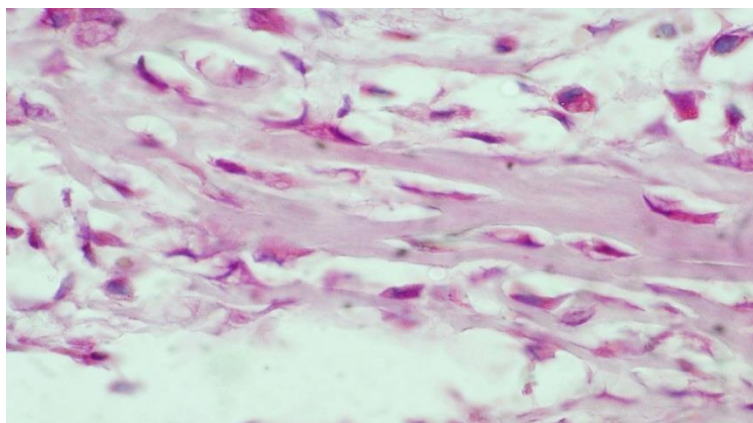


Рисунок 4.7 – Новоутворені поздовжні колагенові фібрили з остеобластами. Забарвлення гематоксилином і еозином (через 4 місяці, імплантат зі сплаву МЛ-10); × 900

Тому поряд з наявністю зрілих кісткових трабекул, оточених активними остеобластами (рис. 4.8), повсюдно виявлялися молоді колагенові волокна. По мірі диференціювання спостерігалось перетворення остеобластів на остеоцити.

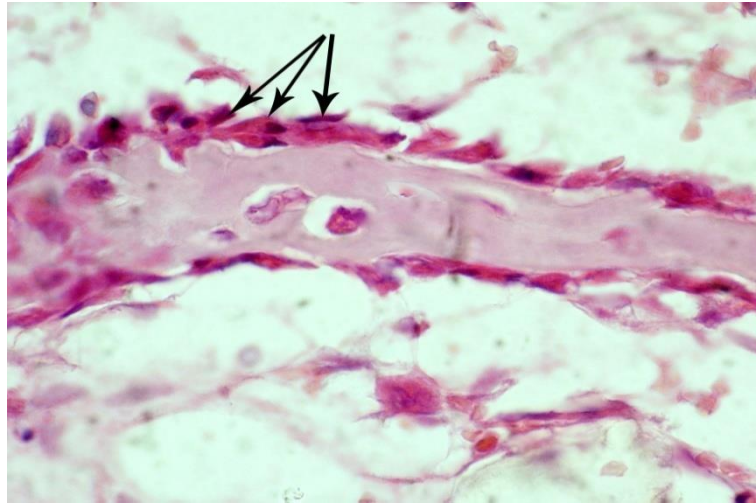


Рисунок 4.8 – Кісткова трабекула , оточена активними остеобластами (показано стрілками). Забарвлення гематоксилином і еозином (через 4 місяці , імплантат зі сплаву МЛ -10); $\times 900$

Проліферативна активність клітин, які беруть участь у формуванні кісткової тканини і є основним механізмом як фізіологічної, так і репаративної кісткової регенерації, наглядно визначалася на імуногістохімічних препаратах, оброблених маркером до антигену Кі67, асоційованому з фазами клітинного циклу. У таких препаратах активні остеобласти на поверхні кісткових трабекул забарвлювалися в коричневий колір (рис. 4.9).

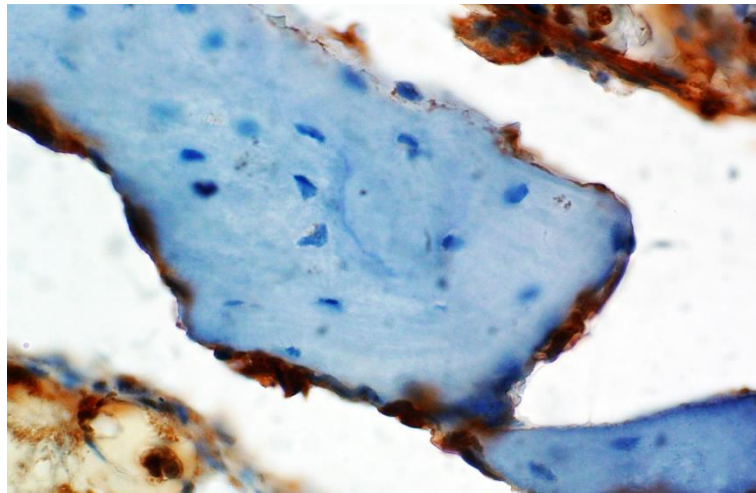
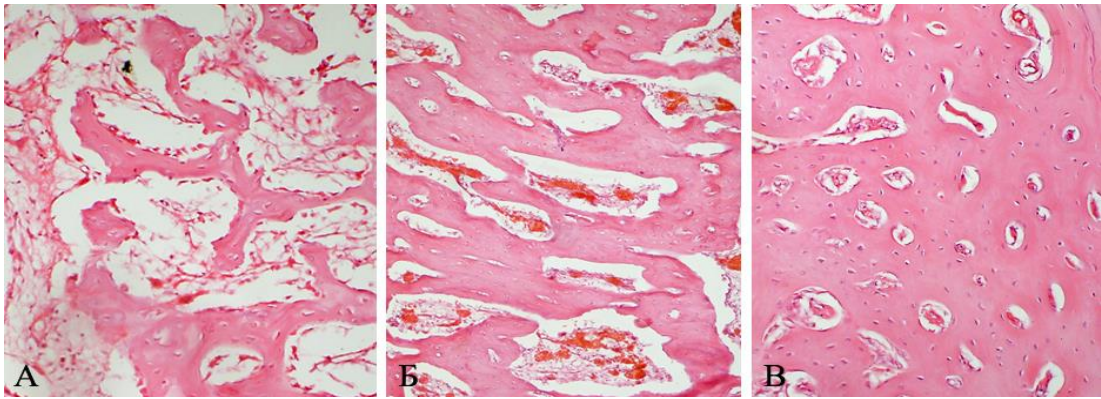


Рисунок 4.9 – Кісткова трабекула, оточена активними остеобластами.

ІГХ з Кі67 (через 4 місяці, імплантат зі сплаву МЛ-10); $\times 900$

Використання магнієвих імплантатів не порушувало в зонах перелому процесів васкуляризації і ангиогенезу, як основного чинника диференціювання клітин-попередників у остеобласти. У всіх спостереженнях виявлялася поширена мережа мікросудин, щільність яких збільшувалася відповідно до інтенсивності репаративного процесу. Вже в ранні терміни після перелому формування ретикулофіброзної тканини відбувалося з формуванням порожнин різних розмірів, на внутрішній поверхні яких з'являлися ендотеліальні вистилання. При використанні імплантатів з нержавіючої сталі для остеосинтезу було відзначено порушення кровопостачання в остеон компактної кістки, що призводило до загибелі клітин – попередників, що виходять з ендоста з подальшою резорбцією таких ділянок і заміщенням їх волокнами сполучної тканини. При застосуванні магнієвих імплантатів таких змін не спостерігалось.

Таким чином, адекватне кровопостачання визначало поступовий і наростаючий процес регенераційних змін, які мало відрізнялися від нормального ходу репаративного процесу. Ці зміни в порівнянні наглядно видно на оглядових гістологічних препаратах (рис. 4.10).



А - 2 тижні, Б - 1 місяць, В - 4 місяці після експериментальної травми із застосуванням магнієвих імплантів

Рисунок 4.10 – Динаміка репаративного процесу. Забарвлення гематоксиліном і еозином; $\times 100$

У пізніх термінах спостережень (6 місяців) ділянка кістки в області імплантату зі сплаву магнію по своїй будові не відрізнялася від кісткової тканини нормальної будови. Новоутворена кісткова мозоль незначно відрізнялася від кісткової тканини тільки деяким безладним розташуванням кісткових перекладин (рис. 4.11).

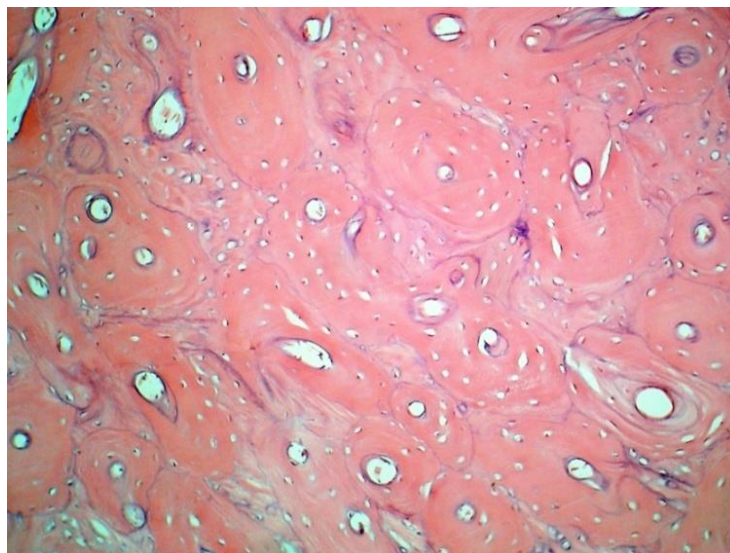


Рисунок 4.11 – Ділянка кісткової тканини, яка сформувалася в області розташування магнієвого імпланта. Забарвлення гематоксиліном і еозином;

$\times 200$

Таким чином, аналізуючи результати експериментів з регенерації кісткової тканини при остеосинтезі імплантатами із сплавів на основі магнію, можна зробити такі висновки:

– імплантати зі сплаву на основі магнію, модифікованого сріблом, не зберігають процеси васкуляризації та ангіогенезу в експерименті на відміну від фіксаторів, виготовлених з нержавіючої сталі;

– при остеосинтезі переломів імплантатами із сплавів магнію, в експерименті, не порушувалася проліферативна активність клітин, які беруть участь у формуванні кісткової тканини;

– у результаті експериментального морфологічного дослідження встановлено, що використання для остеосинтезу переломів сплаву магнію, модифікованого сріблом, не порушувало процеси репаративної регенерації кісткової тканини.

5 РОЗРОБКА ІМПЛАНТАТІВ ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ ТА ФІКСАЦІЇ ЗВ'ЯЗОК ДО КІСТКИ

На підставі проведених досліджень було встановлено можливість використання розробленого сплаву на основі магнію для імплантації в живий організм.

Виходячі з даних щодо строків біодеградації сплаву, були розроблені наступні імплантати:

- малеолярний гвинт;
- анкерний гвинт;
- інтерферентний самокомпресуючий гвинт.

На всі конструкції отримано патенти на корисну модель.

Анкерний гвинт для фіксації зв'язок, сухожилок або капсули суглоба до кістки. В основу роботи було поставлено задачу вдосконалення анкерного гвинта шляхом використання біорезорбтивного маталевого сплаву для його виготовлення та зміни форми елементів гвинта, що забезпечить підвищення ефективності лікування, а саме, забезпечить заміщення порожнини кістки, де знаходився гвинт, кістковою тканиною, спростить встановлення гвинта, зменшить вірогідність травматизації лігатури (рис. 5.1).

Гвинт виготовлений з ливарного сплаву на основі магнію для остеосинтезу, що містить цирконій, неодим, цинк, срібло при наступному співвідношенні компонентів [104]:

цирконій – 0,4-1,0;

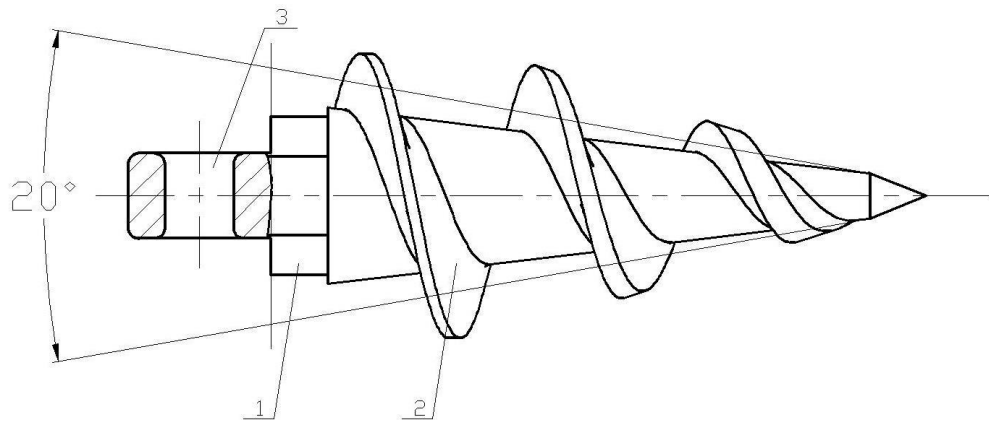
неодим – 2,2-2,8;

цинк – 0,1-0,7;

срібло – 0,03-0,5;

сума домішок – $\leq 0,2$;

магній – решта.



1 – тіло гвинта, 2 – різьба, 3 - вушка

Рисунок 5.1 – Ескіз анкерного гвинта

При проведенні лікування із застосуванням гвинтів із зазначеного сплаву магнію проліферативна активність клітин, що беруть участь у формуванні кісткової тканини, не порушується. Механічна міцність гвинта відповідає механічній міцності кістки. Присутність Mg у сплаві, з якого виготовлено гвинт, покращує адгезію імплантату з остеоцитом та не затримує розвиток клітини.

Запропонована форма гвинта з кутом конусу 20° дає змогу легше розміщувати гвинт в кістці на необхідній глибині із затратою менших зусиль (рис. 5.1). Розташування вушка гвинта ззовні дає змогу простіше варіювати довжиною та силою натягнення ниток і уникнути можливості пошкодження лігатури об край гвинта. Таким чином, використання запропонованого біорезорбтивного анкерного гвинта дозволяє уникнути повторних оперативних втручань, забезпечує додатковий позитивний вплив матеріалу, з якого він виготовлений, на тканини, що оточують гвинт. Запропонована форма гвинта дозволяє спростити його введення та уникнути пошкодження лігатури. Гвинт складається з тіла (1) з різьбою (2) та вушка (3) (рис. 5.1).

Гвинт вводиться спеціальним інструментом (викруткою з внутрішнім шестигранником) без попереднього формування каналу в кістці. Лігатуру, що використовується, продівають через вушко гвинта. Вільний кінець ниті

проводять через отвір в спеціальній викрутці. Викрутка надівається шестигранником на відповідну проксимальну частину гвинта. Гвинт вкручується в кістку в необхідному напрямку до повного занурення в кісткову тканину. Викрутку витягають. Хірургічними голками прошивають вільним кінцем лігатури (від вушка) ушкоджену зв'язку і фіксують до місця відриву.

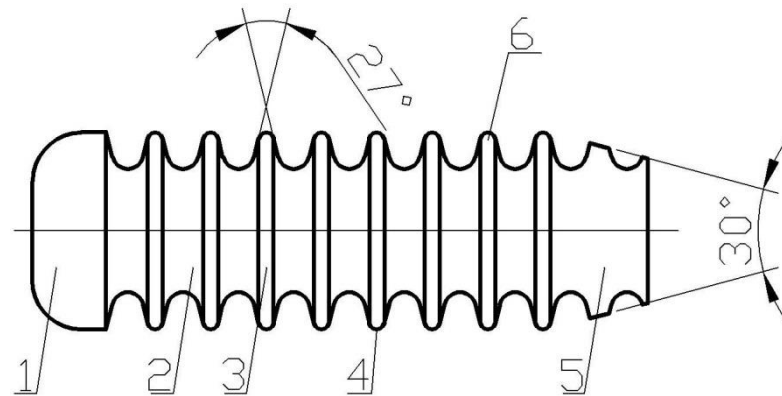
Інтерферентний самокомпресуючий гвинт для фіксації трансплантатів зв'язок до кістки. Розроблений гвинт виготовлений з біодеградуючого матеріалу, та виконаний у вигляді стрижня із головкою та різьбовою частиною [105].

При розробці було поставлено задачу удосконалення гвинта шляхом використання біодеградуючого матеріалу та зміни форми елементів гвинта, що забезпечить підвищення ефективності фіксації трансплантата зв'язки. Стрижень гвинта є циліндром на дві третини довжини від головки, дистальна частина стрижня виконана у вигляді конуса з кутом 30° , кут нахилу різьби складає 27° , а різьба має закруглені верхівки.

Виконання гвинта з біодеградуючого сплаву у запропонованій формі відповідає деформаційним властивостям даного матеріалу.

При проведенні пластики зв'язок із застосуванням гвинтів із зазначеного сплаву магнію проліферативна активність клітин, що беруть участь у формуванні кісткової тканини, не порушується. Механічна міцність гвинта відповідає механічній міцності кістки. Присутність Mg у сплаві, з якого виготовлено гвинт, покращує адгезію імплантату з остецитом та не затримує розвиток клітини. В процесі розсмоктування гвинта (протягом приблизно 9 місяців) кістковий канал повністю відновлюється.

На рис. 5.2 зображено інтерферентний самокомпресуючий гвинт. Гвинт складається з головки (1) та стрижня (2) з різьбою (3). Стрижень гвинта на дві третини довжини від головки (1) виконаний у формі циліндра (4). Дистальна частина стрижня виконана у вигляді конуса (5) з кутом 30° , кут нахилу різьби (3) складає 27° , різьба має закруглені верхівки (6).



1 – головка, 2 – стрижень, 3 – різьба,
4 – циліндрична частина, 5 – конусна частина

Рисунок 5.2 – Ескіз інтерферентного самокомпресуючого гвинта

Запропонована форма гвинта дозволяє при його введенні до каналу утримувати напрямок просування без порушення осі, при цьому циліндрична частина стрижня щільно прилягає до стінок каналу без їх травмування або зміни напрямку руху.

Кут нахилу різьби 27° дозволяє самостійно сформувати різьбові напрямні в стінці кісткового каналу.

Закруглені верхівки різьби гвинта дають змогу скомпресувати зв'язку в кістковому каналі без ушкодження її волокон.

Таким чином, використання запропонованого інтерферентного самокомпресуючого гвинта дозволить уникнути повторних оперативних втручань, забезпечує додатковий позитивний вплив матеріалу, з якого він виготовлений, на тканини, що оточують гвинт, а саме, антибактеріальну дію та підсилення остеогенезу. Запропонована форма гвинта дозволяє уникнути травмування тканин при його використанні.

Враховуючи властивості матеріалу, з якого виготовлено гвинт, та його конструктивні особливості, використання його має особливості.

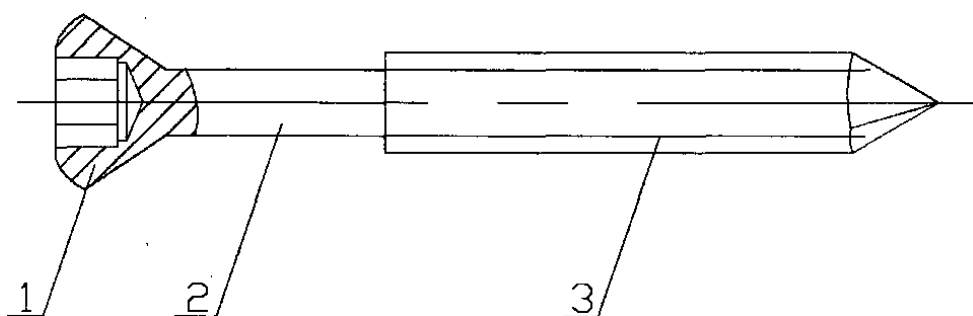
В напрямку створення каналу проводять направляючу спицю. Фрезою, що має діаметр, відповідний діаметру гвинта, формують кістковий канал. В

канал заводять аутоімплант зв'язки. Далі гвинт вкручують в кістковий канал викруткою до повного занурення.

Малеолярний гвинт. Недоліком металоостеосинтезу переломів є те, що після зрощення кісток необхідно проводити повторне хірургічне втручання і видалення металевих імплантатів. Після гвинтів залишається кісткова порожнина. У деяких випадках після цього можливе виникнення кісткових кист, зменшення щільності кісткової маси, що буде негативно впливати на опороздатність кінцівки.

Проведено удосконалення малеолярного гвинта шляхом виготовлення його з біодеградуємого матеріалу та зміни форми елементів гвинта, що забезпечить можливість уникнути повторних операцій з видалення гвинта, дасть змогу проводити остеосинтез малих уламків кісток, забезпечити підвищення ефективності лікування та уникнути ускладнень [106].

Гвинт (рис. 5.3) у вигляді циліндричного стрижня з різьбою в дистальній частині та головки виготовлений із біодеградуємого ливарного сплаву на основі магнію для остеосинтезу. При цьому стрижень гвинта має різьбу на дві третини дистальної частини, головка має різницю у діаметрі зі стрижнем не більше 1 мм та конічну конфігурацію.



1 – головка, 2 – стрижень, 3 - різьба

Рисунок 5.3 – Малеолярний гвинт

При проведенні остеосинтезу із застосуванням гвинтів із зазначеного сплаву магнію проліферативна активність клітин, що беруть участь у

формуванні кісткової тканини, не порушується. Механічна міцність гвинта відповідає механічній міцності кістки. Присутність Mg у сплаві, з якого виготовлено гвинт, покращує адгезію імплантату з остецитом та не затримує розвиток клітини.

Сплав є нетоксичним та неканцерогенним, за механічними властивостями більш наближений до структури кортикального шару кістки.

В процесі розсмоктування гвинта (протягом приблизно 9 місяців) кістковий канал повністю відновлюється.

Різьба саме на дві третини дистальної частини дозволить здійснювати компресію мілких фрагментів кісток за рахунок збільшення площі гвинтової компресії.

Запропоновані розміри головки гвинта та її конічна форма дозволить занурювати її у кісткову тканину майже повністю, тобто буде зменшений контакт гвинта з м'якими тканинами. Це забезпечить зменшення корозійної дії електролітного середовища організму на гвинт та витримування необхідного терміну перебування гвинта в кістці.

Таким чином, використання запропонованого малеолярного гвинта дозволить здійснювати лікування в один етап без повторного хірургічного втручання, забезпечить можливість фіксації навіть мілких фрагментів кісток, дасть змогу уникнути ускладнень при проведенні лікування, і таким чином, підвищити його ефективність.

Враховуючи властивості матеріалу, з якого виготовлено гвинт, та його конструктивні особливості, використання його має особливості.

Свердлом формують канал, через уламки, які потребують фіксації. Свердлом більшого діаметру формують ложе для головки гвинта. Мітчиком готують різьбу в каналі. Гвинт за допомогою викрутки вкручують в канал та додатковим зусиллям створюють компресію між уламками, що синтезуються. Пацієнта спостерігають протягом 3-9 місяців і контролюють консолідацію перелому. За цей період відбувається резорбція гвинта.

6 Клінічне випробування остеосинтезу внутрішньої кісточки великогомілкової кістки біодеградуючими імплантатами на основі розробленого магнієвого сплаву

Для клінічної апробації був обраний сегмент медіальної кісточки, так як даний сегмент не несе великих осьових навантажень, а також має досить швидкий період консолідації перелому. Як імплантат був обраний малеоллярний гвинт D-3,5мм (рис. 6.1), виготовлений з розробленого магнієвого сплаву. Магнієвий сплав і гвинти виготовлені на виробничих потужностях АТ "МОТОР СІЧ". Даний сплав вже використовувався в експериментах на кролях і щурах і показав хорошу біосумісність і відсутність токсичного впливу на навколишні тканини і організм в цілому. Експериментальні дослідження виконали у п'яти пацієнтів з переломами внутрішньої кісточки великогомілкової кістки. У групі було двоє чоловіків і три жінки. Середній вік хворих склав 50 років. Двоє пацієнтів мали ізольований перелом медіальної кісточки.



Рисунок 6.1 – Малеолярний гвинт D-3,5 мм, виготовлений з модифікованого промислового магнієвого сплаву МЛ-10

Трьом пацієнтам, які мали так само перелом латеральної кісточки, було проведено відкриту репозицію і остеосинтез латеральної кісточки 1\3 трубчастою пластиною і кортикальними гвинтами D-3,5 мм, виготовленими з титанового сплаву.

Після відкритої репозиції і проміжної фіксації медіальної кісточки спицями Кіршнера, виконувався остеосинтез малеолярним гвинтом D-3,5 мм, з неповною нарізкою різьблення, виготовленим з модифікованого біодеградуємого магнієвого сплаву (рис. 2). Всім хворим було проведено Рг контроль на операційному столі, і на 14 добу з моменту операції (рис. 3). Після виписки з відділення Рг контроль впровадився на 8-му тижні (рис. 4), 16-му тижні (рис. 7, 8) і 25-му тижні (рис 9, 10, 11). Всім хворим було проведено КТ дослідження гомілковостопного суглоба на 5-му тижні (рис. 5, б) і на 25-му тижні після операції (рис. 12).



Рисунок 6.2 – Остеосинтез малеолярним гвинтом D-3,5 мм медіальної кісточки великої гомілкової кістки

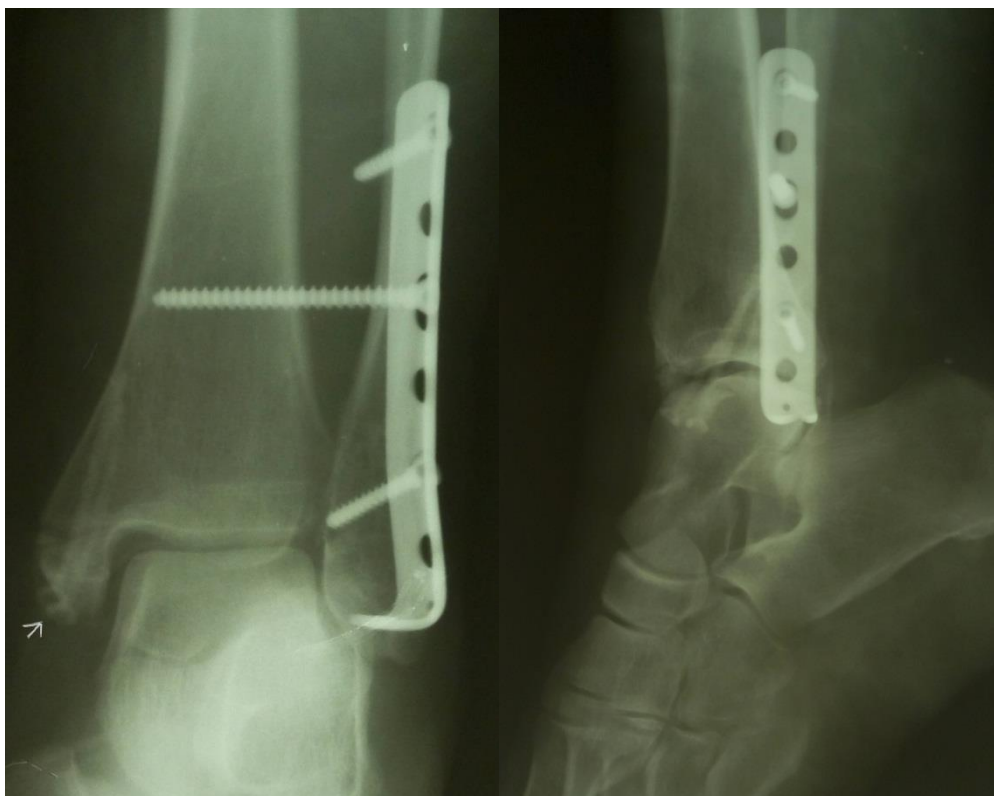


Рисунок 6.3 – Фотовідбитки з рентгенограми хворої М. 14 доба з моменту операції

В післяопераційному періоді загоєння післяопераційних ран відбувалося первинним натягом. Шви зняті на 12 добу. Хворі активізовані і навчені ходьбі на милицях. З 3-4 доби після операції призначено ЛФК, розробка рухів в гомілковостопному суглобі, магнітотерапія.

У період з 1 по 8 тиждень у пацієнтів відзначалася емфізема в навколишніх м'яких тканинах і в спонгіозній тканині дистального метаепіфіза великогомілкової кістки (рис. 4, 5, 6), яка не супроводжувалася клінічними проявами та ускладненнями. Виходячи з даних літератури і хімічного складу Mg-деградуючого імпланта визначається газ - водень.



Рисунок 6.4 – Фотовідбитки з рентгенограми хворого Б.
Емфізема в спонгіозній тканині дистального метаепіфіза
великогомілкової кістки. 8-й тиждень з моменту операції

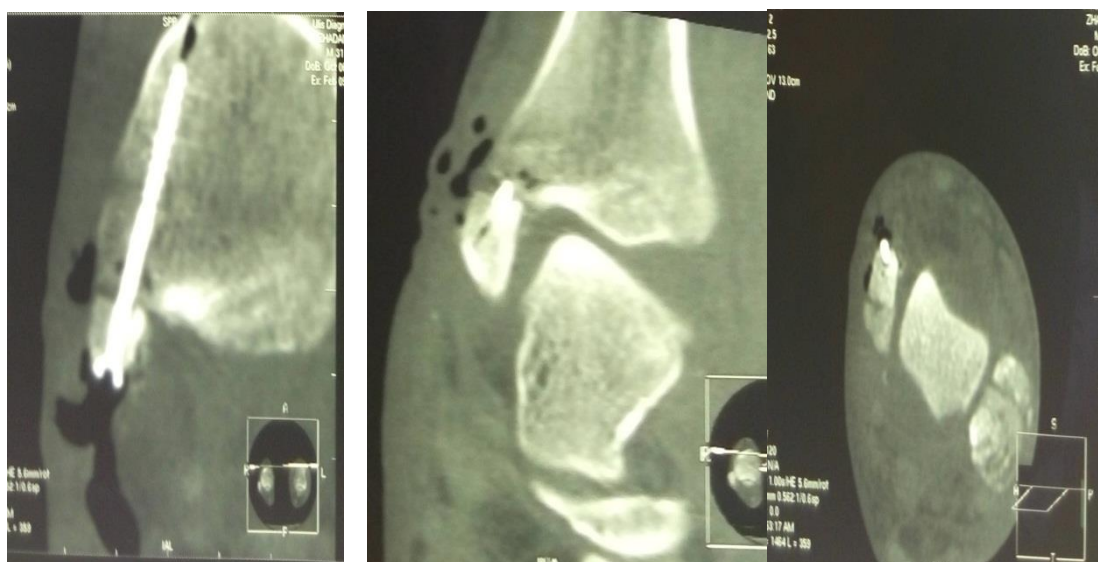


Рисунок 6.5 – Фотовідбитки з рентгенограми хворого Б.
Емфізема в навколишніх м'яких тканинах і в спонгіозній тканині дистального
метаепіфіза великогомілкової кістки. 5-й тиждень з моменту операції

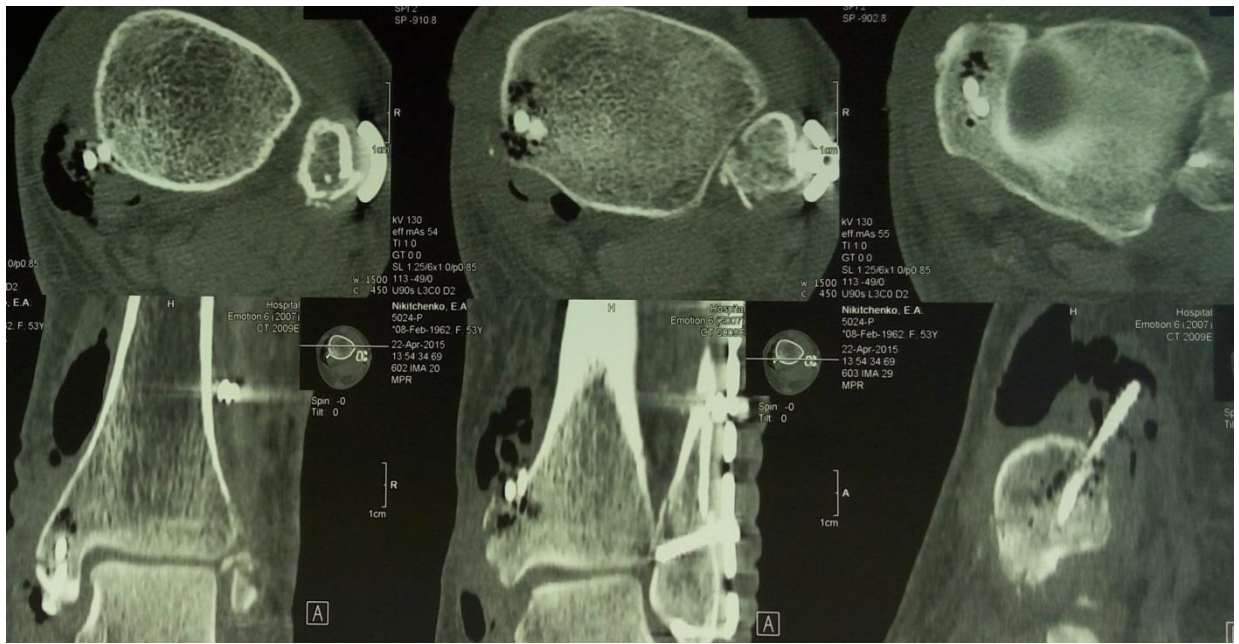


Рисунок 6.6 – Фотовідбитки з рентгенограми хворої Н.

Емфізема в навколишніх м'яких тканинах і в спонгіозній тканині дистального метаепіфіза великогомілкової кістки. 5-й тиждень з моменту операції

У період з 9 по 16 тиждень відзначається регрес проявів емфіземи (рис. 7, 8), аж до її повного зникнення (рис. 9, 10, 11, 12). Процес формування кісткової мозолі не відрізняється від середньофізіологічних термінів. У цей період визначаються початкові ознаки біодеградації імплантату, які характеризуються нечіткістю і розмитістю контурів імплантату і зниженням його оптичної щільності (рис. 7, 8). Якість і структура кісткової мозолі без патологічних особливостей. Відзначається поява характерних для даних термінів ознак посттравматичних ангіо-нейродистрофічних змін в кістках гомілковостопного суглоба у вигляді неспецифічних змін за типом остеодистрофії і дифузно-осередкового остеопорозу, стоншування кортикального шару, перебудови кісткових балок (рис. 7, 8).

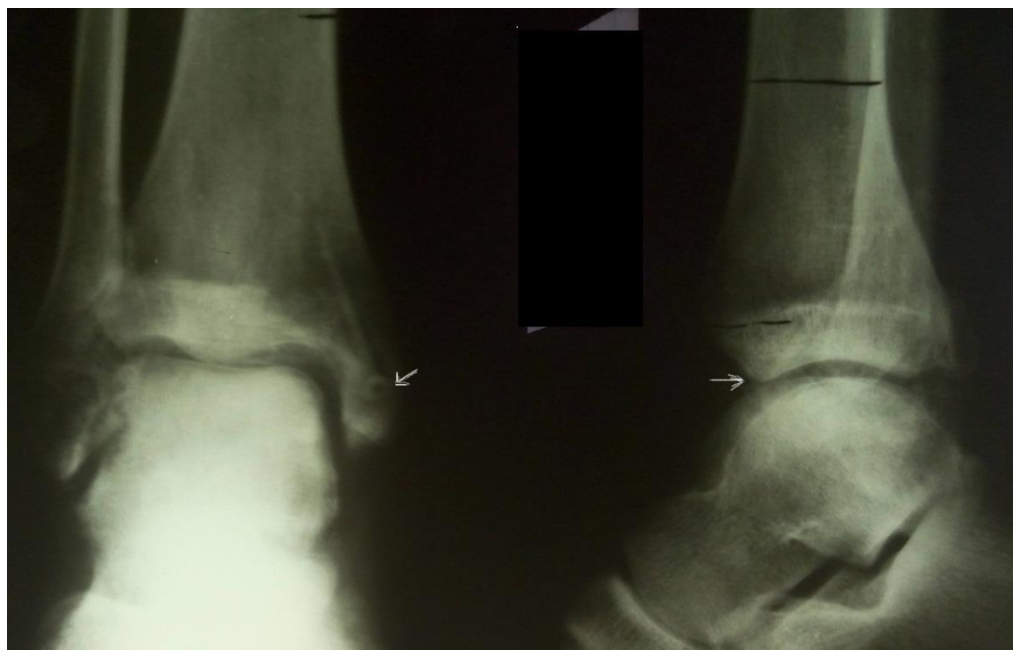


Рисунок 6.7 – Фотовідбитки з рентгенограми хворого Б.
16-й тиждень з моменту операції

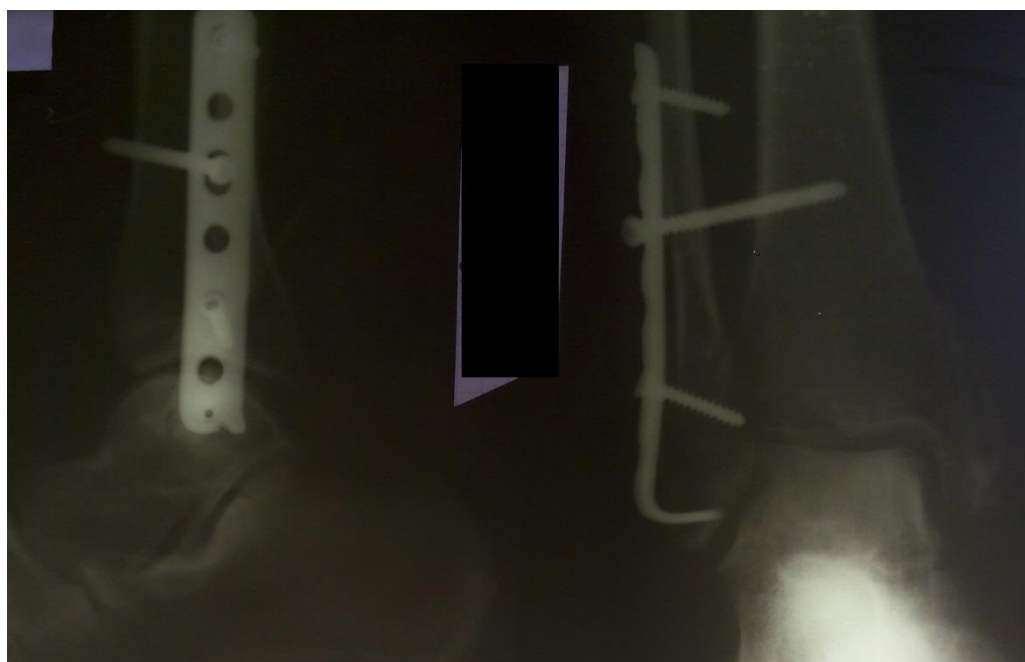


Рисунок 6.8 – Фотовідбитки з рентгенограми хворої Б.
16-й тиждень з моменту операції

З 17 по 28 тиждень триває процес біодеградації. Навколо магнієвого імплантату відзначаються ознаки зворотного розвитку посттравматичної остеодистрофії у вигляді відновлення структури кістки. Ознаки емфіземи в навколишніх м'яких тканинах і в спонгіозній тканині дистального метаепіфіза великогомілкової кістки практично повністю зникли. У цій же групі пацієнтів, відзначається збереження явищ остеодистрофії, в зоні стояння біоінертних титанових імплантатів.



Рисунок 6.9 – Фотовідбитки з рентгенограми хворого Б.
24-й тиждень з моменту операції



Рисунок 6.10 – Фотовідбитки з рентгенограми хворої М.
25-й тиждень з моменту операції



Рисунок 6.11 – Фотовідбитки з рентгенограми хворої Г.
25-й тиждень з моменту операції

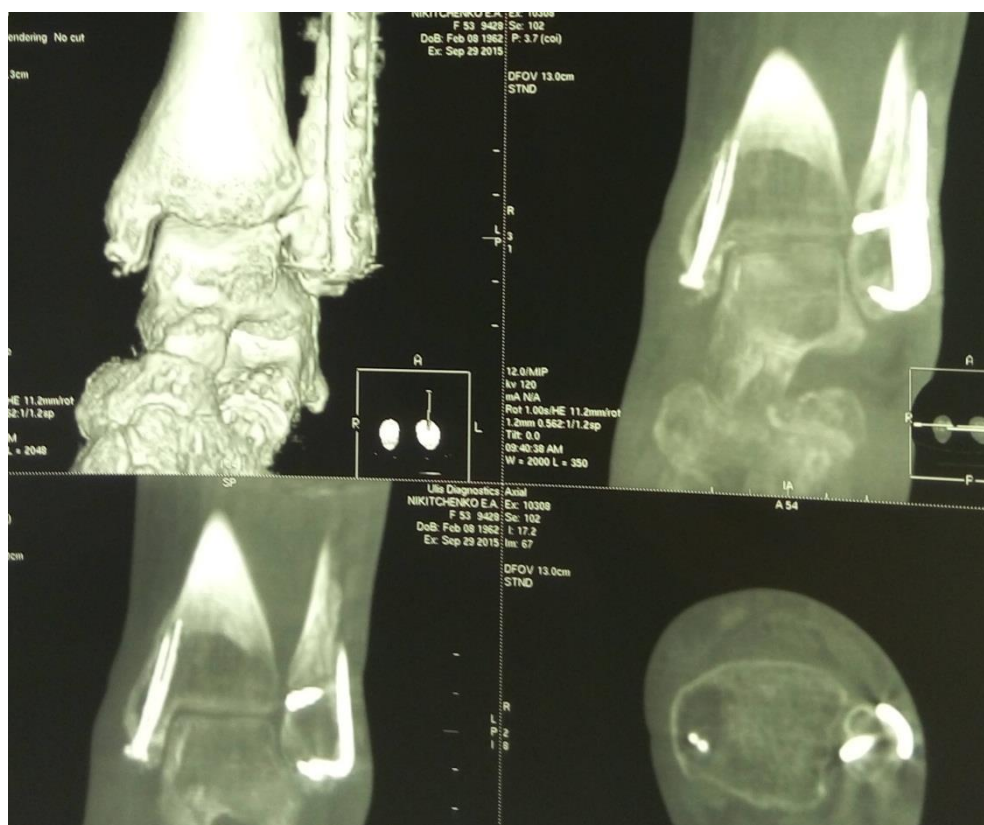


Рисунок 6.12 – Фотовідбитки з рентгенограми хворої Г.
25-й тиждень з моменту операції

ВИСНОВКИ

Узагальнено закономірності вибору критеріїв оцінки сприятливих факторів для виробництва імплантів при остеосинтезі (токсичність елементів, схожість їхніх атомних радіусів ($<15\%$) і електронегативності ($<0,4$)), що створюють умови для поліпшення властивостей магнієвих сплавів. На підставі цього, перспективними елементами для поліпшення магнієвих сплавів прийняті Nd, Ge, Ag, Si, Y, Sc, Zr, Ti, Zn і Hf.

Отримані нові експериментальні дані і достовірні закономірності впливу мікролегування на зміни структури і рівня властивостей виливків з магнієвих сплавів. Встановлено, що при введенні досліджених легуючих елементів від 0,05 до 1,0 мас. % зменшується відстань між осями дендритів 2 порядку до 1,5 раз і розмір мікрозерна - до 2 разів.

Показано, що легування магнієвих сплавів Ag, Nd, Zr і Zn в кількості 0,05...0,1% кожного забезпечує необхідний рівень їх міцності після трьох місяців витримки в гелофузині. При цьому, найбільш високий рівень властивостей забезпечував сплав МЛ10 з вмістом срібла 0,05...0,1%, який рекомендований для подальших медико-біологічних досліджень.

Експериментально встановлено, що продукти біокорозії модифікованого магнієвого сплаву не спричиняють токсичної дії на тканини організму і не посилюють клітинну деструкцію, про що свідчить відсутність ознак ендогенної інтоксикації і окисного пошкодження функціональних макромолекул.

Поступова (протягом семи місяців) метаболізації металевих фіксаторів з біодеградуючого магнієвого сплаву МЛ10 організмом білих безпородних щурів-самців супроводжувалася також відсутністю порушень фізіологічних проявів у експериментальних тварин.

Проведена реєстрація специфічних і неспецифічних симптомів інтоксикації з вивчення біологічної безпеки продуктів біодеградації магнієвих імплантатів показала:

- відсутність протеїнурії і підвищення вмісту нітритів в сечі в динаміці;
- не виявлено несприятливого впливу на загальний фізичний стан (не було патологічних змін очей, вовни, слизових оболонок, змін ваги тіла);
- відсутність змін поведінки;
- висока рухова і дослідницька активність, не було неврологічного дефіциту і відхилень в емоційному стані.

Наведені вище результати свідчать про відсутність токсичного впливу продуктів біодеградації досліджуваного сплаву на основі магнію в експерименті на лабораторних щурах.

Імплантати із дослідного сплаву не пригнічували процеси васкуляризації та ангіогенезу в експерименті на відміну від фіксаторів, виготовлених з нержавіючої сталі. Також не порушувалася проліферативна активність клітин, що беруть участь у формуванні кісткової тканини. У результаті експериментального морфологічного дослідження встановлено, що використання для остеосинтезу переломів фіксаторів із розробленого сплаву на основі магнію не порушувало процеси репаративної регенерації кісткової тканини.

Результати проведених досліджень випробуванні при лікуванні пацієнтів в ТОВ «Клініка Мотор Січ» показали, що біодеградація імплантатів не супроводжується клінічними проявами та ускладненнями, а також не впливає на терміни загоєння м'яких тканин і формування кісткової мозолі в зоні перелому.

На підставі доклінічних і клінічних експериментальних даних можна зробити висновок про доцільність застосування в остеосинтезі біодеградуєчих імплантатів, виготовлених з розробленого сплаву на основі магнію. Використання імплантатів із біорозчинного магнієвого сплаву для остеосинтезу переломів дозволяє скоротити строки тимчасової

непрацездатності за рахунок відсутності повторної операції з видалення металевого імплантату та підвищити якість лікування і життя хворих.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Дубров, Я.Г. Внутрикостная фиксация металлическими стержнями при переломах длинных трубчатых костей [Текст] / Я.Г. Дубров.- М.: Медицина, 1972. - 254 с. – Библиогр.: 248-251.-ISBN 0030-5987-3.
2. Специальная сталь для изготовления фиксаторов кости [Текст] / Я.А. Дзерве, И.С. Вессерштейн, В.Г. Глибовский, В.Н. Иванова-Якушко // Тез. докл. 2-й Всесоюзной конф. по проблемам биомеханики. – Рига.- 1979. - Т. 4. - С. 250 - 252.
3. Грицанов, А.И. Про коррозию металлических конструкций и металлозов тканей при лечении переломов костей [Текст] / А.И. Грицанов, Ю.Ф. Станциц // Вестник хирургии.- 1977. - № 2. - С. 105 - 109.
4. Rae, T. The toxicity of metals used in orthopadic prostheses. An experimental study using cultured human synovial fibro-blasts [Текст] / T. Rae. // J. Bone Jt. Surg. – 1981. – Vol. 63.- №3. – 435 - 440.
5. Brunette, D.M. Titaniuminmedicine [Текст] / D.M.Brunette, P.Tengvall, M.Textor // Springer.– 2001. – 1019 p.
6. Митюнин, Н.К. Организационные вопросы и оперативная техника лечения переломов методом остеосинтеза стержнями [Текст] / Митюнин Н.К. - Л.: Медицина, 1966. - 389 с.- Библиогр.: 380-386.-ISBN 5-225-01324-5.
7. Biodegradable magnesium scaffolds: Part II: Peri-implant bone remodeling [Текст] / F. Witte, H. Ulrich, C. Palm, E. Willbold // Wiley Periodicals, Inc. J Biomed Mater Res.- 2007.- Vol. 81A.- P. 757 - 765.
8. Биоматериалы: анализ современных тенденций развития на основе данных об информационных потоках [Текст] / М.А.Тихоновский, А.Г.Шепелев, К.В.Кутний, О.В.Немашкало // Вопросы атомной науки и техники. - 2008.- № 1.- С. 166 - 172.

9. Дроздов, А.А. Неорганическая химия [Текст] / А.А. Дроздов, М.В. Дроздова.- Москва.- 2008.- С. 230. - Библиогр.: 225 - 228.- ISBN: 978-5-699-26628-9.
10. Музыченко, П.Ф. Проблемы биоматериаловедения в травматологии и ортопедии [Текст] / П.Ф. Музыченко// Травма.- 2012.- №1.- С. 94 - 98.
11. Левина, Е.Н. Общая токсичность металлов [Текст] / Е.Н. Левина // М.: Медицина, 1972. – 184 с. - Библиогр.: 180 - 182.- ISSN 2304-6464.
12. Evaluation of skin sensitization potential of nickel, chromium, titanium and zirconium salts using guinea pigs and mice [Текст] / Y. Ikarashi, J. Momma, T. Tsuchiya, A.Nakamura // Biomaterials.–1996.– Vol. 17.- P. 2103 - 2108.
13. Остеосинтез полимерами [Электрон. ресурс] Режим доступа: http://bone-surgery.ru/view/osteosintez_polimerami/ Ткаченко С.С.– 1993.
14. Böhner, M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements [Текст] / M. Böhner // Injury.– 2000.–V.31.– Suppl. 4.– P.37 - 40.
15. Комлев, С.М. Биокерамика на основе фосфатов кальция [Текст] // С.М. Комлев, В.С. Баринов // М.: Наука, 2005. – 204с. - Библиогр.: 181 - 203.- ISBN 5-02-033724-2.
16. Suchanek, W. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants [Текст] / W.Suchanek, M.Yashimura // J.Mater. Res.- 1998.– Vol. 13.– № 1, P. 94 - 117.
17. Городецкий, В.В. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния [Текст] / В.В. Городецкий, О.Б. Талибов // М.: Медпрактика.– 2003.– 44 с. - Библиогр.: 42-43.- ISBN 5-901654-44-7.
18. Witte, F. The history of biodegradable magnesium implants [Текст] / F. Witte // A review Acta Biomaterialia .-2010.- Vol. 6.- P. 1680 – 1692.

19. Sumner, D.R. Determinants of stress shielding: Design versus material [Текст] / D.R. Sumner, J.O. Galante // Clin. Orthop. Relat. Res.- 1992.- Vol. 274.- P. 202 - 212.
20. Школьников, М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов [Текст] / М.А. Школьников // М.: Медпрактика.- 2002.- 28 с. - Библиогр.: 25 - 26.- ISBN 0815340729.
21. Payr, E. Beitrge zur Technik der Blutgefass-und Nervennaht nebst Mittheilungenber die Verwendung eines resorbirbaren Metalles in der Chirurgie [Текст] / E. Payr // Arch Klin Chir.- 1900.- V. 62.- P. 67 – 93.
22. Сомов, А.А. Остеосинтез рассасывающимся металлом [Текст] / А.А.Сомов // Хирургия. -1956.- № 1.- С. 36 - 42.
23. Троицкий, В.В. Рассасывающийся металлически сплав «Остеосинтезит» как материал для скрепления кости при переломах [Текст] / В.В.Троицкий, Д.Н.Цитрин / Хирургия. -1944.- № 4.- С. 41 - 44.
24. Shaw, B.A. Corrosion resistance of magnesium alloys, in Corrosion: Fundamentals, Testing and Protection [Текст] / B.A. Shaw // ASM Handbook.- 2003.- Vol. 13a.- P. 692 - 301.
25. Control of magnesium corrosion and biocompatibility with biomimetic coatings [Текст] / S. Keim, J.G. Brunner, B. Fabry, S. Virtanen // Appl Biomater.- 2011.- Vol. 96B.- P. 84 - 90.
26. On the in vitro and in vivo degradation performance and biological response of new biodegradable Mg-Y-Zn alloys [Текст] / A.C. Henzia, I. Gerberb, M. Schinhammera, J.F. Lufflera, P.J. Uggowitzera // Acta Materialia.- 2009.- P. 1742 - 7061.
27. Знаменский, М.С. Металлический остеосинтез посредством аппаратуры из рассасывающегося металла [Текст] / М.С. Знаменский // Хирургия.- 1945.- № 12.- С. 60 - 63.
28. Bone-implant interface strength and osteointegration: Biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control [Текст] / C. Castellania'1, R.A.

Lindtnera, P. Hausbrandta, E. Tscheggc, S.E. Stanzl-Tschegg, G. Zanonie, S. Beckf, A.-M. Weinberga // Acta Biomaterialia.- 2011 Vol. 7.- P. 432 - 440.

29. Evaluation of inherent toxicology and biocompatibility of magnesium phosphate bone cement [Текст] / Y. Yua, J. Wangb, C. Liub, B. Zhang, H. Chenc, H. Guob, G. Zhongd, W. Que, S. Jiange, H. Huang // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.- 2010.- Vol. 76.- P. 496 - 504.

30. Zhang, E. In vivo evaluation of biodegradable magnesium alloy bone implant in the first 6 months implantation [Текст] / E. Zhang/ Wiley Periodicals, Inc. J Biomed Mater Res.- 2009.- Vol. 90A.- P. 882 - 893.

31. Witte, F. The history of biodegradable magnesium implants [Текст] / F. Witte // A review Acta Biomaterialia .-2010.- Vol. 6.- P. 1680 – 1692.

32. Колачев, Б.А. Metallovedenie i termicheskaya obrabotka cvetnykh metallov i spлавov [Текст] / Б.А. Колачев, В.А. Ливанов, В.И. Елагин. - М.: Metallurgiya, 1981. - 414 с.

33. Дорохина, Л.Н. Легкие цветные металлы и сплавы: справочник. Т. 2. [Текст] / Л.Н. Дорохина, З.Н. Таужнянская, Л.Ф. Никерова. – М.: ЦНИИцветмет, 2000. - 416 с.

34. Магниеые сплавы: справочник: в 2 ч. Ч. 1: Metallovedenie magния i ego сплавov. Oblasti primeneniya [Текст] / [Альтман М.Б., Антипова А.П., Блохина В.А. и др.]; отв. ред. М.Б. Альтман. - М.: Metallurgiya, 1978. - 231 с.

35. Никулин, Л.В. Rasширение noменклатуры магниевых сплавov для литья под давлением [Текст] / Л.В. Никулин, Т.Н. Липчин // Развитие и совершенствование литья под давлением. – М. : МДНТП им. Дзержинского, 1975. - С. 114 - 118.

36. Диаграммы состояния двойных металлических систем: справочник. Т. 3, кн. 1 [Текст] / под ред. Н.П. Лякишева. - М. : Машиностроение, 1996. - 1024 с.

37. Рейнор, Г.В. Metallovedenie magния i ego сплавov [Текст] / Рейнор Г.В. – М. : Metallurgiya, 1964. - 486 с.

38. Елагин, В.И. Структура и свойства сплавов системы Al-Zn-Mg [Текст] / В.И. Елагин, В.В. Захаров, А.М. Дриц. - М. : Металлургия, 1982. – 219 с.
39. Колачев, Б.А. Металловедение и термическая обработка цветных металлов и сплавов [Текст] / Б.А. Колачев, В.А. Ливанов, В.И. Елагин. - М.: Металлургия, 1981. - 181 с.
40. Никулин, Л. В. Литье под давлением магниевых сплавов [Текст] / Л. В. Никулин, Т.Н. Липчин, М.Л. Заславский. - Л.; М.: Машиностроение, 1978. – 181 с.
41. Hot-tearing susceptibility of Mg -9Al -xZn alloy [Текст] / [Wang Yeshuang, Wang Qudong, Wu Guohua end oth.] // Mater. Lett. - 2002. – 57, N 4. - P. 929 - 934.
42. Сверхлегкие конструкционные магниевые сплавы [Текст] / [М.Е. Дриц, Э.А. Свидерская, Ф.М. Елкин , В.Д. Трохова]. - М. : Наука, 1972. - 144 с.
43. Yousuke, T. Crushing of grain of cast details from magnesian alloys [Текст] / Tamura Yousuke // Chiba kogyo kenkyu=Rept Chiba Inst. Technol. - 1999. - 46. - P. 349 - 350.
44. Дриц, М.Е. Магниевые сплавы с особыми акустическими свойствами [Текст] / М.Е. Дриц, Л.Л. Рохлин. - М. : Металлургия, 1983. – 128 с.
45. Гринберг, Н.М. Структура и усталостная прочность магниевых сплавов [Текст] / Гринберг Н.М. - М. : Металлургия, 1991. - 147 с.
46. Уткин, Н.И. Производство цветных металлов [Текст] / Уткин Н.И. - М.: Интерметинжиниринг, 2002. - 442 с.
47. Рохлин, Л.Л. Магниевые сплавы, содержащие редкоземельные металлы [Текст] / Рохлин Л.Л. - М. : Наука, 1980. - 192 с.
48. Перминов, В.П. Металлиды магния [Текст] // Металлиды – строение, свойства, применение: сборник статей / В.П. Перминов. - М. : Наука. - 1971. - С. 65 - 72.

49. Белецкий, М.С. О кристаллической структуре некоторых фаз в сплавах магния с церием и неодимом [Текст] / М.С. Белецкий, Е.Л. Гальперин // Физика металлов и металловедение. - № 11. – 1961. - С. 698 - 704.
50. Бляблин, А.А. Влияние РЗМ на свойства сплавов на основе магния, применяемых при остеосинтезе [Текст] / А.А. Бляблин, В.С. Бородкин, Л.А. Комиссарова // Металловедение и термическая обработка металлов. – 1988. - № 2. - С. 29 - 31.
51. Дриц, М.Е. Магниевые сплавы для работы при повышенных температурах [Текст] / Дриц М.Е. - М. : Наука, 1964. - 229 с.
52. Рохлин, Л.Л. Механические свойства сплавов магния с диспрозием [Текст] / Л.Л. Рохлин, Н.И. Никитина // Металловедение и термическая обработка металлов. - 1999. - № 6. - С. 37 - 39.
53. Дриц, М.Е. Исследование свойств сплавов магний-гадолиний [Текст] / М.Е. Дриц, З.А. Свидерская // Технология легких сплавов. - 1974. - № 5. – С. 12 - 17.
54. Строение и свойства тройных магниевых сплавов, содержащих два редкоземельных металла разных подгрупп [Текст] / Л.Л. Рохлин, Т.Б. Добаткина, Н.И. Никитина [и др.] // Технология легких сплавов. 2004. - № 5. - С. 4 - 7.
55. Бобрышев, Б.Л. Воспламенение магния и его сплавов [Текст] / Б.Л. Бобрышев, Ю.П. Александрова // Металловедение и термическая обработка металлов. – 1988. - № 3. - С. 41 - 44.
56. Wang, Y. Influence RE on a microstructure of alloys Mg-8Zn-4Al-0,3Mn [Текст] / Y. Wang, S. Guan , J. Wang // Zhongguo yose jinshu xuebao: Chin. J. Nonferrous Metals. - 2003. - 13. - № 3. - P. 616 - 621.
57. Wang, Q. Effects of RE microstructure and properties of AZ91 magnesium alloy [Текст] / Wang Qu-dong, Lu Yi-zhen, Zeng Xiao-qin // Trans. Nonferrous metals Soc. China. - 2000. - 10. - №2. - P. 235 -239.

58. Корнилов, И.И. Физико-химические основы жаропрочности сплавов [Текст] / И.И.Корнилов - М. : Изд-во АН СССР, 1961. – 516 с.
59. Осипов, К.А. Вопросы теории жаропрочности металлов и сплавов [Текст] / К.А.Осипов – М. : Изд-во АН СССР, 1960. – 285 с.
60. Тетюхин, В.В. Магниевые сплавы для автомобильных отливок [Текст] / В.В. Тетюхин, Н.С. Падерина, В.В. Агалков // Литейное производство. - № 1. -2006. - С. 14 - 16.
61. Юм-Розери, В. Структура металлов и сплавов [Текст] / В. Юм-Розери, Г.В. Рейнор; под ред. В.М. Селисского. - М. : Metallurgizdat, 1959. – 391 с.
62. Даркен, Л.С. Физическая химия металлов [Текст] / Л.С. Даркен, Р.В. Гурри. – М. : Metallurgizdat, 1960. – 582 с.
63. Гшнейднер, К.А. Сплавы редкоземельных металлов [Текст] / К.А.Гшнейднер - М. : Мир, 1965 – 428 с.
64. Уоббер, Дж. Металлургия и металловедение плутония и его сплавов [Текст] / Дж.Уоббер - М. : Госатомиздат, 1962. - 102 с.
65. Диаграммы состояния двойных металлических систем: справочник. Т. 1 [Текст] / под ред. Н.П. Лякишева. - М. : Машиностроение, 1996. - 991 с.
66. Юсуфова, З.А. К вопросу о механизме разрушения окисных плен при сварке алюминиевых сплавов в среде инертных газов [Текст] / З.А. Юсуфова, Г.И. Лесков // Сварочное производство. - 1970. - № 7. – С. 12 - 16.
67. Торопова, Л.С. Фазовые равновесия и свойства сплавов системы Al-Si-Sc [Текст] / Л.С. Торопова, М.Л. Характерова, Т.В. Добаткина // Материалы Междунар. конф.: «Скандий и перспективы его использования» 18-19 октября 1994. - М.: МИСИС. - С. 23 - 24.
68. Kaufmann, H. Metallurgical and processing aspects of the NRS semi-solid casting technology [Текст] / H. Kaufmann, H. Wabusseg, P. J. Uggowitzer // Aluminium. - 2000. - 76, N 1,2. - P. 6 - 12.

69. О некоторых свойствах фазы Al_3Sc [Текст] / М.Е. Дриц, Л.С. Торопова, Ф.Л. Гущина [и др.] // Известия ВУЗов: Цветная металлургия. - 1984. - № 1. - С. 123 - 124.

70. Елагин, В.И. Алюминиевые сплавы, легированные скандием [Текст] / В.И. Елагин, В.В. Захаров, Т.Д. Ростова // Металловедение и термическая обработка металлов. - 1992. - № 1. - С. 24 - 28.

71. Некоторые технологические особенности разработки скандий - содержащего модификатора для магниевых сплавов [Текст] / Д.Ф. Чернега, В.Ф. Сороченко, П.Д. Кудь [и др.] // Процессы литья - 2002. - № 1. - С. 28 - 32.

72. Магниевые сплавы с иттрием [Текст] / Дриц М.Е., Рохлин Л.Л., Падежнова Е.М. и др. - М.: Наука, 1979. - 162 с.

73. Дриц, М.Е. Фазовые равновесия и свойства сплавов Mg-Y-Cd, богатых магнием [Текст] / М.Е. Дриц, Е.М. Падежнова, Т.В. Добаткина // Металлы. - № 4. - 1979. - С. 193 - 198.

74. Миклина, Н.В. Исследования в области производства высокопрочных магниевых сплавов, легированных иттрием [Текст] / Н.В. Миклина // Технология легких сплавов, ВИЛС. - 1975. - № 10. - С. 81 - 87.

75. Фазовый состав неравновесных сплавов на основе магния, содержащих иттрий [Текст] / Н.Ф. Лашко, Г.И. Морозова, Л.П. Нефедова [и др.] // Металлы. - 1975. - № 6. - С. 217 - 220.

76. Kouichi, M. Creep strength of Mg based alloys: Abstr. 130th Annual International Meeting and Exhibition of TMS, New Orleans, La, Febr. 11-15, 2001 [Текст] / Maruama Kouichi, Suzuki Mayumi, Sato Hiroyuki // JOM: Miner., Metals and Mater. Soc. - 2000. - 52, N 11. - P. 103 - 109.

77. Zhang, Shi-chang. Effect of mischmetal and yttrium on microstructures and mechanical properties of Mg-Al alloy [Текст] / Zhang Shi-chang, Wei Bo-chang, Cai Qizhou [and oth.] // Trans. Nonferrous Metals Soc. China. - 2003. - 13, N 1. - P. 83 - 87.

78. Liang, Weizhong. Effect of yttrium on microstructures and properties at elevated temperature of Mg- 0,8Zr-0,35Zn alloys [Текст] / Liang Weizhong, Ning Zhiliang, Wang Haibo [and oth.] // J. Rare Earths. - 2004. - 22, N 2. - P. 268 - 271.
79. Хансен, М. Структуры двойных сплавов. Т. 1 [Текст] / М. Хансен, К. Андерко. - М. : Нуч.-тех. изд-во литер. по черн. и цвет. мет., 1962. - 608 с.
80. Макаров, В.И. Сварка магниевых сплавов [Текст] / В.И. Макаров, Ю.Н. Скачков - М. : Машиностроение. - 1972. - 354 с.
81. Самсонов, Г.В. Магниты [Текст] / Г.В. Самсонов, В.П. Перминов. - К.: Наукова думка, 1971. - 343 с.
82. Рохлин, Л.Л. Свойства и структура деформируемых магниевых сплавов системы Mg-Al-Si [Текст] / Л.Л. Рохлин, А.Г. Пепелян // Металловедение и термическая обработка металлов. - 1990. - № 10. - С. 56 - 59.
83. Агалков, В.В. Исследование свойств новых магниевых сплавов под давлением автомобильных деталей [Текст] / В.В. Агалков, С.Ю. Пушкарев, Л.В. Никулин // Литейное производство. - 2008. - № 3. - С. 27 - 30.
84. Григорович, В.К. Жаропрочность и диаграммы состояния [Текст] / В.К.Григорович – М. : Металлургия, 1969. - 324 с.
85. ГОСТ 2856-79. Сплавы магниевые литейные. Марки [Текст] / - [Действ. от 01.01.81]. - М. : Изд-во стандартов, 1981. - 4 с.
86. ГОСТ 804-93. Магний первичный в чушках. Технические условия / [Действ. от 01.01.97]. - М. : Изд-во стандартов, 2004. - 8 с.
87. ГОСТ 3640-94. Цинк. Технические условия / [Действ. от 01.01.97]. - М. : Изд-во стандартов, 1997. - 9 с.
88. ГОСТ 11069-74. Алюминий первичный. Марки / [Действ от 01.01.2003]. - М. : Стандартиформ, 2008. - 8 с.
89. ГОСТ 860-75. Олово технические условия / [Действ. от 01.01.77]. - М.: Стандартиформ, 2008. - 12 с.

90. ГОСТ 1497-84. Металлы. Методы испытаний на растяжение / [Действ.от 01.01.86]. - М. : Стандартиформ, 2008. - 24 с.
91. Золоторевский, В.С. Механические свойства металлов: учебник для вузов [Текст] / В.С.Золоторевский – [2-е изд., перераб. и доп.] - М.: Металлургия, 1983. - 352 с.
92. ГОСТ 9450-76. Измерение микротвердости вдавливанием алмазных наконечников / [Действ. от 01.01.77]. - М.: Изд-во стандартов, 1977. - 35 с.
93. Хенч, Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей [Текст] / Л.Хенч, Д.Джонс. – М. : Техносфера, 2007. – 304 с.
94. Кузнецов, Н.Н. Синдром эндогенной интоксикации при критических состояниях организма, новые диагностические и прогностические возможности [Текст] / Н.Н. Кузнецов, Е.В. Девайкин, В.М. Егоров // Анестезиология и реаниматология. - 1996. - №6. – С. 21 - 27.
95. Николайчик, В.В. "Средние молекулы" – образование и способы определения [Текст] / В.В. Николайчик, В.В. Кирковский, Г.А. Лобачева // Лабораторное дело.- 1989.- №8.– С. 31 - 33.
96. Peptides of the “middle molecules” group [Текст] / E.V. Bannet, D. Chia, C. Restivo et al. // *Analyt. Biochem.* – 1994. – Vol. 86. – P. 271 - 278.
97. Derivation of a prediction rule for posttraumatic organ failure using plasma DNA and other variables [Текст] / T.H. Rainer, Y.M. Lo, L.Y. Chan, N.Y. Lam, L.C. Lit, R.A. Cocks // *Ann N Y Acad Sci.*- 2001.- Vol. 945.- P. 211 - 220.
98. Gene promoter hypermethylation in tumors and serum of head and neck cancer patients [Текст] / M. Sanchez-Cespedes, M. Esteller, L. Wu, H. Nawroz-Danish, G.H. Yoo, W.M. Koch, J. Jen, J.G. Herman, D. Sidransky // *Cancer Res.*- 2000.- Vol. 60.- P. 892 - 895.
99. Губский, Ю.И. Токсические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях [Текст] / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов // Суч. пробл. токсикол. - 2005. - №3.- №3. - С. 20 – 26.

100. Тишкін, С.М. Доклінічні дослідження фармакології безпеки лікарських засобів. Методичні рекомендації [Текст] / С.М.Тишкін, Л.Б.Бондаренко, В.М.Коваленко. – Київ, 2011. – 22 с.

101. Стефанов, О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації [Текст] / О.В. Стефанов. – Київ, 2001. – 528 с.

102. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения [Текст] / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон // Москва: Высшая школа, 1991.- С. 119 - 122.

103. Hall, C.S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity [Текст] / C.S. Hall // J. comp. physiol. Psychol. – 1936.- Vol. 22.- P. 345 - 352.

104. Пат. 84170 Україна, МПК А61В 17/58. Біорезорбтивний анкерний гвинт / Чорний В.М., Яцун Є.В., Головаха М.Л., Москальков В.П.; заявник і патентовласник Запорізьк. держ. медичн. ун-т; заявл. 22.04.13 ; опубл. 10.10.13, Бюл. № 19, 3с.

105. Пат. 83675 Україна, МПК А61В 17/58. Інтерферентний самокомпресуючий гвинт / Яцун Є.В., Чорний В.М., Головаха М.Л.; заявник і патентовласник Запорізьк. державн. медичн. ун-т; заявл. 19.03.13 ; опубл. 25.09.13, Бюл. № 18, 3с.

106. Пат. 83676 Україна, МПК А61В 17/58. Малеолярний гвинт / Головаха М.Л., Яцун Є.В., Шишка І.В., Чорний В.М.; заявник і патентовласник Запорізьк. державн. медичн. ун-т; заявл. 19.03.13 ; опубл. 25.09.13, Бюл. № 18, 3с.