

ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ РЕЗОРБИРУЕМЫХ ZN-MG СПЛАВОВ *IN VITRO* И *IN VIVO*И. И. Гордиенко¹✉, Д. О. Корнилов¹, С. П. Черный¹, В. М. Симарзина¹, Д. Ю. Распосиенко², А. Е. Слукина¹, М. И. Ивасенко¹, Д. Е. Винокуров², Д. Л. Зорников¹¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия² Институт физики металлов имени М. Н. Михеева, Екатеринбург, Россия

Биорезорбируемые сплавы Zn–Mg рассматривают как альтернативу металлическим фиксаторам, однако данные об их биосовместимости при низком содержании Mg остаются недостаточными. Цель работы — оценить биосовместимость сплавов Zn–Mg с содержанием Mg 0,5–2 мас.% *in vitro* и *in vivo*. Цитотоксичность порошков Zn–0,5Mg и Zn–1Mg (0,15–2,5 мг/мл) оценивали в прямом контакте с клетками SCP-1 (MTT-тест). *In vivo* цилиндрические импланты четырех составов устанавливали билатерально в метафиз большеберцовой кости кроликам ($n = 4$). На 7-е сутки был выполнен общий анализ крови, через 3 и 10 месяцев — компьютерная томография. При 2,5 мг/мл жизнеспособность клеток составила $12,5 \pm 1,0\%$ (Zn–0,5Mg) и $16,8 \pm 1,6\%$ (Zn–1Mg). При 1,25 мг/мл Zn–1Mg не проявлял токсичности ($101,4 \pm 3,3\%$), тогда как Zn–0,5Mg сохранял цитотоксичность ($51,3 \pm 4,4\%$). Восстановление $> 80\%$ наблюдалось при 0,62 мг/мл для Zn–0,5Mg и 0,31 мг/мл для Zn–1Mg. *In vivo* все животные сохраняли нормальную активность; гематологические показатели находились в пределах нормы. Через 3 месяца по данным КТ импланты стабильны, признаков остеолита нет. Плотность кортикальной кости составила $647,3 \pm 5,4$ HU, трабекулярной — $510,5 \pm 6,4$ HU, что сопоставимо с интактной костью. Через 10 месяцев импланты по-прежнему визуализировались. Сплавы Zn–Mg с 0,5–2 мас.% Mg демонстрируют дозозависимую цитотоксичность *in vitro* и удовлетворительную биосовместимость *in vivo* без системных воспалительных реакций и костной резорбции в течение 10 месяцев. Сплав с 1% Mg имеет более благоприятный профиль клеточной выживаемости.

Ключевые слова: биорезорбируемые импланты, Zn–Mg сплав, биосовместимость, MTT-тест, компьютерная томография

Вклад авторов: И. И. Гордиенко — концепция, руководство этапами исследования, проведение экспериментальных операций, интерпретация результатов, подготовка рукописи; Д. О. Корнилов — концепция, проведение эксперимента *in vitro*, интерпретация результатов, подготовка рукописи; С. П. Черный — проведение экспериментальных операций, инструментальных исследований, интерпретация результатов; В. М. Симарзина — проведение эксперимента *in vitro*, визуализация, подготовка рукописи; Д. Ю. Распосиенко — синтез экспериментальных металлических материалов, проведение структурных исследований, анализ экспериментальных результатов; А. Е. Слукина — проведение экспериментальных операций, анализ литературы, интерпретация результатов, подготовка рукописи; М. И. Ивасенко — проведение экспериментальных операций и инструментальных исследований, интерпретация результатов; Д. Е. Винокуров — синтез экспериментальных металлических материалов, термическая и деформационная обработка материала, подготовка образцов, проведение структурных исследований; Д. Л. Зорников — руководство этапами исследования, анализ, интерпретация результатов.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург (протокол № 4 от 19 апреля 2024 г.).

✉ Для корреспонденции: Иван Иванович Гордиенко
ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Россия; ivan-gordienko@mail.ru

Статья получена: 07.05.2026 Статья принята к печати: 24.05.2026 Опубликовано онлайн: 04.06.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.026

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

EVALUATION OF RESORBABLE ZN-MG ALLOY BIOCOMPATIBILITY *IN VITRO* AND *IN VIVO*Gordienko II¹✉, Kornilov DO¹, Chernyi SP¹, Simarzina VM¹, Rasposienko DY², Slukina AE¹, Ivasenko MI¹, Vinokurov DE², Zornikov DL¹¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia² Mikheev Institute of Metal Physics, Yekaterinburg, Russia

Bioabsorbable Zn–Mg alloys are considered an alternative to metallic fixators, but data on their biocompatibility at low Mg content remain insufficient. Aim — to evaluate the biocompatibility of Zn–Mg alloys containing 0.5–2 wt.% Mg *in vitro* and *in vivo*. Cytotoxicity of Zn–0.5Mg and Zn–1Mg powders (0.15–2.5 mg/mL) was assessed in direct contact with SCP-1 cells (MTT assay). *In vivo*, cylindrical implants of four compositions were placed bilaterally into the tibial metaphysis of rabbits ($n = 4$). Complete blood count was performed on day 7; computed tomography (CT) was performed at 3 and 10 months. At 2.5 mg/mL, cell viability was $12.5 \pm 1.0\%$ (Zn–0.5Mg) and $16.8 \pm 1.6\%$ (Zn–1Mg). At 1.25 mg/mL, Zn–1Mg showed no toxicity ($101.4 \pm 3.3\%$), whereas Zn–0.5Mg remained cytotoxic ($51.3 \pm 4.4\%$). Recovery to $> 80\%$ viability was observed at 0.62 mg/mL for Zn–0.5Mg and 0.31 mg/mL for Zn–1Mg. *In vivo*, all animals maintained normal activity; haematological parameters were within normal range. At 3 months, CT showed stable implants without signs of osteolysis. Cortical bone density was 647.3 ± 5.4 HU, trabecular bone density was 510.5 ± 6.4 HU, comparable to intact bone. At 10 months, implants remained visible. Zn–Mg alloys with 0.5–2 wt.% Mg exhibit dose-dependent cytotoxicity *in vitro* and satisfactory biocompatibility *in vivo* without systemic inflammatory reactions or bone resorption over 10 months. The alloy with 1% Mg has a more favourable cell viability profile.

Keywords: bioabsorbable implants, Zn–Mg alloy, biocompatibility, MTT assay, computed tomography

Author contribution: Gordienko II — study conception, overall supervision of research stages, performing experimental surgeries, data interpretation, manuscript preparation; Kornilov DO — study conception, performing *in vitro* experiment, data interpretation, manuscript preparation; Chernyi SP — performing experimental surgeries and instrumental studies, data interpretation; Simarzina VM — performing *in vitro* experiment, visualization, manuscript preparation; Rasposienko DY — synthesis of experimental metallic materials, performing structural studies, analysis of experimental results; Slukina AE — performing experimental surgeries, literature analysis, data interpretation, draft manuscript preparation; Ivasenko MI — performing experimental surgeries and instrumental studies, data interpretation; Vinokurov DE — synthesis of experimental metallic materials, thermal and deformation treatment of materials, sample preparation, performing structural studies; Zornikov DL — overall supervision of research stages, data analysis, data interpretation.

Compliance with ethical standards: The study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg (Protocol No. 4 dated April 19, 2024). Informed consent is not applicable because laboratory animals were used.

✉ Correspondence should be addressed: Ivan I. Gordienko
Rekina, 3, Yekaterinburg, 620028, Russia; ivan-gordienko@mail.ru

Received: 07.05.2026 Accepted: 24.05.2026 Published online: 04.06.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.026

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

В последние десятилетия биорезорбируемые импланты рассматривают как перспективную альтернативу традиционным металлическим фиксаторам в травматологии и ортопедии [1–3]. Ключевой характеристикой таких имплантов является способность к контролируемой деградации *in vivo*. Это позволяет исключить необходимость повторного хирургического вмешательства для удаления фиксирующей конструкции, которое сопряжено с дополнительной травматизацией тканей, риском инфекционных осложнений и увеличением стоимости лечения [3, 4]. Данное клиническое преимущество обусловило интенсивное изучение как полимерных, так и металлических материалов с заданными параметрами биodeградации.

Идеальный биорезорбируемый имплант должен обладать механическими характеристиками, сопоставимыми с костной тканью человека, включая близкий модуль упругости, достаточную прочность и пластичность. Скорость деградации материала должна соответствовать темпам восстановления механической прочности костной ткани в зоне перелома [3]. Существенными требованиями также являются высокая биосовместимость, отсутствие токсических и канцерогенных эффектов, а также предсказуемый характер продуктов деградации [1, 3].

Полимерные импланты, преимущественно на основе PLA (Polylactic acid) и PGA (Polyglycolic acid), уже применяются в клинической практике, однако их использование ограничено относительно низкой механической прочностью [4]. Кроме того, резорбция полимеров сопровождается образованием кислых продуктов гидролиза, что может приводить к локальному асептическому воспалению [5]. В отличие от них, металлические биорезорбируемые импланты характеризуются значительно более высокими прочностными показателями, предсказуемым механизмом электрохимической коррозии и отсутствием выраженного локального ацидоза в зоне имплантации [6, 7]. Эти свойства определяют их потенциальную применимость для остеосинтеза переломов крупных опорных костей в условиях повышенной механической нагрузки.

Среди металлов, рассматриваемых для разработки биорезорбируемых имплантов, наибольшее внимание уделяется магнию (Mg), железу (Fe) и цинку (Zn) [8, 9]. Магниево-цинковые сплавы демонстрируют высокую биосовместимость и модуль упругости, близкий к костной ткани, однако их ключевым недостатком является чрезмерно высокая скорость коррозии в физиологических условиях, сопровождающаяся выделением водорода и преждевременной потерей механической прочности [10, 11]. Fe, напротив, несмотря на удовлетворительные механические свойства, характеризуется крайне медленной деградацией *in vivo*, что ограничивает его клиническую применимость [9, 12]. В этом контексте Zn рассматривают как материал с оптимальным балансом между скоростью резорбции и механической стабильностью, что делает его перспективной основой для создания имплантов с контролируемой кинетикой деградации [13].

Помимо благоприятных коррозионных свойств, Zn является эссенциальным микроэлементом, участвующим в регуляции остеогенеза, активности щелочной фосфатазы и экспрессии факторов роста. Исследования *in vivo* продемонстрировали, что импланты на основе Zn подвергаются равномерной коррозии со скоростью порядка 0,17–0,22 мм/год, что соответствует срокам костной репарации [14]. Однако чистый Zn обладает относительно невысокой механической прочностью

(предел при растяжении около 100–150 МПа), что ограничивает его использование в условиях значительной нагрузки [13].

Один из наиболее эффективных путей повышения прочности Zn — легирование различными металлами. Бинарные Zn–Mg-сплавы привлекают внимание как потенциальные материалы для биорезорбируемых имплантов благодаря сочетанию механической стабильности и умеренной скорости биodeградации [13, 15]. Добавление Mg способствует формированию интерметаллических фаз (Mg_2Zn_{11} , $MgZn_2$), которые обеспечивают упрочнение структуры сплава. Предел прочности при растяжении Zn–Mg-сплавов может достигать 260–498 МПа в зависимости от содержания Mg и способа обработки [16, 17]. При этом скорость коррозии умеренно увеличивается по сравнению с чистым Zn, оставаясь в пределах, совместимых с физиологическими процессами регенерации кости [16]. Некоторые авторы сообщают, что добавление Mg увеличивает биосовместимость сплавов в сравнении с чистым цинком [18]. Данные по цитотоксичности бинарных сплавов Zn–Mg противоречивы и зависят от величины доли Mg в сплаве [15, 19]. Избыточное количество Mg в составе сплава может, напротив, ухудшать механические свойства и чрезмерно ускорять процессы коррозии [19].

Таким образом, несмотря на значительное количество исследований, посвященных Zn–Mg сплавам, данные о влиянии низких концентраций Mg (0,5–2 мас.%) на цитотоксичность, скорость деградации и тканевый ответ остаются частично противоречивыми, а комплексные исследования, объединяющие *in vitro* и *in vivo* анализ для данного диапазона концентраций, немногочисленны, что ограничивает возможность оптимизации состава сплавов для клинического применения.

Цель настоящего исследования — комплексная оценка биосовместимости сплавов Zn–Mg с содержанием Mg (0,5–2 мас.%), включающая анализ цитотоксичности на клеточных культурах SCP *in vitro* и изучение биологического ответа на имплантацию материала *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели исследование выполняли в два последовательных этапа. На первом этапе проводили скрининговую оценку цитотоксичности *in vitro* с использованием порошков исследуемых сплавов. Порошковая форма выбрана для стандартизированного МТТ-теста в прямом контакте. Он позволяет определить пороговые концентрации, вызывающие гибель клеток, в условиях максимальной площади поверхности материала (стресс-тест). На втором этапе оценивали биосовместимость *in vivo* на компактных цилиндрических имплантах, форма которых соответствует потенциальному клиническому применению в качестве фиксаторов для остеосинтеза. Прямое количественное сопоставление абсолютных значений жизнеспособности клеток *in vitro* и скорости деградации имплантов *in vivo* не проводили ввиду различий в морфологии образцов.

Исследуемые материалы

В качестве исходных материалов использовали Zn ЦО (ГОСТ 3640-79) и Mg Мг90 (ГОСТ 804-72). Выплавку образцов осуществляли по двум экспериментальным режимам. Запаянная в кварцевую ампулу навеска

заданного состава нагревалась до 440 °С (эта температура на 20 °С выше температуры плавления Zn), выдерживали в течение 10 ч и резко закаливали в воде.

В дальнейшем все исследования проводили с использованием сплавов в литом состоянии. Материалы характеризовались крупнозернистой микроструктурой, преимущественно состоящей из зерен твердого раствора на основе Zn. В сплавах с содержанием Mg более 1,5% по межкусталлитным границам также была обнаружена в виде тонких прослоек вырожденная эвтектика ($(\text{Zn}) + \text{Mg}_2\text{Zn}$), объемная доля которой не превышала 5%. Увеличение содержания Mg в составе приводило к уменьшению среднего размера зерен с 400 до 195, 160, 120 мкм.

Порошок необходимого гранулометрического состава получали диспергированием в планетарной шаровой мельнице PM 100 (Retsch GmbH, Германия). Первоначально с целью получения металлической стружки отлитые слитки обрабатывали на фрезерном станке. В дальнейшем помол стружки проводили при помощи агатовых мелющих шаров в агатовой ступке объемом 200 мл при вращении 300 об./мин в течение 5 ч в среде гептана для предотвращения слипания частиц. Использование агатовых шаров было обусловлено необходимостью предотвратить загрязнение готового порошка железом, частицы которого могут обнаруживаться на поверхности порошка после помола стандартными стальными мелющими шарами.

Отношение массы загружаемой стружки сплава к массе мелющих шаров составило 1/2. Масса мелющих шаров составляла 60 г, соответственно каждый раз получали порции порошка по 30 г. После обработки для устранения грубых частиц полученный в шаровой мельнице порошок просеивали через сито с размером ячейки 100 мкм. Просеянный порошок тщательно промывали в ультразвуковой ванне с этиловым спиртом, после чего полученную суспензию пропускали через фильтровальную бумагу. Оставшийся на бумаге готовый порошок подвергался сушке в течение 24 ч в вентилируемом вытяжном шкафу.

Аттестацию гранулометрического состава готового порошка проводили с помощью оптического микроскопа Neophot 32 (Carl Zeiss, Германия) и сканирующего электронного микроскопа TESCAN MIRA 2 (TESCAN, Brno, Чехия), оборудованного системой энергодисперсионного рентгеновского спектрального анализа (Oxford Instruments, Великобритания). В результате проведенного анализа было установлено, что для гранул порошка характерна неправильная форма в виде чешуек, средний размер которых в случае Zn–0,5Mg составлял 50 мкм, Zn–1Mg — 65 мкм, Zn–1,5Mg — 96 мкм, Zn–2Mg — 89 мкм. Доля частиц с минимальным диаметром менее 20 мкм во всех образцах не превышала 5%.

Для проведения исследований *in vivo* из исходных слитков с помощью электроэрозионного станка были вырезаны заготовки в виде цилиндров диаметром 1,5 мм и высотой 8 мм. В дальнейшем для устранения окислов и получения требуемого качества поверхность образцов обрабатывали механической шлифовкой на наждачной бумаге зернистостью 240, 400 и 800.

Цитотоксичность *in vitro*

Клеточная линия и условия культивирования

Для оценки цитотоксичности использовали иммортализованные костномозговые стволовые клетки человека линии SCP-1,

обладающие стабильной адгезией на металлических поверхностях. Клетки культивировали во флаконах T-25 (Sarstedt, Германия) с адгезивным покрытием в среде с содержанием LoSera basal medium (HiMedia, Индия) 88%, FBS (HiMedia, Индия) 10%, L-глутамин (ServiceBio, China) 0,01%, раствора пенициллина, стрептомицина и амфотерицина В (CDH, Индия) 0,01%, в CO₂-инкубаторе (Panasonic (Sanyo) MCO-15A, Япония) с концентрацией CO₂ 5%, при температуре 37 °С.

При достижении 90–100% конfluэнтности выполняли пассирование: удаляли использованную среду, промывали клетки сбалансированным солевым раствором Хэнкса (HBSS, ServiceBio, Китай) без ионов Ca²⁺ и Mg²⁺ дважды, затем добавляли 0,25%-й раствор трипсина с ЭДТА (2,5 мл) (ServiceBio, Китай). Экспозиция трипсина составила 10 с, затем флакон помещали в CO₂-инкубатор на 1 мин 30 с. После этого клетки ресуспендировали в 10 мл свежей среды. С помощью светового инвертированного микроскопа (Nexscope NIB620FL, Китай) контролировали отделение клеток от подлежащей поверхности. Клеточную суспензию отбирали в пробирку и центрифугировали со скоростью 1600 об./мин 3 мин. Надосадочную жидкость удаляли. Осадок ресуспендировали в 15 мл среды и переносили по 5 мл в три новых флакона (трехкратное разбавление).

Клеточную суспензию вносили в 96-луночный планшет (Sarstedt, Германия) в концентрации 525 000 кл./мл и культивировали 24 ч перед добавлением исследуемого материала.

Подготовка суспензии металлических порошков

Цитотоксичность оценивали методом прямого контакта. Использовали порошки сплавов Zn–Mg с содержанием Mg 0,5 и 1 мас.% (группы А и В соответственно). Для порошков с концентрацией Mg 1,5 и 2 мас.% исследование цитотоксичности *in vitro* не проводили, поскольку слишком крупный размер частиц не позволял произвести дозирование металлического порошка.

Порошки стерилизовали автоклавированием при 121 °С 60 мин и охлаждали до комнатной температуры в стерильных условиях. В пробирках объемом 1,5 мл типа эппендорф готовили взвесь на основе культуральной среды, указанной выше, со стокровой концентрацией исследуемых порошков 10 мг/мл, которую после тщательного встряхивания на микроцентрифуге-вортексе двухкратными разведениями разбавляли до рабочих концентраций 2,5, 1,25, 0,62, 0,31 и 0,15 мг/мл.

Из лунок с клеточной культурой удаляли культуральную среду и добавляли в 72 лунки приготовленные взвеси исследуемых материалов, в соответствии с приведенной схемой (рис. 1). Объем суспензии, вносимой в каждую лунку, составлял 100 мкл.

Суспензии порошков в концентрациях 2,5–0,15 мг/мл вносили в лунки с клеточной культурой. Верхние три ряда (по 6 лунок планшета) каждой группы содержали опытные образцы и интактный контроль. Четвертый ряд — контроль адсорбции порошка с клетками (без МТТ), пятый — контроль адсорбции порошка с МТТ (без клеток), шестой — контроль адсорбции с DMSO (без клеток). Введение дополнительных контролей позволило исключить ложноположительные реакции, связанные с неспецифическим связыванием частиц порошка с компонентами МТТ-теста, что проявлялось в ранних экспериментах. Время экспозиции — 24 ч.

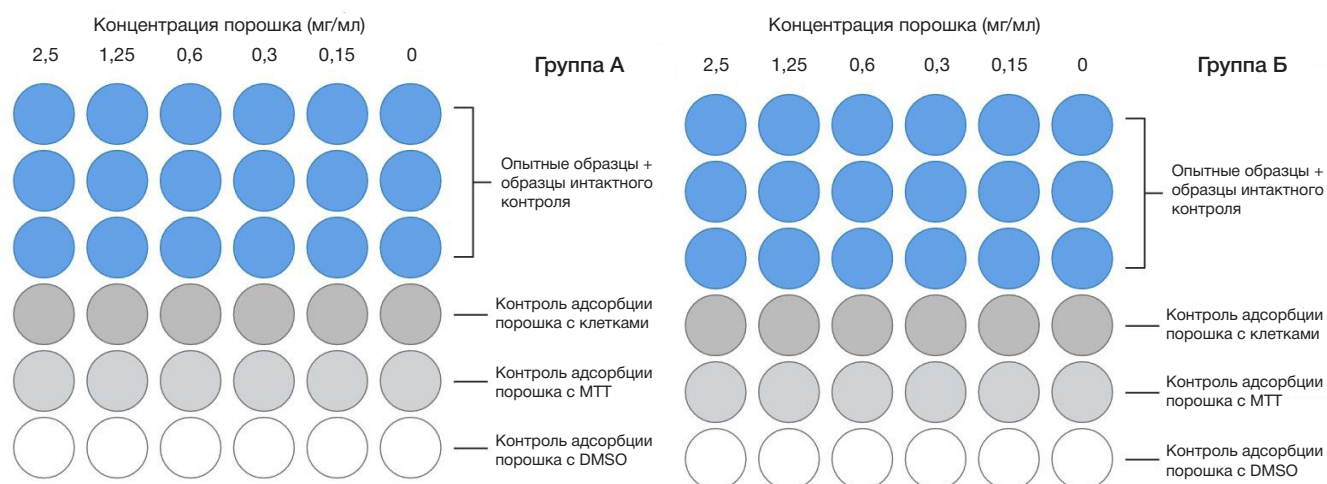


Рис. 1. Схема расположения образцов в исследовании цитотоксичности. Группа А — опытные образцы с содержанием Mg 0,5 мас.%, все виды рабочих концентраций. Группа Б — опытные образцы с содержанием Mg 1 мас.%, все виды рабочих концентраций

Полученные образцы анализировали методом МТТ-теста. Для этого сухой реагент МТТ (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide; ServiceBio, Китай) растворяли в концентрации 5 мг/мл в 1× растворе PBS (Phosphate Buffered Saline, фосфатно-солевой буфер, ServiceBio, Китай). Затем 1 мл стокового раствора МТТ (5 мг/мл) смешивали с 9 мл культуральной среды (рабочая концентрация МТТ — 0,5 мг/мл). После 24 ч экспозиции с исследуемыми металлическими порошками из всех лунок аккуратно удаляли среду с помощью вакуумного аспиратора и добавляли в каждую лунку по 100 мкл рабочего раствора МТТ (0,5 мг/мл). Инкубировали 2,5 ч в CO₂-инкубаторе. С помощью вакуумного аспиратора удаляли раствор и добавляли по 100 мкл DMSO (ServiceBio, Китай). Инкубировали 15 мин на радиальном шейкере (100 об./мин).

Исследовали в микропланшетном ридере (Alsheng AMR-100, Китай) оптическую плотность каждого образца на длине волны 540 нм (референтная длина волны — 750 нм). Жизнеспособность вычисляли по формуле $%Vi = (100 \times ODe) / ODb$, где ODe — значение оптической плотности исследуемых образцов, ODb — среднее значение оптической плотности отрицательных контролей. За отрицательный контроль принимали интактные клетки, культивируемые в тех же условиях, но без добавления металлического порошка. Дополнительные контроли (контроль адсорбции порошка с клетками без МТТ, контроль адсорбции порошка с МТТ без клеток, контроль адсорбции с DMSO без клеток) использовали для выявления неспецифического связывания компонентов МТТ-теста с частицами порошка. Если в каком-либо из дополнительных контролей регистрировали оптическую плотность, превышающую 5% от значений отрицательного контроля, соответствующую концентрацию порошка исключали из анализа как дающую ложноположительный результат. Во всех представленных в работе случаях значения дополнительных контролей не превышали указанного порога. Все измерения выполняли в трех технических повторностях [20].

Исследование *in vivo*

Экспериментальное исследование проводили на базе вивария ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России с использованием четырех половозрелых самцов кроликов породы Советская шиншилла. В исследование включали клинически здоровых животных в возрасте 6–9 месяцев,

массой тела 2,0–3,5 кг, прошедших карантинизацию и ветеринарный осмотр с подтверждением нормальных клинико-лабораторных показателей. Содержание животных осуществляли в соответствии с требованиями ГОСТ 33216-2014 и рекомендациями FELASA.

Размер выборки ($n = 4$) обусловлен пилотным характером исследования и был минимально достаточным для оценки локальных и системных реакций на имплант у конкретного организма. С целью увеличения количества экспериментальных точек импланты устанавливали билатерально (в правую и левую нижние конечности одного и того же кролика).

В качестве исследуемых образцов использовали Zn–Mg-импланты с процентным содержанием Mg 0,5, 1, 1,5 и 2 мас.%, цилиндрической формы, диаметром 1,5 мм и высотой 8 мм. Перед применением импланты стерилизовали в сухожаровом шкафу при температуре 180 ° в течение 60 мин.

Оперативное вмешательство

Операции выполняли под общей анестезией, индуцированной внутримышечным введением препарата Zoletil 100 (производитель Virbac Sante Animale) в дозе 10 мг/кг. Во время вмешательства осуществляли мониторинг частоты дыхания и сердцебиения. Животное фиксировали на операционном столе в положении на боку (со стороны вмешательства). С нижних конечностей животных предварительно удаляли шерстяной покров с помощью электротриммера, затем последовательно обрабатывали область вмешательства 70%-м этанолом и раствором повидон-йода (ЗАО «Эгис Фармацевтический завод», Россия).

По медиальной поверхности в проекции проксимального метафиза большеберцовой кости выполняли продольный кожный разрез длиной 3–4 см. После послойного рассечения мягких тканей визуализировали проксимальный метафиз. На медиальной поверхности метафиза на расстоянии 6–8 мм от суставной щели гравером со стерильным цилиндрическим бором диаметром 1 мм формировали кортикально-губчатый дефект диаметром 1,5 мм, глубиной до противоположного кортикального слоя. Сверление осуществляли под постоянным охлаждением стерильным физиологическим раствором для предотвращения термического повреждения костной ткани. Имплант погружали в сформированный дефект до упора в противоположный кортикальный слой кости. Во всех



Рис. 2. Этапы оперативного вмешательства. Погружение импланта в сформированный костный дефект. **А.** Формирование трепанационного отверстия в проксимальном метафизе большеберцовой кости экспериментальных животных. **Б.** Процесс имплантации пина на основе сплава цинка в сформированное трепанационное отверстие. **В.** Имплантированный пин, плотно помещенный в сформированное трепанационное отверстие (окончательный вид)

случаях была достигнута плотная механическая фиксация импланта (рис. 2).

После установки импланта рану ушивали послойно отдельными узловыми швами, фасцию — нитью Vicryl 4-0 («Медин-Н», Россия), кожу — Prolene 3-0 («Медин-Н», Россия). Линию шва обрабатывали раствором окситетрациклина. Имобилизацию оперированной конечности не выполняли. Аналогичное вмешательство проводили с контралатеральной стороны в рамках единой процедуры.

После операции животных обезболивали кетопрофеном (производитель VIC) (1 мг/кг внутримышечно, 1 раз в сутки в течение 3–4 дней). Эффективность обезболивания контролировали с использованием шкалы Rabbit Grimace Scale. Для профилактики инфекционных осложнений применяли энрофлоксацин (KRKA, Словения) в дозе 5 мг/кг внутримышечно в течение 3 дней. В течение всего периода наблюдения ежедневно контролировали общее состояние животных, поведение, аппетит и состояние послеоперационной раны.

Гематологический анализ

На седьмые сутки после операции осуществляли забор крови из краевой ушной вены для проведения

общего анализа крови (ОАК). Кровь исследовали с использованием автоматического гематологического анализатора Mythic 5Vet PRO (Orphée S.A., Швейцария). Определяли содержание эритроцитов (RBC), уровень гемоглобина (HGB), количество лейкоцитов (WBC), а также оценивали лейкоцитарную формулу (GRA%, MID%, LYM%). Интерпретацию результатов проводили с учетом референтных значений для данного вида животных.

Компьютерная томография

Компьютерную томографию (КТ) выполняли через 3 и 10 месяцев после имплантации с использованием 64-срезового томографа Philips Tomoscan AV (Philips Healthcare, Нидерланды), толщина среза — 0,6 мм.

Полученные изображения анализировали с использованием программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Польша). В ходе анализа оценивали наличие газовых или жидкостных скоплений в периимпантной зоне, признаки воспалительных изменений мягких тканей, а также участки костной деструкции.

Плотность костной ткани оценивали в единицах Хаунсфилда (Hounsfield Units, Венгрия). Для количественного анализа измеряли: плотность кортикальной кости (Cortical

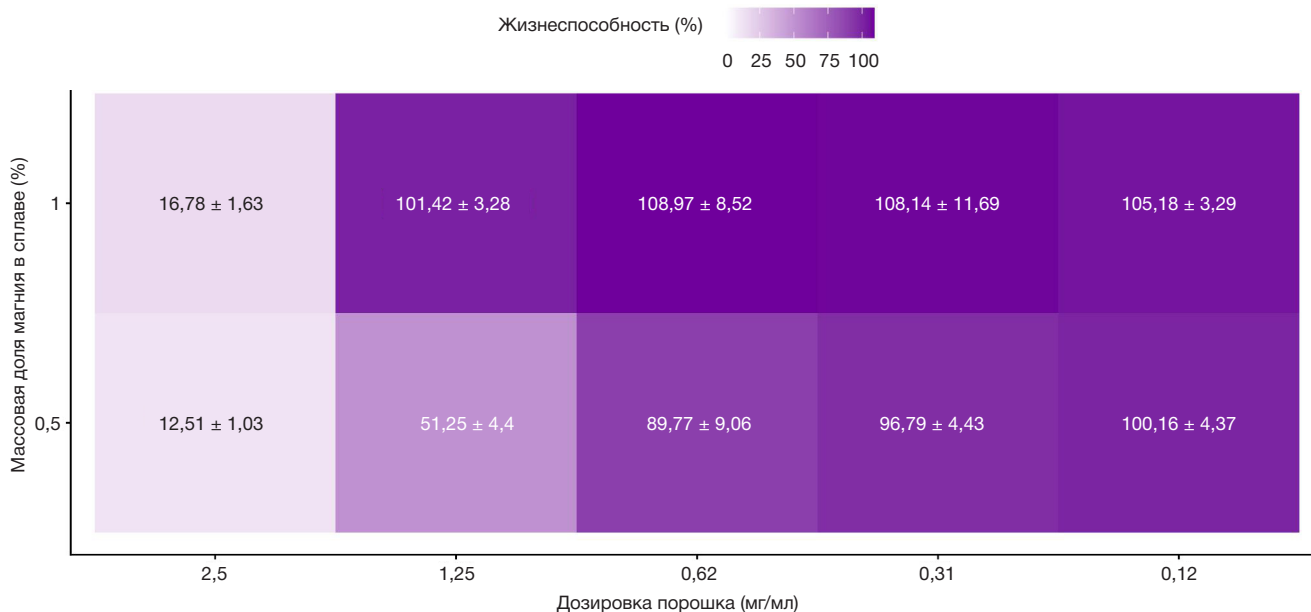


Рис. 3. Тепловая карта распределения жизнеспособности костномозговых стволовых клеток SCP-1 при воздействии порошков биорезорбируемых сплавов с разным содержанием Mg. Цветовая шкала отражает уровень жизнеспособности: холодные цвета — низкая жизнеспособность, теплые цвета — высокая жизнеспособность клеток

Таблица 1. Гематологические показатели животных на 7-е сутки после операции

Показатель	Zn-0,5Mg	Zn-1Mg	Zn-1,5Mg	Zn-2Mg	Референсные значения*
WBC ($10^9/\text{л}$)	5,3	8,47	9,79	7,89	5,0–12,0
LYM% (%)	44,42	45,58	52,73	48,46	30–75
LYM# ($10^9/\text{л}$)	2,314	3,86	5,162	3,013	2,0–8,0
MON% (%)	10,35	13,12	11,79	13,22	2–10
MON# ($10^9/\text{л}$)	0,866	1,111	1,154	1,043	0,1–0,9
NEU% (%)	38,41	40,52	34,4	37,96	20–60
NEU# ($10^9/\text{л}$)	2,037	3,434	3,369	2,996	1,0–5,5
EOS% (%)	0,8	0,76	0,92	0,32	0–7
EOS# ($10^9/\text{л}$)	0,042	0,064	0,09	0,025	0,1–0,5
BASO% (%)	0,02	0,02	0,16	0,04	0–3
BASO# ($10^9/\text{л}$)	0,001	0,001	0,015	0,003	0,1–0,5
RBC ($10^{12}/\text{л}$)	6,18	7,09 (H)	6,88 (H)	6,23	4,5–7,0
HGB (г/л)	148 (H)	157 (H)	157 (H)	141 (H)	100–140

Примечание: * — приводятся референсные значения для кроликов [21]; H — повышение показателя.

Bone Density, CBD) вентрально и дорсально относительно импланта, а также плотность трабекулярной кости (Trabecular Bone Density, TBD) в периимплантной зоне.

Статистическая обработка данных

Для обработки количественных данных использовали программный пакет Microsoft Office Excel 2020 (Microsoft, США). Количественные показатели описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Предварительный расчет объема выборки не делали. Сравнение групп с применением статистических критериев не проводили ввиду малого объема выборки. Построение графиков выполняли в среде R, версия 4.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование цитотоксичности

Анализ цитотоксичности металлических порошков биорезорбируемых сплавов Zn–Mg в отношении костномозговых стволовых клеток человека линии SCP-1 выявил дозозависимое снижение жизнеспособности клеток (рис. 3).

При максимальной исследованной концентрации 2,5 мг/мл оба типа сплавов продемонстрировали выраженную цитотоксичность. Жизнеспособность клеток составила $12,51 \pm 1,03\%$ для сплава с содержанием магния 0,5% и $16,78 \pm 1,63\%$ для сплава с содержанием магния 1%. При снижении концентрации до 1,25 мг/мл сплав с 0,5% магния сохранял умеренную цитотоксичность (жизнеспособность $51,25 \pm 4,4\%$), тогда как сплав с 1% магния не проявлял токсического действия ($101,42 \pm 3,28\%$).

Концентрации 0,62 мг/мл и ниже для сплава с 1% магния характеризовались жизнеспособностью клеток на уровне контроля или выше: $108,97 \pm 8,52\%$ при 0,62 мг/мл, $108,14 \pm 11,69\%$ при 0,31 мг/мл и $105,18 \pm 3,29\%$ при 0,12 мг/мл. Для сплава с 0,5% магния восстановление жизнеспособности до приемлемых значений ($> 80\%$) наблюдалось начиная с концентрации 0,62 мг/мл ($89,77 \pm 9,06\%$), с дальнейшим увеличением до $96,79 \pm 4,43\%$ и $100,16 \pm 4,37\%$ при концентрациях 0,31 и 0,12 мг/мл соответственно.

Исследование *in vivo*

В течение всего послеоперационного периода общее состояние животных оставалось удовлетворительным. Все кролики сохраняли нормальную двигательную

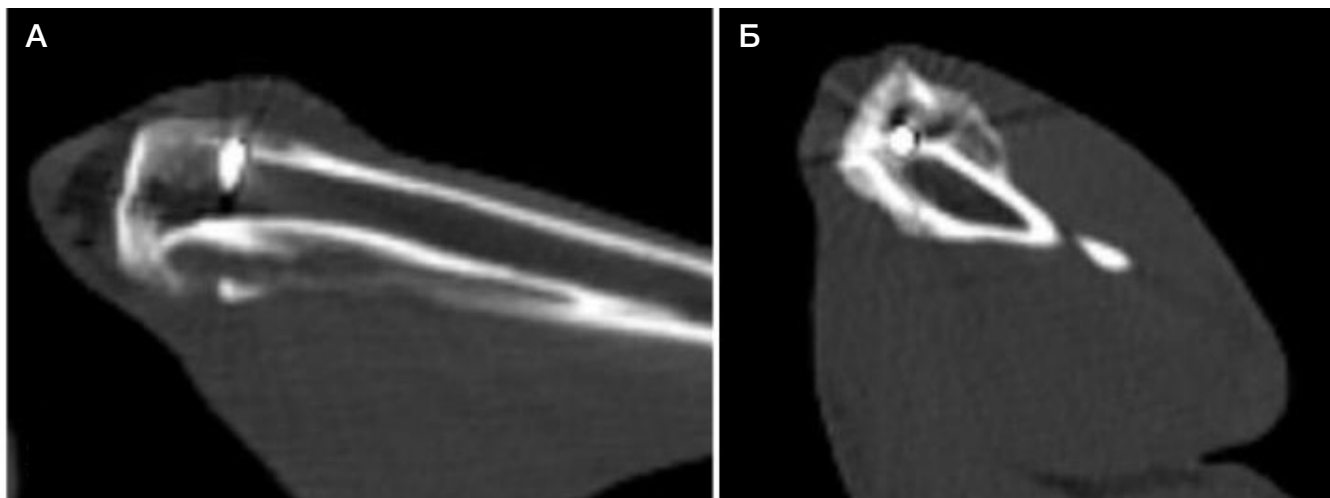


Рис. 4. Результаты КТ спустя 3 месяца после операции. Имплант определяется в области метафиза большеберцовой кости. А. Сагиттальный срез с захватом диафиза. Б. Сагиттальный срез с захватом эпифиза

Таблица 2. Показатели плотности кортикального (CBD) и трабекулярного (TBD) компонентов костной ткани в перимплантной зоне спустя 3 месяца после оперативного вмешательства

	CBD, HU				TBD, HU			
Образец	Справа	Слева	М	Норма	Справа	Слева	М	Норма
0,50%	654	656	655	655	505	505	505	510
1%	643	642	642,5		504	506	505	
1,50%	644	646	645		518	516	517	
2%	646	647	646,5		513	517	515	
Групповой показатель (n = 4) M (SD)	647,25 (5,42)				510,5 (6,40)			

активность, аппетит и физиологическую температуру тела. Клинических признаков воспаления или инфицирования раны, а также нарушений функции нижних конечностей не было выявлено.

Гематологические показатели

На 7-е сутки после операции были определены основные гематологические показатели — количество эритроцитов (RBC), концентрация гемоглобина (HGB), общий уровень лейкоцитов (WBC) и лейкоцитарная формула (табл. 1)

WBC находились в пределах референсного диапазона ($5,0\text{--}12,0 \times 10^9/\text{л}$). Относительные и абсолютные значения лимфоцитов (LYM) и нейтрофилов (NEU) соответствовали физиологической норме, относительное содержание моноцитов (MON) незначительно превышало верхнюю границу референсов и составляло 10,35–13,22%. Показатели EOS и BASO также находились в пределах референсных значений. Показатель RBC варьировал от $6,18$ до $7,09 \times 10^{12}/\text{л}$, а HGB — от 141 до 157 г/л, что незначительно превышает верхнюю границу референсного диапазона.

Компьютерная томография

КТ, выполненная через 3 месяца после имплантации, показала сохранение положения всех имплантов без признаков миграции, что свидетельствует о стабильной механической фиксации и интеграции в костную ткань (рис. 4).

Анализ плотности костной ткани по данным КТ с использованием RadiAnt DICOM Viewer показал высокую однородность показателей кортикального (CBD) и трабекулярного (TBD) компонентов у всех животных (табл. 2).

Исследованию подверглись восемь опытных образцов, всего четыре типа импланта с разным процентным содержанием магния от 0,5 до 2% с шагом 0,5%. Средние значения кортикальной плотности варьировались от 642,5 до 655 HU (Hounsfield Units, единицы Хаунсфилда) в зависимости от концентрации Mg в импланте, а трабекулярная плотность — от 505 до 517 HU. Групповое среднее значение для всех образцов составило $647,25 \pm 5,42$ HU для CBD и $510,5 \pm 6,40$ HU для TBD. Нормальное значение плотности здоровой кости у кроликов составляет в среднем 655 HU в случае кортикальной плотности кости, 510 HU — в случае трабекулярной плотности.

По данным КТ спустя 10 месяцев после операции имплант определяется в месте первоначальной установки. При анализе содержания газа в перимплантной зоне отмечается незначительное его выделение, без

распространения в костномозговой канал большеберцовой кости лабораторного животного.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Впервые о перспективах применения бинарного сплава Zn–Mg в качестве биоразлагаемого материала в медицине появилось сообщение в 2011 г. [22]. Авторы выяснили, что скорость деградации сплавов Zn–Mg *in vitro* составляла порядка десятков микрон в год, что может быть достаточным для восстановления механической прочности костной ткани в области повреждения. В дальнейшем было установлено, что легирование цинка магнием приводит к формированию интерметаллических фаз (прежде всего $\text{Mg}_2\text{Zn}_{11}$ и MgZn_2), обеспечивающих существенное повышение прочностных характеристик за счет дисперсионного упрочнения, при этом сохраняющих модуль упругости, близкий к костной ткани [16]. Кроме того, импланты, изготовленные из бинарных сплавов Zn, демонстрируют лучшую остеоинтеграцию, чем чистый Zn, что может быть связано со стимулирующим действием ионов Mg на остеогенез [15].

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о дозозависимом характере цитотоксичности исследуемых Zn–Mg сплавов и подтверждают их удовлетворительный профиль биосовместимости при концентрациях 1,25 мг/мл для 1 мас.% и 0,62 мг/мл для 0,5 мас.%. Наиболее существенное снижение жизнеспособности клеток (до 12,5–16,8%) наблюдалось при максимальной концентрации порошков (2,5 мг/мл), тогда как при разбавлении среды она восстанавливается до значений, сопоставимых или превышающих контроль (до 109,0%). Данный профиль ответа указывает на влияние локальной концентрации высвобождаемых ионов металлов как основного фактора, определяющего клеточную выживаемость [8, 16].

Было продемонстрировано, что при концентрации 0,31 мг/мл для сплава Zn–5Mg жизнеспособность эндотелиальных клеток превышала 100%, тогда как для чистого Zn при тех же условиях составляла около 85% [15]. В другом исследовании зафиксировано снижение жизнеспособности клеток до 50% при концентрации 0,75 мг/мл сплава Zn–3Mg, однако при более низких концентрациях выживаемость клеток постепенно увеличивалась [23]. Аналогично сообщалось о > 70% жизнеспособности клеток линий HOS и MG-63 70% при воздействии разбавленных экстрактов сплава Zn–1,2Mg [24].

Необходимо учитывать, что в большинстве представленных работ цитотоксичность оценивали методом экстрактов, что может приводить к снижению пиковых концентраций ионов и, соответственно, к более высоким

показателям жизнеспособности клеток [15]. Используемая в настоящей работе модель прямого контакта потенциально более приближена к условиям локального взаимодействия материала с клетками, а применение расширенной системы контролей позволило повысить достоверность оценки цитотоксичности и частично исключить влияние неспецифической адсорбции порошков на результаты МТТ-теста, что ранее отмечалось как одна из проблем *in vitro* оценки металлических биоматериалов [25].

Несмотря на отсутствие в настоящем исследовании прямых электрохимических измерений и количественной оценки кинетики высвобождения ионов, обсуждение возможных механизмов наблюдаемой цитотоксичности представляется необходимым. Согласно данным литературы, ионы Zn^{2+} в концентрациях, сопоставимых с использованными в нашей работе при максимальных концентрациях порошка (2,5 мг/мл и, для сплава Zn–0,5Mg, при 1,25 мг/мл), индуцируют апоптоз в клетках костного происхождения преимущественно через митохондриальный путь. Показано, что воздействие Zn^{2+} в диапазоне 80–160 мкМ приводит к повышению соотношения Bax/Bcl-2, высвобождению цитохрома C из митохондрий, активации каспаз-3 и -9 и, как следствие, к гибели клеток. Дополнительным механизмом является индукция оксидативного стресса: ионы Zn^{2+} способствуют генерации активных форм кислорода, что вызывает повреждение мембранных липидов и ДНК [19]. В нашем исследовании снижение жизнеспособности клеток до 12–17% при 2,5 мг/мл для обоих сплавов хорошо согласуется с этими литературными данными. Интересно, что при 1,25 мг/мл сплав Zn–1Mg не проявлял токсичность (жизнеспособность — 101,4%), тогда как Zn–0,5Mg сохранял цитотоксический эффект (51,3%). Это различие может быть объяснено не только разной скоростью высвобождения ионов Zn^{2+} из-за различной доли интерметаллических фаз Mg_2Zn_{11} (как обсуждалось выше), но и возможным прямым протективным действием ионов Mg^{2+} [19].

В нашем исследовании сплав с содержанием Mg 1 мас.% продемонстрировал более благоприятный профиль биосовместимости по сравнению со сплавом, содержащим 0,5% магния. Критическое различие наблюдалось в диапазоне концентраций 1,25–2,5 мг/мл, в котором сплав с большим содержанием магния показал существенно меньшую цитотоксичность. При концентрациях 0,62 мг/мл и ниже оба сплава демонстрировали сопоставимые показатели жизнеспособности клеток, превышающие 80%-й порог. Этот эффект может быть объяснен увеличением доли интерметаллических фаз (прежде всего Mg_2Zn_{11}) в сплаве Zn–1Mg, что приводит к снижению биодоступности ионов Zn^{2+} и ограничивает их локальные концентрационные пики в клеточной среде [16, 26]. Кроме того, повышение жизнеспособности клеток может также быть обусловлено биопротективным действием ионов Mg^{2+} , а также их влиянием на процессы клеточного метаболизма и регуляции апоптоза [8].

При концентрациях 0,62 мг/мл для Zn–1Mg и 0,12 мг/мл для Zn–0,5Mg сплавы демонстрировали жизнеспособность клеток выше 100% (до $108,97 \pm 8,52\%$), что указывает на возможный стимулирующий эффект субтоксических концентраций высвобождаемых ионов металлов. Аналогичный стимулирующий эффект ионов Zn^{2+} был продемонстрирован в исследованиях *in vitro* на мезенхимных стволовых клетках [19].

Результаты гематологического анализа *in vivo* через 7 суток после имплантации не выявили признаков

системной воспалительной реакции. Показатели WBC ($5,30\text{--}9,79 \times 10^9/\text{л}$) находились в пределах физиологической нормы, что свидетельствует об отсутствии выраженного иммунного ответа и согласуется с данными других авторов, которые также не выявили повышения воспалительных маркеров у животных после имплантации Zn–Mg–Fe сплавов [27]. Стабильность показателей RBC и HGB подтверждает отсутствие клинически значимой кровопотери и гемолитического эффекта, а незначительное превышение верхней границы референтного диапазона может объясняться индивидуальными особенностями гидратационного статуса животных. По результатам другой работы, показатель гемолиза для Zn–1,2Mg сплавов составлял менее 2%, что ниже предельного значения 5%, установленного стандартом ISO 10993-4 [24, 28]. В совокупности эти данные подтверждают, что Zn–Mg-сплавы не вызывают выраженного системного воспалительного и токсического ответа *in vivo*.

Данные КТ через 3 месяца продемонстрировали сохранение положения имплантов и отсутствие признаков миграции, что косвенно подтверждает достаточную остаточную механическую прочность в ранний период после имплантации. Показатели плотности костной ткани (CBD 642,5–655 HU; TBD 505–517 HU) были сопоставимы с интактной костью, что свидетельствует об отсутствии остеолитических изменений. Это согласуется с данными литературы, в частности, с сообщением о статистически значимом увеличении площади новообразованной кости в группе Zn–0,8Mg в сравнении с чистым Zn, а также о повышении костно-имплантационного контакта, что указывает на улучшенную osteoconductivity материала [24].

Спустя 10 месяцев после имплантации в нашем исследовании имплант по-прежнему определяется в месте первоначальной установки, что согласуется с сообщениями других авторов о стабильном положении импланта на протяжении 120–360 дней после операции, а также об отсутствии признаков инкапсулирования импланта и перимплантной костной деструкции по данным микро-КТ [29]. Факт выделения минимального количества свободного газа в перимплантной области свидетельствует о реакции магния в составе сплава, что является признаком начала процесса резорбции материала в биологической среде организма лабораторного животного.

Ограничения исследования

При интерпретации результатов настоящего исследования необходимо учитывать ряд ограничений, связанных с дизайном эксперимента, методами оценки и различиями между этапами *in vitro* и *in vivo*.

Первое и наиболее важное ограничение касается различия морфологии и физического состояния образцов, использованных на разных этапах работы. Оценку цитотоксичности *in vitro* выполняли на порошках сплавов Zn–0,5Mg и Zn–1Mg со средним размером частиц от 50 до 65 мкм, тогда как *in vivo* имплантировали компактные полированные цилиндрические образцы диаметром 1,5 мм и высотой 8 мм из сплавов с содержанием магния 0,5, 1, 1,5 и 2 мас.%. Порошковая форма обеспечивает значительно большую удельную площадь поверхности по сравнению с компактным имплантом, что приводит к более быстрому и массивному высвобождению ионов Zn^{2+} и Mg^{2+} в культуральную среду. По сути модель прямого контакта с порошком представляет собой «стресс-тест», выявляющий пороговые концентрации, тогда как компактный имплант

в условиях *in vivo* деградирует с существенно меньшей скоростью. В связи с этим прямое количественное сопоставление абсолютных значений жизнеспособности клеток (в процентах) *in vitro* с какими-либо параметрами тканевого ответа или скорости резорбции *in vivo* не проводилось и было бы методологически некорректным. Данные *in vitro* использовали исключительно для качественного сравнения двух составов между собой и для демонстрации дозозависимого характера цитотоксичности.

Второе ограничение связано с отсутствием в работе прямых измерений концентрации ионов металлов в биологических средах. Мы не определяли содержание Zn^{2+} и Mg^{2+} ни в культуральной среде после инкубации с порошками, ни в крови экспериментальных животных, ни в тканевой жидкости периимплантной зоны. Это не позволяет установить прямую причинно-следственную связь между конкретной концентрацией ионов и наблюдаемым биологическим эффектом, а также разделить вклад прямого цитотоксического действия ионов, осмотических нарушений и возможного изменения pH среды, особенно в условиях прямого контакта с порошком. Кроме того, без данных о кинетике высвобождения ионов невозможно количественно объяснить, почему при концентрации порошка 1,25 мг/мл сплав Zn–1Mg не проявлял токсичности, тогда как Zn–0,5Mg сохранял цитотоксический эффект.

Еще одно важное ограничение связано с отсутствием в работе прямых измерений коррозионной стойкости и количественной оценки скорости деградации. Мы не проводили электрохимических испытаний (потенциодинамическая поляризация, электрохимическая импедансная спектроскопия) в стандартизированных средах, не определяли потерю массы имплантов после эксплантации, не измеряли глубину коррозионного поражения и не анализировали состав продуктов коррозии на поверхности. Без этих данных невозможно количественно связать наблюдаемые биологические эффекты (цитотоксичность *in vitro*, отсутствие остеолита *in vivo*) с фактической скоростью выделения ионов. Кроме того, отсутствие измерений pH в культуральной среде в процессе МТТ-теста не позволяет исключить вклад защелачивания (характерного для магнийсодержащих сплавов) в гибель клеток. Таким образом, мы не можем окончательно установить механизм цитотоксичности —

является он прямым следствием действия ионов Zn^{2+} , результатом изменения pH или комбинацией факторов. В настоящей работе мы ограничиваемся описанием феноменологии (дозозависимое снижение выживаемости) и обсуждением возможных механизмов на основе литературных данных. Будущие исследования должны включать полный набор коррозионных и механических тестов.

Также необходимо отметить, что системные гематологические показатели *in vivo* не позволяют в полной мере оценить локальные воспалительные изменения и клеточную реакцию в области имплантации. Отсутствие данных гистологического анализа периимплантных тканей существенно ограничивает возможность детальной оценки выраженности местного воспалительного ответа, характера клеточной инфильтрации, а также процессов ремоделирования и новообразования костной ткани на микроуровне. Кроме того, в рамках данного исследования не проводили оценку скорости деградации имплантов, что не позволяет количественно связать наблюдаемые биологические эффекты с динамикой разрушения материала.

ВЫВОДЫ

Проведена двухэтапная оценка биосовместимости бинарных сплавов Zn–Mg с содержанием магния 0,5–2 мас.%, включающая скрининговое исследование цитотоксичности на порошках *in vitro* (0,5–1 мас.%) и изучение тканевого ответа на компактные импланты *in vivo* (0,5–2 мас.%). Установлен дозозависимый характер цитотоксичности *in vitro*, при этом повышение содержания Mg ассоциируется с более благоприятным профилем клеточной выживаемости в области повышенных концентраций. В условиях *in vivo* не выявлено признаков системной воспалительной реакции; гематологические показатели оставались в пределах физиологической нормы, а данные КТ свидетельствуют о сохранении стабильной фиксации имплантов и отсутствии выраженных признаков костной резорбции в течение периода наблюдения. В совокупности полученные результаты подтверждают перспективность дальнейшего изучения Zn–Mg сплавов как класса биорезорбируемых материалов.

Литература

1. Blackman B, Okunbor S, Sowa AM, McDonnell JM, Ross TD, Rigney B, et al. Bioabsorbable implants are a viable alternative to traditional metallic implants in orthopaedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop.* 2025; 65: 257–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2025.06.005>.
2. Wang Z, Lv Z, Cai X, Wang Y, Peng B, Xu H, et al. Sculpting the future of bone: the evolution of absorbable materials in orthopedics. *Adv Mater.* 2026; 38 (9): e10848. Available from: <https://doi.org/10.1002/adma.202510848>.
3. Lu Y, Zhang T, Chen K, Canavese F, Huang C, Yang H, et al. Application of biodegradable implants in pediatric orthopedics: shifting from absorbable polymers to biodegradable metals. *Bioact Mater.* 2025; 50: 189–214. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.04.001>.
4. Nudelman H, Molnár T, Józsa G. Biodegradable (PLGA) implants in pediatric trauma: a brief review. *Children (Basel).* 2025; 13 (1): 19. Available from: <https://doi.org/10.3390/children13010019>.
5. Huang B, Yang M, Kou Y, Jiang B. Absorbable implants in sport medicine and arthroscopic surgery: a narrative review of recent development. *Bioact Mater.* 2023; 31: 272–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.08.015>.
6. Гордиенко И. И., Цап Н. А., Борисов С. А., Черный С. П., Марченко Е. С., Антониади Ю. В. Возможности применения биорезорбируемых имплантов в остеосинтезе переломов костей конечностей у детей и подростков. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2024; 19 (1): 82–87. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19020>.
7. Shen D, Li Y, Shi J, Zhang T, Nie JJ, Chen D, et al. Biodegradable Zn–Li–Mn alloy to achieve optimal strength and ductility for bone implants. *Acta Biomater.* 2025; 199: 483–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.04.056>.
8. Montufar EB. Bone response to biodegradable metals and in vitro evaluation of the cytocompatibility. *JOM.* 2025; 77: 4473–4492. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11837-025-07353-8>.
9. Xia B, Liu Y, Xing Y, Shi Z, Pan X. Biodegradable medical implants: reshaping future medical practice. *Adv Sci (Weinh).* 2025; 12 (35):

- e08014. Available from: <https://doi.org/10.1002/adv.202508014>.
10. Гордиенко И. И., Марченко Е. С., Борисов С. А., Черный С. П., Цап Н. А., Шишелова А. А., и др. Экспериментальное исследование коррозионных и биосовместимых свойств биорезорбируемых имплантатов из сплава Mg-Ca-Zn. Уральский медицинский журнал. 2024; 23 (1): 77–89. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-77-89>.
 11. Zhang Y, Wang H, Kumazawa T, Ju D. The effect of medical biodegradable magnesium alloy in vivo degradation and bone response in a rat femur model with long-term fixation. *Biomed Mater Eng*. 2023; 34 (5): 413–25. Available from: <https://doi.org/10.3233/BME-222514>.
 12. Al Sakkaf A, Januddi FS, Yusop AHM, Nur H. Challenges in the use of Fe-based materials for bone scaffolds applications: perspective from in vivo biocorrosion. *Mater Today Commun*. 2022; 33: 104564.
 13. Kong L, Heydari Z, Lami GH, Saberi A, Baltatu MS, Vizureanu P. A comprehensive review of the current research status of biodegradable zinc alloys and composites for biomedical applications. *Materials (Basel)*. 2023; 16: 4797. Available from: <https://doi.org/10.3390/ma16134797>.
 14. Yao C, Wang Z, Tay SL, Zhu T, Gao W. Effects of Mg on Zn–Mg alloy. *J Alloys Compd*. 2014; 602: 101–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2014.03.025>.
 15. Yang H, Jia B, Zhang Z, et al. Alloying design of biodegradable zinc as promising bone implants for load-bearing applications. *Nat Commun*. 2020; 11: 401. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14153-7>.
 16. Kubásek J, Vojtěch D, Jablonská E, Pospíšilová I, Lipov J, Ruml T. Structure and in vitro degradation of biodegradable Zn–Mg alloys. *Mater Sci Eng C*. 2016; 58: 24–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.08.015>.
 17. Yang L, Li X, Yang L, Zhu X, Wang M, Song Z, et al. Effect of Mg contents on degradable Zn alloys. *J Funct Biomater*. 2023; 14 (4): 195. Available from: <https://doi.org/10.3390/jfb14040195>.
 18. Tian Y, Xu Y, Pinc J, Fojt J, Hybásek V, Kubásek J, et al. Biodegradable Zn–0.8Mg–0.2Sr alloy with enhanced osteogenesis. *RSC Adv*. 2025; 15: 30071–88. Available from: <https://doi.org/10.1039/d5ra02009c>.
 19. Yu Y, Liu K, Wen Z, Liu W, Zhang L, Su J. Double-edged effects and mechanisms of Zn²⁺ microenvironments on osteogenic activity of BMSCs. *RSC Adv*. 2020; 10: 14915–27. Available from: <https://doi.org/10.1039/d0ra01465f>.
 20. Гребнев Д. Ю., Маклакова И. Ю., Корнилов Д. О., Симарзина В. М., Тряпицын М. А., Казанцев Ю. А., и др. Ингибирование опухолевого роста в клеточной культуре остеосаркомы с помощью микроРНК mir162a. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2023; 67 (1): 48–55. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.01.48-55>.
 21. De Blas C, Wiseman J, editors. *The nutrition of the rabbit*. 2nd ed. Cabi Wallingford, UK, 2010.
 22. Vojtěch D, Kubásek J, Serák J, Novák P. Mechanical and corrosion properties of biodegradable Zn alloys. *Acta Biomater*. 2011; 7 (9): 3515–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.05.008>.
 23. Murmi NS, Dambatta MS, Yeap SK, Froemming GRA, Hermawan H. Cytotoxicity evaluation of Zn–3Mg alloy. *Mater Sci Eng C*. 2015; 49: 560–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.01.056>.
 24. Shen C, Liu X, Fan B, Lan P, Zhou F, Li X, et al. Evaluation of Zn–1.2Mg alloy for biodegradable implants. *RSC Adv*. 2016; 6: 86410–9. Available from: <https://doi.org/10.1039/C6RA14300H>.
 25. Thangaraju P, Varthya SB. ISO 10993: biological evaluation of medical devices. In: *Medical device guidelines and regulations handbook*. Cham: Springer; 2022. p. 163–87.
 26. Shi ZZ, Gao XX, Zhang HJ, Liu XF, Li HY, Zhou C, et al. Design of biodegradable Zn alloys and role of second phases. *Bioact Mater*. 2020; 5 (2): 210–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.02.010>.
 27. Shao X, Wang X, Xu F, Dai T, Zhou JG, Liu J, et al. In vivo biocompatibility of Zn–Mg–Fe alloy. *Bioact Mater*. 2022; 7: 154–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.012>.
 28. Li HF, Xie XH, Zheng YF, Cong Y, Zhou FY, Qiu KJ, et al. Development of biodegradable Zn–1X binary alloys with nutrient alloying elements Mg, Ca and Sr. *Sci Rep*. 2015; 5: 10719. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep10719>.
 29. Klíma K, Ulmann D, Bartoš M, Španko M, Dušková J, Vrbová R, et al. In vivo degradation of ZnMgSr alloy in rabbit bones. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (24): 13444. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms222413444>.

References

1. Blackman B, Okunbor S, Sowa AM, McDonnell JM, Ross TD, Rigney B, et al. Bioabsorbable implants are a viable alternative to traditional metallic implants in orthopaedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop*. 2025; 65: 257–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2025.06.005>.
2. Wang Z, Lv Z, Cai X, Wang Y, Peng B, Xu H, et al. Sculpting the future of bone: the evolution of absorbable materials in orthopedics. *Adv Mater*. 2026; 38 (9): e10848. Available from: <https://doi.org/10.1002/adma.202510848>.
3. Lu Y, Zhang T, Chen K, Canavese F, Huang C, Yang H, et al. Application of biodegradable implants in pediatric orthopedics: shifting from absorbable polymers to biodegradable metals. *Bioact Mater*. 2025; 50: 189–214. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.04.001>.
4. Nudelman H, Molnár T, Józsa G. Biodegradable (PLGA) implants in pediatric trauma: a brief review. *Children (Basel)*. 2025; 13 (1): 19. Available from: <https://doi.org/10.3390/children13010019>.
5. Huang B, Yang M, Kou Y, Jiang B. Absorbable implants in sport medicine and arthroscopic surgery: a narrative review of recent development. *Bioact Mater*. 2023; 31: 272–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.08.015>.
6. Gordienko II, Tsap NA, Borisov SA, Cherny S, Marchenko ES, Antoniadis YV. Vozmozhnosti primeneniya biorezorbiруемых implantov v osteosinteze perelomov kostej konechnostej u detej i podrostkov. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2024; 19 (1): 82–87. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19020>. Russian.
7. Shen D, Li Y, Shi J, Zhang T, Nie JJ, Chen D, et al. Biodegradable Zn–Li–Mn alloy to achieve optimal strength and ductility for bone implants. *Acta Biomater*. 2025; 199: 483–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.04.056>.
8. Montufar EB. Bone response to biodegradable metals and in vitro evaluation of the cytocompatibility. *JOM*. 2025; 77: 4473–4492. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11837-025-07353-8>.
9. Xia B, Liu Y, Xing Y, Shi Z, Pan X. Biodegradable medical implants: reshaping future medical practice. *Adv Sci (Weinh)*. 2025; 12 (35): e08014. Available from: <https://doi.org/10.1002/adv.202508014>.
10. Gordienko II, Marchenko ES, Borisov SA, Chernyy SP, Tsap NA, Shishelova AA, et al. Eksperimental'noe issledovanie korrozionnyh i biosovmestimyh svoystv biorezorbiруемых implantatov iz splava Mg–Ca–Zn. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2024; 23 (1): 77–89. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-77-89>. Russian.
11. Zhang Y, Wang H, Kumazawa T, Ju D. The effect of medical biodegradable magnesium alloy in vivo degradation and bone response in a rat femur model with long-term fixation. *Biomed Mater Eng*. 2023; 34 (5): 413–25. Available from: <https://doi.org/10.3233/BME-222514>.
12. Al Sakkaf A, Januddi FS, Yusop AHM, Nur H. Challenges in the use of Fe-based materials for bone scaffolds applications: perspective from in vivo biocorrosion. *Mater Today Commun*. 2022; 33: 104564.
13. Kong L, Heydari Z, Lami GH, Saberi A, Baltatu MS, Vizureanu P. A comprehensive review of the current research status of biodegradable zinc alloys and composites for biomedical applications. *Materials (Basel)*. 2023; 16: 4797. Available from: <https://doi.org/10.3390/ma16134797>.
14. Yao C, Wang Z, Tay SL, Zhu T, Gao W. Effects of Mg on Zn–Mg alloy. *J Alloys Compd*. 2014; 602: 101–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2014.03.025>.
15. Yang H, Jia B, Zhang Z, et al. Alloying design of biodegradable zinc as promising bone implants for load-bearing applications. *Nat Commun*. 2020; 11: 401. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14153-7>.

16. Kubásek J, Vojtěch D, Jablonská E, Pospíšilová I, Lipov J, Ruml T. Structure and in vitro degradation of biodegradable Zn-Mg alloys. *Mater Sci Eng C*. 2016; 58: 24–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.08.015>.
17. Yang L, Li X, Yang L, Zhu X, Wang M, Song Z, et al. Effect of Mg contents on degradable Zn alloys. *J Funct Biomater*. 2023; 14 (4): 195. Available from: <https://doi.org/10.3390/jfb14040195>.
18. Tian Y, Xu Y, Pinc J, Fojt J, Hybášek V, Kubásek J, et al. Biodegradable Zn-0.8Mg-0.2Sr alloy with enhanced osteogenesis. *RSC Adv*. 2025; 15: 30071–88. Available from: <https://doi.org/10.1039/d5ra02009c>.
19. Yu Y, Liu K, Wen Z, Liu W, Zhang L, Su J. Double-edged effects and mechanisms of Zn²⁺ microenvironments on osteogenic activity of BMSCs. *RSC Adv*. 2020; 10: 14915–27. Available from: <https://doi.org/10.1039/d0ra01465f>.
20. Grebnev DYu, Maklakova IYu, Kornilov DO, Simarzina VM, Tryapicyn MA, Kazancev YU. A., et al. Ingibirovanie opuholevogo rosta v kletochnoj kul'ture osteosarkomy s pomoshch'yu mikroRNK mir162a. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2023; 67 (1): 48–55. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.01.48-55>. Russian.
21. De Blas C, Wiseman J, editors. *The nutrition of the rabbit*. 2nd ed. Cabi Wallingford, UK, 2010.
22. Vojtěch D, Kubásek J, Serák J, Novák P. Mechanical and corrosion properties of biodegradable Zn alloys. *Acta Biomater*. 2011; 7 (9): 3515–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.05.008>.
23. Murni NS, Dambatta MS, Yeap SK, Froemming GRA, Hermawan H. Cytotoxicity evaluation of Zn-3Mg alloy. *Mater Sci Eng C*. 2015; 49: 560–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.01.056>.
24. Shen C, Liu X, Fan B, Lan P, Zhou F, Li X, et al. Evaluation of Zn-1.2Mg alloy for biodegradable implants. *RSC Adv*. 2016; 6: 86410–9. Available from: <https://doi.org/10.1039/C6RA14300H>.
25. Thangaraju P, Varthya SB. ISO 10993: biological evaluation of medical devices. In: *Medical device guidelines and regulations handbook*. Cham: Springer; 2022. p. 163–87.
26. Shi ZZ, Gao XX, Zhang HJ, Liu XF, Li HY, Zhou C, et al. Design of biodegradable Zn alloys and role of second phases. *Bioact Mater*. 2020; 5 (2): 210–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.02.010>.
27. Shao X, Wang X, Xu F, Dai T, Zhou JG, Liu J, et al. In vivo biocompatibility of Zn-Mg-Fe alloy. *Bioact Mater*. 2022; 7: 154–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.012>.
28. Li HF, Xie XH, Zheng YF, Cong Y, Zhou FY, Qiu KJ, et al. Development of biodegradable Zn-1X binary alloys with nutrient alloying elements Mg, Ca and Sr. *Sci Rep*. 2015; 5: 10719. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep10719>.
29. Klíma K, Ulmann D, Bartoš M, Španko M, Dušková J, Vrbová R, et al. In vivo degradation of ZnMgSr alloy in rabbit bones. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (24): 13444. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms222413444>.