

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Тольяттинский государственный университет»

*на правах рукописи*

**Брилевский Александр Игоревич**

**РАЗРАБОТКА МАГНИЕВОГО СПЛАВА С ПОВЫШЕННЫМ  
КОМПЛЕКСОМ МЕХАНИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ  
ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ ИМПЛАНТАТОВ**

Специальность 2.6.17. Материаловедение

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата технических наук

Научный руководитель:  
доктор физико-математических  
наук, профессор  
Мерсон Дмитрий Львович

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	6
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	11
1.1 Биорезорбируемые имплантаты .....	11
1.2 Определения .....	11
1.3 Краткая историческая справка об использовании Mg в медицине в качестве конструкционного материала .....	12
1.4 Эволюция металлических имплантатов .....	13
1.5 Mg в качестве биорезорбируемого материала .....	16
1.6 Получение .....	16
1.6.1 Традиционный метод .....	16
1.6.2 Подход на основе порошковой металлургии .....	17
1.7 Влияние легирующих элементов .....	17
1.7.1 Роль Mg в организме человека .....	17
1.8 Коррозия .....	20
1.9 Коррозионная усталость .....	22
1.10 Цитотоксичность .....	23
1.11 Последние тенденции в двойных, тройных, четвертных системах сплавов Mg и методах деформационной обработки .....	25
1.11.1 Двойная система сплавов Mg .....	25
1.11.2 Тройная система сплавов Mg .....	25
1.11.3 Система четвертных сплавов Mg .....	28
1.11.4 Деформационное упрочнение .....	28
1.12 Трещиностойкость .....	30
1.13 Коммерческое применение имплантатов на основе Mg .....	32
1.14 Требования к свойствам разрабатываемого биорезорбируемого магниевого сплава .....	33
1.15. Выводы .....	33
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35

2.1	Материалы и способы их обработки .....	35
2.1.1	Материалы, используемые в главе 3 .....	35
2.1.2	Материалы, используемые в главе 4 .....	37
2.1.3	Материалы, используемые в главе 5 .....	37
2.2.	Методика проведения микроструктурных исследований .....	38
2.3	Механические испытания .....	38
2.3.1	Испытания в главе 3 .....	38
2.3.2	Испытания в главе 4 .....	38
2.4	Механические испытания с записью акустической эмиссии.....	40
2.5	Методика проведения коррозионных испытаний .....	41
2.6	Усталостные и коррозионно-усталостные испытания.....	44
2.7	Биомедицинские методы исследования .....	46
2.7.1	Определение цитотоксичности материалов при помощи биохимического метода МТТ-теста .....	46
2.7.2	Определение пролиферативной активности и жизнеспособности фибробластов в присутствии материалов .....	47
2.7.3.	Методика доклинических исследований на животных .....	47
3.	ВЫБОР ПЕРСПЕКТИВНОГО МАГНИЕВОГО СПЛАВА ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ .....	49
3.1	Анализ механических характеристик.....	49
3.1.1	Малолегированные сплавы .....	50
3.1.2	Среднелегированные сплавы .....	51
3.1.3	Высоколегированные сплавы.....	52
3.2	Скорость коррозии (резорбции).....	54
3.2.1.	Система Mg-Zn-Ca.....	55
3.2.2	Система Mg-Zn-Y .....	56
3.2.3	Система Mg-Zn-Zr .....	57
3.2.4	Анализ результатов коррозионных испытаний .....	57
3.3	Биомедицинские исследования .....	59

3.3.1 Испытания in-vitro .....	59
3.3.1.1 Определение цитотоксичности представленных материалов при помощи биохимического метода МТТ-теста.....	61
3.3.1.2 Определение пролиферативной активности и жизнеспособности фибробластов в присутствии материалов .....	62
3.3.1.3 Выводы по результатам испытаний in-vitro .....	65
3.3.2 Результаты доклинических экспериментальных исследований.....	65
3.3.2.1 Исследование внешних проявлений животных .....	65
3.3.2.2 Исследование внутренних проявлений у животных.....	67
3.3.2.3 Результаты гистологического исследования.....	69
3.3.2.4 Выводы по результатам испытаний in-vivo .....	72
3.4 Выводы по главе 3.....	72
<b>4 СТРУКТУРА, КОРРОЗИОННО-УСТАЛОСТНЫЕ И ТЕМПЕРАТУРНО-СКОРОСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СПЛАВА Mg-1Zn-0.16Ca .....</b>	<b>74</b>
4.1 Анализ микроструктуры .....	74
4.1.1 Сплав Mg-1Zn-0.2Ca в состоянии ВИК (S11-VIK1) .....	74
4.1.2 Сплав Mg-1Zn-0.16Ca в состоянии ВИК+изотермическая прокатка (S11-VIK1P)..	75
4.2 Усталостные и коррозионно-усталостные испытания.....	77
4.2.1 Усталостные испытания на воздухе.....	78
4.2.2 Усталостные испытания в растворе Рингера.....	78
4.3. Температурно-скоростные испытания сплавов .....	79
4.3.1 Сплав Mg-1Zn-0.15Ca (ZX10) .....	80
4.3.1.1 Исходная микроструктура.....	80
4.3.1.2 Механические испытания.....	81
4.3.1.3 Акустическая эмиссия .....	83
4.3.1.4 Анализ механических характеристик .....	85
4.3.1.5 Зависимость микроструктуры от температуры и деформации .....	88
4.3.2 Сплав Mg-2Zn-0.1Ca .....	92
4.3.2.1. Исходная микроструктура.....	92

4.3.2.2 Механические характеристики.....	92
4.3.2.3 Акустическая эмиссия .....	93
4.3.2.4 Обсуждение.....	94
4.4 Выводы к главе 4.....	95
5 РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПОЛУФАБРИКАТА В ВИДЕ ПРУТКА . .....	97
5.1 Разработка Технических условий.....	97
5.2 Разработка технологической схемы производства прутка.....	97
5.3 Проверка свойств полуфабриката в виде прутка.....	98
5.3.1 Механические испытания.....	100
5.3.2. Исследование микроструктуры.....	101
5.3.3. Исследование скорости коррозии (резорбции).....	105
5.4. Регистрация медицинских изделий .....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	114
Благодарности .....	116
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ .....	117
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	118
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	135
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	136
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	137
ПРИЛОЖЕНИЕ Г .....	138
ПРИЛОЖЕНИЕ Д .....	139

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.**

Рассасывающимся металлическим имплантатам уделяется внимание уже более ста лет. Проведенные за это время исследования на животных и людях доказали, что сплавы на основе магния (Mg) могут безопасно использоваться в качестве основного материала биорезорбируемых имплантатов. На данный момент ряд биоразлагаемых металлических устройств для сердечно-сосудистых и ортопедических применений, такие как имплантаты под маркой Magnezix® от компании Syntellix (Германия), уже получили официальное одобрение для использования у людей. Биорезорбируемые имплантаты из Mg имеют ряд преимуществ по сравнению с биорассасывающимися полимерными или нерассасывающимися металлическими имплантатами, в том числе, близкие к костным тканям механические свойства, особенно по модулю упругости, что обеспечивает отличную деформационную совместимость костных тканей и имплантатов. Однако ни один из существующих сегодня материалов на основе магния не отвечает всей совокупности требований, предъявляемым к временным имплантатам одновременно. К числу таких требований относятся высокая прочность – обеспечение работоспособности подлежащих лечению органов; высокая пластичность – защита от внезапного разрушения и возможность подгонки имплантата под индивидуальную конституцию пациента непосредственно в ходе операции; высокая коррозионная стойкость (низкая скорость резорбции) – обеспечение конструкционной целостности имплантата на протяжении всего времени лечения; высокая коррозионно-усталостная прочность – важна для имплантатов, работающих в условиях переменных нагрузок, например, для сосудистых стентов; высокое сопротивление коррозионному растрескиванию под напряжением, которое приводит к внезапному разрушению и особенно опасно в условиях постоянного уменьшения живого сечения имплантата в результате резорбции; отсутствие цитотоксичности – имплантат не должен оказывать угнетающее воздействие на живые клетки, а продукты резорбции – не должны отравлять организм; плюс изделие (имплантат) должно быть как можно более дешевым. Например, имплантаты Magnezix®, о которых говорилось ранее, включают до 4% редкоземельных элементов, безопасность которых в организме человека, в виде продуктов резорбции, на продолжительное время остается под вопросом. Поэтому создание магниевых сплавов с указанной совокупностью характеристик для временных имплантатов остается актуальной задачей.

Разработкой биорезорбируемых магниевых материалов активно занимаются научные коллективы по всему миру. За рубежом активную работу в этом направлении ведут Й. Леффлер и П. Угговитцер (Швейцария), проф. Ш. Р. Эгню (США), К.С. Шин (Корея), Й. Кавамура (Япония), Д. Женг (Китай), А. Атрэнс и Г. Сонг (Австралия) и многие другие, в России С.

Добаткин и Н Мартыненко (ИМЕТ, Москва), Р. Валиев (УУНиТ, Уфа), А. Комиссаров (МИСИС, Москва), Ю. Шаркеев и А. Ерошенко (Томск) и другие.

**Цель:** разработка химического состава биорезорбируемого магниевого сплава и технологических режимов получения из него полуфабрикатов с высокими механическими, коррозионными и биомедицинскими свойствами.

**Задачи:**

- 1) Провести анализ литературных источников по теме исследования и установить минимальные требования к свойствам магниевого сплава для производства биорезорбируемых имплантатов;
- 2) На основе микроструктурных, механических и коррозионных испытаний ряда сплавов систем легирования: Mg-Zn-Ca, Mg-Zn-Y, Mg-Zn-Zr, обработанных по разным схемам термомеханического воздействия, отобрать лучшие для дальнейших исследований;
- 3) Из выбранных сплавов на основе данных биомедицинских исследований на цитотоксичность и доклинических испытаний на животных отобрать наиболее перспективный;
- 4) Для наиболее перспективного сплава в мелкокристаллическом состоянии исследовать микроструктуру и коррозионно-усталостные свойства и построить карту динамической рекристаллизации в зависимости от температурно-скоростных режимов деформирования;
- 5) Для наиболее перспективного сплава разработать технологическую схему изготовления биорезорбируемых имплантатов.

**Объектом** исследования являются магниевые сплавы систем легирования: Mg-Zn-Ca, Mg-Zn-Y, Mg-Zn-Zr.

**Предметом** исследования является комплекс механических и функциональных свойств магниевых сплавов медицинского назначения.

**Научная новизна:**

1) Для группы перспективных сплавов систем Mg-Zn-Ca, Mg-Zn-Y, Mg-Zn-Zr были применены различные виды термомеханической обработки, включая инновационные схемы, ранее не использовавшиеся для них. Это позволило получить новые данные о параметрах их микроструктуры, а также механических, коррозионных и биомедицинских свойствах;

2) Показано, что применение комбинированной обработки: всесторонняя изотермическая ковка + изотермическая прокатка, - позволяет для сплава Mg-1Zn-0.15Ca получить требуемый для изготовления биорезорбируемых имплантатов комплекс свойств: предел прочности – 270 МПа, относительное удлинение – 20%, скорость коррозии в среде Рингера – 1,3 мм/год, предел коррозионной усталости в среде Рингера на базе циклов  $10^6$  – 80 МПа; положительные тесты на цитотоксичность, адгезию клеток и доклинические испытания

на животных;

3) Впервые установлено, что по положению точки перегиба на зависимости медианной частоты акустической эмиссии от деформации, можно судить об интенсификации процесса динамической рекристаллизации в магниевых сплавах;

4) Для сплава Mg-1Zn-0.15Ca установлены температурные-скоростные зависимости диаграмм растяжения и построена карта динамической рекристаллизации в зависимости от температурно-скоростных режимов деформирования.

#### **Теоретическая и практическая значимость:**

1) Разработаны схема интенсивной пластической деформации и ее режимы, позволяющие для сплава Mg-1Zn-0.15Ca получить необходимый комплекс свойств для производства биорезорбируемых имплантатов;

2) Построенная по предложенной методике карта динамической рекристаллизации может быть использована для отработки технологий деформационной обработки магниевых сплавов в лабораторных и промышленных условиях;

3) Разработаны Технические условия на деформируемые магниевые медицинские сплавы, технологическая схема для производства биорезорбируемых имплантатов, сертифицировано производство, получено регистрационное удостоверение на медицинские изделия;

4) Разработанные Технические условия внедрены в первое в РФ производство биорезорбируемых имплантатов на основе магниевых сплавов, а полученные результаты исследования – в учебный процесс.

**Методология и методы исследования.** При выполнении экспериментов были задействованы следующие методы:

Эксперименты на одноосное растяжение осуществлялись с использованием испытательной машины Kammrath & Weiss (Германия). Коррозионные испытания выполнялись на специально сконструированной установке, воспроизводящей условия в организме человека: температура  $37 \pm 1$  °C, циркуляция среды, аналогичной кровяной плазме, и стабильный уровень pH. Комплекс был оборудован для *in-situ* регистрации скорости растворения по объему выделившегося водорода. Усталостные и коррозионно-усталостные тесты проводились с использованием испытательной машины Instron ElectroPuls E1000 (Великобритания) при постоянной амплитуде нагружения с коэффициентом асимметрии  $R=-1$  и частотой 80 Гц. При коррозионно-усталостных испытаниях применялись захваты из полиамида, чтобы не допустить возникновения гальванопары, а также специальная камера, совмещенная с коррозионной установкой. Биомедицинские исследования *in vitro* осуществлялись путём оценки токсичности материалов посредством биохимического МТТ-теста, а также анализа пролиферации и жизнеспособности

фибробластов в их присутствии. Доклинические исследования *in vivo* проводили путем имплантации образцов в подкожный карман и отверстие лопаточной кости лабораторных крыс, с последующим исследованием внешних проявлений животных в течении 1-3 месяцев, а после проведения гистологического исследования. Прецизионное исследование структуры материалов осуществлялось с использованием сканирующего электронного микроскопа SIGMA (Carl Zeiss, Германия), оснащенного модулями EDAX (США) для энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС - EDS рентгенофлуорисцентный анализ РФА) и анализа дифракции обратно рассеянных электронов (ДОРЭ - EBSD). Температурные и скоростные испытания проводились на испытательной системе Instron 8802 (Великобритания), включающей климатическую камеру и систему регистрации акустической эмиссии в беспороговом режиме (стрим запись), с кластерным спектральным анализом в режиме пост обработки.

**Степень достоверности полученных результатов.** Достоверность результатов, представленных в исследовании, гарантируется правильностью сформулированных задач, применением проверенных экспериментальных методов и их соответствием данным, известным из литературы.

**Положения, выносимые на защиту:**

- 1) Результаты исследования микроструктуры, механических, коррозионных, коррозионно-усталостных и биомедицинских свойств магниевых сплавов медицинского назначения;
- 2) Результаты температурно-скоростных испытаний и карта динамической рекристаллизации в зависимости от температурно-скоростных режимов деформирования сплава Mg-1Zn-0.15Ca в мелкозернистом состоянии;
- 3) Технологическая схема изготовления биорезорбируемых имплантатов из сплава Mg-1Zn-0.15Ca.

**Апробация:** основные результаты и положения диссертации докладывались и обсуждались на международных и всероссийских конференциях: Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные проблемы метода акустической эмиссии (АПМАЭ-2018)» (Тольятти, 2018); Международный симпозиум «Перспективные материалы и технологии» (Брест, Беларусь); LXII международная конференция «Актуальные проблемы прочности» (Витебск, Беларусь, 2020); Открытой школе-конференции стран СНГ «Ультрамелкозернистые и наноструктурные материалы» (Уфа, 2020, 2022); LXIII Международная конференция «Актуальные проблемы прочности» (Тольятти, 2021); X, XI Международная школа «Физическое материаловедение» (Тольятти, 2021, 2023); X, XI Евразийская научно-практическая конференция «Прочность неоднородных структур (ПРОСТ)» (Москва, 2021, 2023).

**Публикации.** Результаты кандидатской диссертации представлены в 8 работах, индексируемых международными базами данных WoS и Scopus. Перечень работ приведен в

отдельном библиографическом разделе: «Список публикаций соискателя».

**Личный вклад автора** диссертации заключается в изучении литературных источников по теме исследования, выборе объекта и предмета исследования, формулировании цели и задач, в подготовке образцов и выполнении экспериментов, а также в анализе и систематизации полученных данных. Автор самостоятельно презентовал результаты на международных конференциях, выступая с устными докладами и постерами, участвовал в обсуждении и интерпретации данных, а также в составлении тезисов и написании статей.

**Связь работы с научными программами и темами.** Работа выполнена в Тольяттинском государственном университете на научно-исследовательской базе НИИ «Прогрессивных технологий» в рамках выполнения проектов: ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 - 2020 годы» *«Создание научно-технологических основ производства биорезорбируемых магневых сплавов с улучшенным комплексом свойств для медицинских имплантатов»*, Соглашение № 14.583.21.0070; грант РФФИ *«Построение карты деформационных механизмов перспективных биорезорбируемых магневых сплавов как важнейшее звено на пути производства инновационных изделий медицинского назначения»*, Соглашение № 20-19-00585.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы, содержащего 194 наименования. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, включает 76 рисунков, 18 таблиц и 5 приложений.

## 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1 Биорезорбируемые имплантаты

Биорезорбируемые имплантаты, способные после выполнения служебных функций саморастворяться в живом организме, с каждым годом вызывают все больший интерес у научного сообщества и практикующих врачей. Основным преимуществом таких изделий является их полное исчезновение после того, как они перестают быть полезными, т.е. отсутствие необходимости проведения повторной операции по удалению имплантата после завершения процесса лечения [1]. Благодаря этому резко снижается ряд долгосрочных проблем, вызванных установленными имплантатами, включая длительное расстройство работы эндотелия, постоянное физическое раздражение, хронические местные воспалительные реакции [2] и неправильное формирование костных тканей в результате снятия имплантатом на себя значительной нагрузки, которая в нормальном режиме передавалась бы на кость в полной мере. На современном медицинском рынке биорезорбируемых имплантатов, наиболее распространены изделия, выполненные на основе полимерных материалов, хотя во многих случаях, особенно для несущих конструкций, более предпочтительными являются металлические имплантаты, например, на основе магния (Mg) [3], железа (Fe) [4] и цинка (Zn) [5], благодаря их лучшему сочетанию прочности и пластичности по сравнению с полимерами. Однако основной проблемой для разлагаемых металлических материалов являются продукты коррозии, которые могут вызывать местную или системную интоксикацию [6], и обеспечение необходимой скорости растворения (коррозии) – разной для различных типов решаемых задач [7]. В настоящее время мировое сообщество в качестве наиболее перспективных металлических биорезорбируемых имплантатов, отвечающим всем перечисленным выше требованиям, рассматривает сплавы на основе магния [8].

### 1.2 Определения

*«Биоматериал (biomaterial): материал или вещество, предназначенный(ое) для контакта с биологическими средами живого организма при проведении исследований, лечении, восстановлении или замещении любых тканей, органов или функций организма»* [9].

*«Биосовместимость: свойство биоматериала находясь в физиологической среде не оказывать негативного воздействия на живую ткань или (при системном воздействии на организм) противостоять негативному воздействию организма на материал»* [10].  
*«Биосовместимость — это результат химических и физических взаимодействий между материалом и тканью/организмом и биологическим ответом на эти реакции»* [10].

*«Биодеградация: разложение материала под воздействием биологического агента, такого как фермент, клетка или микроорганизм»* [11].

«Биорезорбция: — это процесс удаления материала или продуктов его распада за счет клеточной активности (например, фагоцитозом) в биологической среде» [11].

«Коррозия — это типичный способ (процесс) деградации биоразлагаемых металлических материалов. Коррозия обычно происходит в результате электрохимической реакции с электролитом с образованием оксидов, гидроксидов, газообразного водорода или других соединений» [12].

### **1.3 Краткая историческая справка об использовании Mg в медицине в качестве конструкционного материала**

Начиная с 19 века Mg привлекал внимание биомедицинских исследователей и медиков. Первое клиническое применение биорезорбируемого сплава на основе Mg было описано в 1878 году Хьюзом (Huse), который применял магниевую проволоку для перевязки кровоточащих сосудов у трёх пациентов [13]. Он отметил, что коррозия магния *in vivo* протекает медленнее, и время до полного распада зависит от размера применяемой проволоки [14]. Вскоре эта инициатива сошла на нет, поскольку этот биорезорбируемый материал показал неудовлетворительные свойства: повышенную хрупкость, недостаточную прочность и слабую коррозионную стойкость [13].

Биорезорбируемым материалом для применения в хирургии, а именно в опорно-двигательном аппарате – магний (Mg) был впервые предложен в 1900 году в Европе ученым Паером (Paug), с этого начинается история медицинского применения этого материала [15; 16]. Чуть позже в 1906 году магний был применен в качестве имплантата для сращивания костей малоберцовой кости: имплантат был в виде дисков из чистого магния скрепленный стальными винтами. Операцию провели французские учёные Альбин Ламботт (Albin Lambotte) и Жан Вербрюгге (Jean Verbrugge) в 1906г. Именно они впервые обнаружили, что после хирургической процедуры начинается процесс образования газовых полостей под кожей, приводящий к локальному отеку, т.е. при контакте магниевых имплантатов с живыми тканями человека начинает выделяться газ (водород). Из-за образования гальвано пары при взаимодействии магниевых дисков со стальными винтами, диски растворялись быстрее и, соответственно, выделяли больше газа [17; 18]. Хотя указанная процедура оказалась неудачной, Ламботт и Вербрюгге позже решили провести восстановление сустава у детей, применяя гвоздь из чистого магния для фиксации надмыщелкового перелома [19]. Два десятилетия спустя после первого использования магния французскими исследователями была впервые изучена и применена система легирования Mg-Zn-Al для лечения трансдиафизарного перелома плечевой кости у детей [17]. В 1938 году МакБрайд подверг критике использование пластин из магния для остеосинтеза, но при этом сам предложил и апробировал новый хирургический подход к использованию винтов из магния, который заключался в сверление кости перед вкручиванием винта [20].

Несколько лет спустя Майер (Maier) сообщил о двух клинических случаях переломов плечевой кости с использованием штифтов веретенообразной формы, которые сопровождались многообещающими клиническими результатами [21].

В поисковых работах по применению Mg сплавов в медицине находились и советские ученые. В 1940 г. Криницкий доложил о своём опыте применения сплава «Электрон» (90% Mg + 10% Al) для остеосинтеза [22]. Под патронажем А. Троицкого и Цитрина в 1944 г. на тридцати четырех пациентах было апробировано лечение ложных суставов бедра и голени с помощью винтов и пластин, изготовленных из сплава «Остеосинтезит», в основе которого был магний, легированный кадмием [22]. Имплантаты обладали стимулирующим эффектом на остеосинтез и полностью резорбировали в период от десяти до двенадцати месяцев.

Позже, в 1945 г. М. Знаменский также провел лечение 25 пациентов с ложными суставами используя сплав «Электрон» и подтвердил хорошие клинические результаты [23]. По прошествии 9 лет, А. Сомов провел испытания на кроликах различных Mg сплавов и сделал вывод о том, что сплавы с низким содержанием Mn и Al в виде примесей обладают сильными остеопластическими свойствами [24].

К сожалению, со второй половины XX до начала XXI века использование магния и магниевых имплантатов в медицине происходило лишь эпизодически, без проведения систематических научных исследований. Это объясняется тем, что магниевая тематика оказалась вытеснена быстро развивающимся рынком имплантатов из нерассасывающихся материалов, преимущественно из стали и титана, которые проявили высокие osteoconductive, механические и биосовместимые свойства.

Интерес к магниевым сплавам вновь возобновился в начале XXI века, причем, главным образом, благодаря их способности к биодеградации, а также в связи выходом на промышленный уровень различных схем интенсивной пластической деформации, позволяющих достичь принципиально лучших механических свойств [25].

#### **1.4 Эволюция металлических имплантатов**

За последние десятилетия применение металлических материалов в ортопедической хирургии резко возросло, в том числе для производства постоянных (полная замена сустава, протез тазобедренного сустава и т.д.) и временных (штифты, костные пластины, винты и т.д.) имплантатов [26].

Разработка новых биоматериалов подразумевает создание более безопасных, надежных и недорогих заменителей поврежденных или больных тканей человека, которые, как ожидается, будут отвечать основным клиническим требованиям. Прогресс в разработке биоматериалов насчитывает три поколения [27]. В первом поколении развития биоматериалов имплантаты

использовались для замены поврежденных или больных тканей, для чего были созданы инертные материалы, такие как кобальтовые сплавы,  $Al_2O_3$  и стабильный полиуретан. Однако, из-за того, что этот класс биоматериалов страдал от расшатывания имплантата [28], было разработано второе поколение биоматериалов, обладающих специфической реакцией на окружающие ткани и способных соединяться с костью, например, биоактивная керамика под названием гидроксиапатит ( $Ca_{10}(PO)_4(OH)_2$ ), которая по химической структуре схожа с минеральным компонентом человеческой кости [29–32]. В настоящее время разрабатываются биоматериалы третьего поколения, призванные реализовать новую стратегию тканевой инженерии и регенерации, согласно которой биоматериалы создаются в качестве временной структуры, способной разрушаться в биологической среде и одновременно позволяющей окружающим тканям пролиферировать и интегрироваться с имплантатом и, в конечном итоге, заменить его [27; 33]. К новому третьему поколению биodeградируемых биоматериалов относятся магниевые сплавы, биodeградируемые биостекла, деградируемые полимеры, такие как PLA (полилактид или полимолочная кислота) и PGA (полигликолевая кислота) и другие [28].

С момента первой проверки возможности использования Mg в качестве основы биodeградируемого имплантата прошло уже более века» но магниевые сплавы так и не получили широкого распространения [34]. Для применения в качестве биоматериала *in vivo*, магний и его сплавы должны демонстрировать превосходную совместимость с биологическими системами. Ионы  $Mg^{2+}$  являются жизненно важными макроэлементами, обеспечивающими здоровое функционирование организма, и занимают четвертое место по распространенности в человеческом теле. [35–39]. Сплавы Mg для биомедицинского применения выгодно отличаются от современных материалов для имплантатов, таких как нержавеющая сталь, сплавы Co-Cr и титан, как отражено в Таблице 1 [37; 40–43].

Таблица 1 Основные преимущества Mg

Преимущества	Показатель	Подробности
Низкая плотность	Низкий	Плотность Mg ( $1,738 \text{ г/см}^3$ ) [44] близка к плотности кортикальной кости ( $1,75\text{-}2,1 \text{ г/см}^3$ ) [45]
Высокая удельная прочность	Высокий	Отношение прочности к весу приблизительно $130 \text{ кНм/кг}$
Высокая демпфирующая способность	Высокий	Mg обладает способностью поглощать энергию любого металла и может быть использован для несущих конструкций [42]
Обрабатываемость и точность размеров	Высокий	Mg является одним из самых простых в обработке конструкционным металлом, и на нем достичь заданных размеров не составит большого труда [43]. Следовательно, можно задать сложную форму импланту, которые часто требуются для медицинского применения [42].
Проблемы со снижением плотности костной ткани	Низкий	Проблемы, связанные с так называемой «защитой от напряжения», могут быть значительно сокращены для многих ортопедических имплантатов, поскольку плотность Mg очень близка к плотности кости.
Биосовместимость	Средний	Mg считается биосовместимым и, как было показано, ускоряет формирования костной ткани [37].
Резорбция	Средний	Коррозия магния в организме в итоге приводит к его полному растворению, что оказывает положительное воздействие на пациентов, нуждающихся во временных имплантатах.

Эффективный биоразлагаемый имплантат должен обладать скоростью коррозии (резорбции), сопоставимой скорости заживления кости, обладать механическими свойствами, достаточными для обеспечения конструкционной прочности в период заживления, полностью разрушаться в организме после полного заживления кости. Кроме того, побочные продукты процесса деградации должны быть нетоксичными, способными всасываться или поглощаться человеческим организмом [28]. Исследования, проводимые различными научными группами показали, что во многих случаях сплавы на основе магния могут оказаться гораздо лучшей альтернативой, чем недеградируемые сплавы титана и нержавеющей стали [46] или деградируемое железо [47; 48], или материалы на основе полимеров [49–51], поскольку последние не стимулируют регенерацию кости и имеют механические свойства, отличные от естественной кости, таблица 1.2.

Таблица 1.2 – Сравнение разных материалов для применения в остеосинтезе [52]

Материал	Механические свойства					Области применения
	g, г/см <sup>3</sup>	E, ГПа	$\sigma_{0,2}$ , МПа	$\sigma_b$ , МПа	$\delta$ , %	
Кость	1,8-2,0	1-20	120-170	110-200	≈1,5	-
Металлические материалы						
Mg сплавы	1,7-2,0	41-45	20-250	80-280	5-13	Потенциально материал в качестве биоразлагаемых фиксаторов
Ti сплавы	4,4-4,5	110-117	170-1050	250-1800	10-25	Используются для изготовления штифтов, пластин, стрессов и других крепежных элементов
Сталь	7,9-8,1	190-205	200-700	500-1400	10-40	Материал для имплантатов длительного использования
Co-Cr сплавы	8,3-9,2	230-235	500-1500	900-1800	10-50	Одни из видов материалов для полной замены суставов
Неметаллические материалы						
PLA	–	3,0*	–	50-70	4-5	Изготовления биоразлагаемых винтов и фиксаторов
PLG	–	6,5*	–	–	15-20	Перспективен в качестве изготовления пористого каркаса

\* Модуль упругости при изгибе

Таким образом разработка биоразлагаемых медицинских имплантатов для ортопедического и сосудистого применения требует комплексного подхода, включающего выбор соответствующего состава, разработку геометрии имплантата с необходимым набором свойств, таких как механические, коррозионные, биосовместимость и подходящая технология производства.

## 1.5 Mg в качестве биорезорбируемого материала

Чистый магний не годится как конструкционный материал для имплантатов из-за недостаточных механических характеристик. Однако, его модуль упругости (41-45 ГПа) значительно ближе к показателям натуральной кости (3-20 ГПа), чем у железа (~211,4 ГПа) или цинка (~90 ГПа) [13; 53]. Основным методом повышения механических характеристик магния заключается в легировании [54]. Выбор легирующих элементов, пригодных для создания биорезорбируемых магниевых сплавов, строго ограничен их совместимостью с биологической средой [53]. Эти элементы помогают улучшать механические и физические свойства магниевых сплавов, влияя на микроструктуру, стойкость к коррозии и множество других аспектов [55]. Добавление редкоземельных металлов улучшает литейные свойства и предел прочности при сжатии, но прочность при температуре окружающей среды остается низкой [54; 56]. По выше описанным причинам биорезорбируемые каркасы на основе Mg были рассмотрены в клинических испытаниях [57–61].

## 1.6 Получение

Литье — это традиционная технология производства, которая используется для изготовления сплавов и композитов. Процесс заключается в добавлении армирующих элементов в жидкий металл при постоянном перемешивании смеси, которое обычно осуществляется механическим или индукционным способом. Жидкий расплав заливается в предварительно нагретую форму и затем остывает, и затвердевает. Метод литья является удобным способом получения армированных слитков Mg большого объема.

### 1.6.1 Традиционный метод

Литье известно, как распространенный подход к изготовлению костных имплантатов из Mg. Ключевыми преимуществами литья являются низкие издержки, удобный контроль состава сплава и простота обработки. Процесс включает в себя нагрев металлических компонентов до температуры плавления, заливку расплава в форму и естественное затвердевание. Поскольку магний подвержен окислению, требуется защитная атмосфера, например, аргон. Биомедицинские сплавы на основе магния в большинстве случаев производятся методом литья, что позволяет эффективно контролировать состав добавляемых элементов. Так, серебро и медь вводятся в матрицу магния для повышения антибактериальных свойств а добавление стронция способствует улучшению остеоинтеграции [62]. Для фиксации костей устройства должны иметь форму гвоздей или пластин, тогда как для костного каркаса необходима пористая структура. Учитывая это, литье не позволяет непосредственно изготовить чистую форму, однако оно является подходящим способом получения исходного материала для процессов формования, в ходе которых можно изготовить детали с благоприятной структурой и формой [63]. Для

получения почти плотной формы и сложных имплантатов типичным методом является литье металла под давлением. Почти плотная деталь была получена в работе Вулфа (Wolff) [64]. Был изготовлен сплав Mg-Ca методом литья металла под давлением.

### **1.6.2 Подход на основе порошковой металлургии**

В порошковой металлургии процесс заключается в прессовании исходного порошка в нужную форму. В ходе спекания частицы порошка претерпевают разнообразные химические и физические изменения, включая сварку посредством плавления, и слияния, а также диффузию и рекристаллизацию, способствуя уплотнению спекания [65; 66]. Армированное изделие с основой из магния можно сразу получить, используя этот метод. Пористый каркас также может быть изготовлен с использованием данного метода. Более того использование порообразующего агента позволяет получить размер пор значительно меньше, чем при литье. Но получение взаимосвязанной пористой структуры является сложной задачей в этом методе. Другим передовым методом порошковой металлургии для получения деградирующих композитов на основе Mg является искровое плазменное спекание [67–69]. Природой этого метода является самонагрев, который воздействует на внутреннюю часть порошка для спекания. Быстрая скорость нагрева и, следовательно, короткое время спекания приводит к уменьшению роста зерен.

## **1.7 Влияние легирующих элементов**

Одной из основных проблем магниевых сплавов является слишком высокая скорость коррозии, так как ни один легирующий элемент не способен повысить коррозионную стойкость высокочистого магния [40], поскольку по отношению к ним магниевая матрица выступает в качестве катода. Тем не менее, как уже было сказано выше, именно за счет легирования можно улучшить механические и функциональные свойства изделий. Кроме того продукты коррозии (резорбции) сплавов должны быть нетоксичными и легко поглощаться и растворяться окружающими тканями и выводиться из организма [32]. Исходя из этого все легирующие элементы можно классифицировать на три группы: токсичные элементы, аллергенные элементы и полезные макроэлементы, присутствующие в организме человека [70–72].

### **1.7.1 Роль Mg в организме человека**

Магний входит в группу из семи основных макроэлементов, необходимых для здорового функционирования человека. Для нормального взрослого организма его ежедневное потребление варьируется от 320 до 420 мг. В телах совершеннолетних людей со средним весом содержится 18-24 мг Mg, большая часть которого, а именно 52,9% находится в костях и зубах, а остальное распределено между мышцами (27%), мягкими тканями (19,3%), эритроцитами (0,5%), и

сывороткой крови (0,3%) [73]. Благодаря своей малой плотности, а именно  $1,738 \text{ г/см}^3$ , магний обладает отличным комплексом свойств: замечательное сочетание прочности и веса, усталостной и ударной прочности. Как уже отмечалось выше, по сравнению с другими металлическими материалами модуль упругости магния и его сплавов наиболее близок к модулю упругости костных тканей [6; 74]. Это существенное преимущество, т.к. несоответствие модулей упругости имплантата и кости может привести к тому, что имплантат будет нести большую часть нагрузки, тем самым экранируя напряжения в костной ткани [75]. Подобная биомедицинская несовместимость может привести к таким критическим клиническим проблемам, как раннее расшатывание имплантата, пагубное влияние на протекание процесса заживления, утолщение скелета и хроническое воспаление [76]. Имплантаты из магния не только механосовместимы с костями, но и, как было клинически доказано, стимулируют образование новой кости, когда они используются в качестве костных фиксаторов [77]. Широкому применению сплавов на основе Mg препятствует их высокая скорость деградации и, как следствие, потеря механической целостности в условиях высокого содержания хлоридов в организме. Более того, сопутствующее коррозионному процессу образование пузырьков водородного газа, особенно интенсивное в первые часы и дни после операции, может приводить к образованию болезненных вздутий вблизи установленного имплантата [32], что, безусловно, является проблемой, требующей решения.

#### *Цинк*

Легирование магния небольшим количеством цинка существенно повышает прочность благодаря эффекту твердорастворного упрочнения. Это также улучшает литейные характеристики. Однако, если содержание цинка превышает два массовых процента в сочетании с алюминием, происходит охрупчивание. [40; 78].

#### *Кальций*

Добавление кальция в сплав способствует дисперсионному упрочнению, улучшая измельчение зерна и укрепляя их границы. Этому способствует образованию в бинарных сплавах Mg-Ca фаза Лавеса  $\text{Mg}_2\text{Ca}$ . Большое количество Ca (>1 мас.%) может привести к проблемам во время литья, таким как горячий разрыв или прилипание.

#### *Литий*

Литий - единственный известный элемент в магниевых сплавах, способный изменять кристаллическую структуру решетки от гексагональная плотноупакованная (ГПУ) до объёмно-центрированной кубической (ОЦК) [79]. И хотя он и ухудшает прочность, но при этом повышает пластичность и формуемость магниевых сплавов.

### *Цирконий*

Цирконий является эффективным средством для измельчения зерна, что в соответствии с законом Холла-Петча способствует упрочнению (зернограничное упрочнение).

### *Олово*

Суточное потребление Sn колеблется в пределах 1-3 мг. Sn может стимулировать синтез белков и нуклеиновых кислот, которые имеют решающее значение для роста. Он также участвует в биологических реакциях, повышая стабильность внутренней среды организма. Олово нелегко окисляется и противостоит коррозии, поскольку защищено оксидной пленкой. Оно улучшает прочность на разрыв и коррозионную стойкость Mg. Растворимость Sn в Mg составляет около 14,5 весовых процентов. Хотя само олово нетоксично, большинство солей олова токсичны и могут быть канцерогенными. На самом деле, никакой специфической функции олова в организме человека не выявлено, но считается, что оно полезно для здоровья человека. Биологическая роль олова до сих пор неизвестна и не определена [80].

### *Редкоземельные элементы*

Редкоземельные элементы (РЗЭ) вводятся в магниевые сплавы обычно с помощью основных сплавов, таких как мишметалл (обычно 50% церия (Ce), 45% лантана (La), небольшое количество неодима (Nd) и празеодима (Pr)), Y-, Ce- или Nd-богатые упрочнители [40; 81–83]. Эти основные сплавы или упрочнители содержат один или два РЗЭ в большем количестве и почти любой другой РЗЭ в различных количествах. В целом, РЗЭ можно разделить на две группы: первая группа содержит элементы с большой твердой растворимостью в Mg, такие как Y, гадолиний (Gd), тербий (Tb), диспрозий (Dy), гольмий (Ho), эрбий (Er), тулий (Tm), иттербий (Yb) и лютеций (Lu), тогда как вторая группа показывает лишь ограниченную растворимость в Mg (Nd, La, Ce, Pr, самарий (Sm), европий (Eu)). [79]. Присутствие редкоземельных элементов в твердом растворе может приводить к улучшению механических свойств магния за счет твердофазного упрочнения. Более того, все редкоземельные элементы способны формировать сложные интерметаллические соединения с алюминием или магнием. Эти соединения служат преградами для движения дислокаций при высоких температурах, способствуя упрочнению за счет выделения фаз. РЗЭ с ограниченной растворимостью в виде интерметаллидных фаз на ранних стадиях затвердевания. Таким образом, РЗЭ могут задерживать границы зерен при повышенных температурах и вносить вклад в прочность в основном за счет выделения вторичных фаз. Этот механизм повышает температуру эксплуатации сплавов Mg в транспортной промышленности и улучшает сопротивление ползучести, а также коррозионную стойкость [84].

## 1.8 Коррозия

Классически в таблице электрохимических потенциалов указывают потенциалы для чистых металлов, а диаграммы Пурбе (рисунок 1.1) показывают механизм коррозии магния, однако коррозионное поведение многоэлементных сплавов на основе Mg все еще трудно предсказать. Основной причиной этого считается микрогальваническая коррозия в многоэлементных сплавах, которая в основном зависит от разности потенциалов между интерметаллическими фазами и матрицей [85]. Кроме того, потенциалы и типы фаз для новых сплавов обычно недоступны, что еще больше усложняет оценку коррозии.

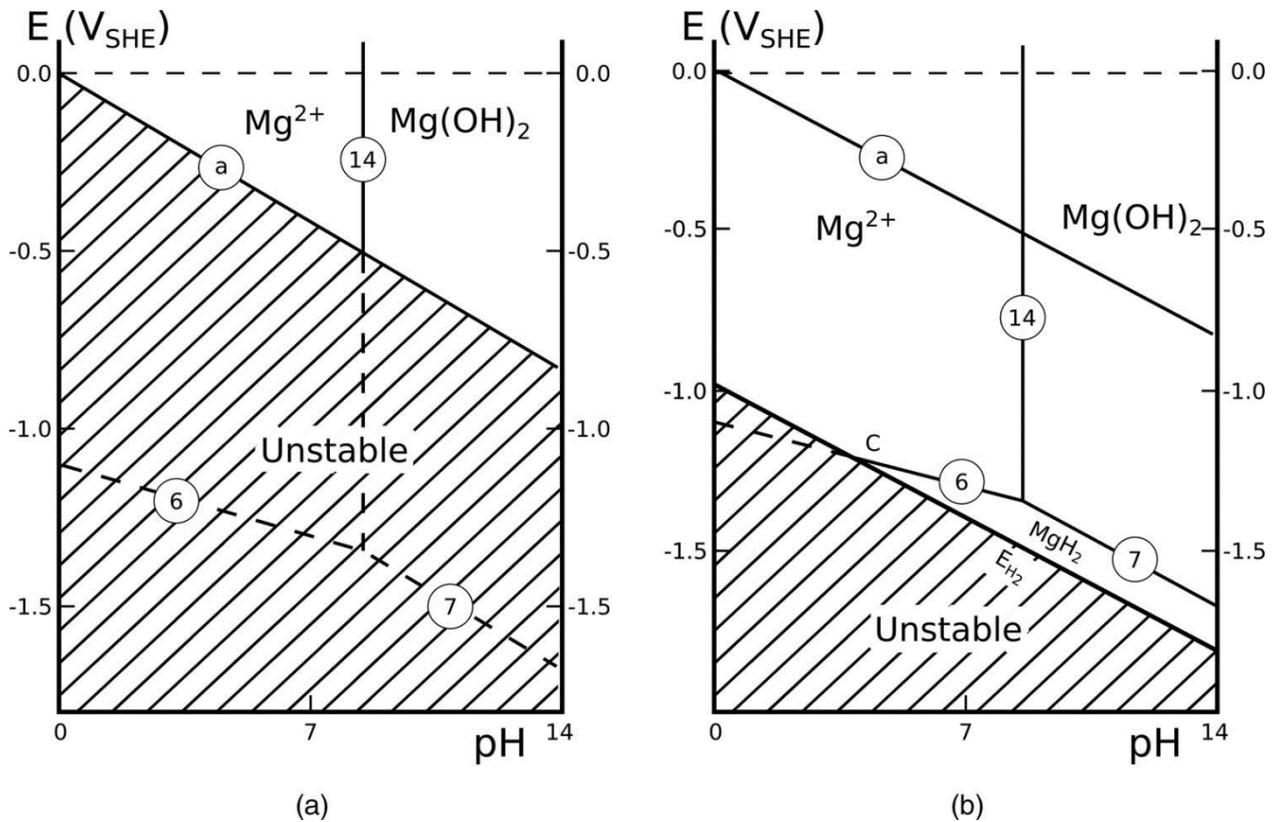


Рисунок 1.1 - Фазовая диаграмма потенциал-pH для системы Mg-H<sub>2</sub>O, показывающая области стабильности каждого вида в водных растворах (a) и при перепотенциале водорода 1 В, и (b) с учетом [Mg<sup>+2</sup>] = 1М и давления водорода = 1 атм.[86]. Линии показывают равновесие следующих реакций: а) 2H<sup>+</sup> + 2e<sup>-</sup> = H<sub>2</sub>, б) Mg<sup>+2</sup> + 2H<sup>+</sup> + 4e<sup>-</sup> = MgH<sub>2</sub>, в) Mg(OH)<sub>2</sub> + 2H<sup>+</sup> + 4e<sup>-</sup> = MgH<sub>2</sub> + 2OH<sup>-</sup>, г) Mg(OH)<sub>2</sub> = Mg<sup>+2</sup> + 2OH<sup>-</sup>.

Реакция коррозии магния в водной среде является:



Гидроксид магния формируется при определённых условиях, сопровождаясь выделением водорода [88]. В водной среде он способен выполнять роль защитной антикоррозийной плёнки. Однако при превышении концентрации хлорида свыше 30 ммоль/л гидроксид магния утрачивает эти свойства, превращаясь в легко растворимый хлорид магния [87]. Газообразный водород представляет собой серьёзную проблему при использовании сплавов на основе Mg для ортопедических целей, поскольку кость плохо васкуляризируется и транспортирует избыточный газообразный водород, что приводит к образованию потенциально опасных газовых карманов [88].

Хотя последние исследования показали, что водородный газ может быстро обмениваться через кожу и/или накапливаться в жировой ткани, и поэтому водородный газ рядом с имплантатом может не вызывать серьёзного беспокойства, очевидно, что лучший способ борьбы с этим негативным явлением – это повысить коррозионную стойкость сплава.

Одним из способов улучшения коррозионной стойкости является деформационное упрочнение. В исследовании [89] изучали скорость коррозии образцов AZ31, подвергнутых литью, прокатке и равноканальному угловому прессованию (РКУП), в растворе Хэнкса. Результаты показали, что во всех случаях коррозия со временем стабильно уменьшалась. Особенно заметным было снижение скорости коррозии у прокатанных образцов AZ31 по сравнению с литым вариантом. Однако, AZ31 после РКУП, который имел гораздо более мелкий размер зерна, чем AZ31, не привел к дальнейшему снижению скорости коррозии по сравнению с AZ31. Причина этого явления до сих пор не ясна. Предыдущие исследования показали, что сплав с уменьшенным размером зерна после экструзии также демонстрирует гораздо более низкую скорость коррозии, чем тот же сплав в литом состоянии; в качестве примера можно привести сплавы Mg-Nd-Zn-Zr [90], Mg-Ca [91], ZK60 [92] и др. Считается, что улучшение коррозионной стойкости связано с высокой плотностью границ зерен, плотностью дислокаций и перераспределением второй фазы, но фундаментальный принцип не совсем понятен. В другой работе [93] сообщили, что связь между размером зерна и скоростью коррозии существует и похожа на классическую связь Холла-Петча. Изложенная гипотеза, оперирующая лишь размерами зерен и темпами коррозии, не способна объяснить, почему статическая коррозия на воздухе экструдированных образцов следует последовательности WE43 < AZ80 < AZ61 < AZ31 < ZM21 < ZK60, тогда как гидродинамическая коррозия с участием воздушных пузырьков в растворе, моделируемой биологическую жидкость, демонстрирует иной порядок: WE43 < AZ31 < AZ61 < ZM21 < AZ80 < ZK60 [94]. Интересно отметить, что порядок скорости коррозии сплавов на основе Mg может меняться в зависимости от истории обработки и времени коррозии. Например, в литом состоянии скорость коррозии находится в порядке AZ91D < AZ61 < AZ31 < чистый Mg после 1 дня погружения в модифицированную моделируемую биологическую

жидкость (м-МБЖ). После 24 дней погружения порядок меняется на AZ91D < чистый Mg < AZ61 < AZ31 [95]. Эти результаты согласуются с порядком экструдированных сплавов AZ31, AZ61, AZ80 (относящихся к AZ91), приведенным в статье [94], но отличаются от порядка прокатки сплавов на основе Mg (ZK60 < AM60 < AZ31 < AZ91), испытанных в 1 моль/л растворе хлорида натрия [96].

Легирующие элементы оказывают непосредственное влияние на коррозионную стойкость сплавов на основе Mg. Было доказано, что Al [95], Zn [97; 98], Mn [88], Ca [97], Zr [99], Sr и Sn [100], а также большинство РЗЭ, включая Nd [101], Gd [102] и др. улучшают коррозионную стойкость. Следует отметить, что большинство элементов имеют критический предел повышения коррозионной стойкости в пределах их растворимости в магнии. За пределами критического предела дальнейшее добавление приводит к ухудшению коррозионной стойкости [91; 98; 102]. Термическая обработка, включая закалку твердого раствора без полиморфного превращения [13] и старение [101; 103], может значительно улучшить коррозионную стойкость благодаря созданию однофазной микроструктуры или структуры с мелкими выделившимися избыточными фазами. Модификация поверхности может быть эффективной стратегией для улучшения коррозионной стойкости [104], [79], [105]. Однако, как только покрытие разрушается, проблема чрезмерной коррозии остается [89].

## 1.9 Коррозионная усталость

Коррозионная усталость, которая представляет собой разрушение материала под одновременным воздействием циклических нагрузок (растяжение, сжатие или изгиб) и коррозионного воздействия, в основном ответственна за механические разрушения металлических имплантатов [106]. В целом, пределы коррозионной усталости сплавов на основе Mg становятся меньше по сравнению с пределами усталости на воздухе [107–109]. Часто сообщается, что зарождение усталостных трещин происходит в местах концентрации напряжений, производственных дефектов, дефектов литья, границ зерен и включений в металлических имплантатах [106; 108]. В работе Гу (Gu) [107] исследовали нормальную усталость и коррозионную усталость в МБЖ литого AZ91D и экструдированного сплава WE43. Исследования показали, что предел коррозионной усталости литого сплава AZ91D равен 20 МПа при  $10^6$  циклах в МБЖ при температуре 37 °С, в сравнении с 50 МПа при  $10^7$  циклах в воздушной среде. Кроме того, для экструзионного сплава WE43 предел коррозионной усталости составил 40 МПа при  $10^7$  циклах при 37 °С в той же среде, по сравнению со 110 МПа при аналогичном числе циклов в воздухе. Трещины от коррозионной усталости возникали из-за коррозионных ям, тогда как в воздушных условиях они появлялись из микропор. Хотя результаты, полученные на этих двух коммерческих сплавах AZ91D и WE43, проложили путь к базовому пониманию поведения

коррозионной усталости, все еще существует необходимость в более глубоких исследованиях этого поведения на биомедицинских сплавах на основе Mg.

### 1.10 Цитотоксичность

Испытание на цитотоксичность служит ключевым показателем, используемым для быстрого скрининга биосовместимости сплавов. Теоретически ни один металл не имеет неограниченного поступления в организм человека. Многие легирующие элементы могут вызывать токсические реакции, выходящие за пределы допустимого [74; 110].

На биосовместимость разработанных сплавов влияет количество высвобождаемых химических элементов, которое связано со скоростью коррозии сплава в среде применения. Известно, что магний является биосовместимым в организме человека, в то время как уровень магния в сыворотке крови, превышающий 1,05 ммоль/л, может привести к мышечному параличу, гипотонии и нарушению дыхания. Также известно, что остановка сердца может произойти при сильно повышенном уровне в сыворотке крови 6-7 ммоль/л [74]. Недавно было обнаружено, что церий, празеодим и иттрий вызывают тяжелую гепатотоксичность [111], и по мере развития методов тестирования может быть выявлено большее количество токсичных элементов. Можно отметить, что сплавы, содержащие Ce, Pr или Y также могут быть безопасными, если их высвобождение из сплава находится в пределах допустимого предела.

Пределы токсичности элементов, имеющих отношение к сплавам на основе Mg, перечислены в таблице 1.3 [110].

Таблица 1.3 - Пределы токсичности для элементов, имеющих отношение к сплавам на основе Mg [110]

Элемент	Максимальная допустимая доза (мг)	Элемент	Максимальная допустимая доза (мг)
Al	14	Nd*	4.2
Be	0.01	Ni	0.6
Ca	1400	Pr*	4.2
Ce*	4.2	RE*	4.2
Cu	6	Sn	3.5
Fe	40	Sr	5
La*	4.2	Ti	0.8
Zn	15	Y*	0.016
Mg	400		

\*общее количество этих редкоземельных элементов (Ce, La, Nd, Pr, Y) вместе взятых не должно превышать значения 4,2 мг/день

Очевидно, что Ca имеет самую высокую максимально допустимую суточную дозу, за ним следует магний, в то время как Be имеет самую низкую максимальную дозу в этой таблице.

Коронарный стент на основе Mg весит около 10 мг, а концентрация PЗЭ может составлять 5-10%. Поэтому, суточное количество высвобождаемых ионов металлов составляет 5,6-11,1 мкг при условии линейной деградации в течение трех месяцев [112], что намного ниже пределов токсичности PЗЭ в Mg.

В статье [113] оценивалась *in vitro* цитотоксичность элементов Y, Nd, Dy, Pr, Gd, La, Ce, Eu, Li и Zr. Было выявлено, что цитотоксичность значимо варьируется в зависимости от использованных клеток и, вероятно, связана с ионными радиусами. La и Ce продемонстрировали наибольшую цитотоксичность среди всех исследованных элементов. В работе Яблонска (Jablonska) [114] оценили пять обычно легированных элементов в магнии, а именно Zn, Mn, Y, Gd, Nd.

В соответствии со стандартом ISO 10993-5:2009 цитотоксичным считается снижение жизнеспособности на 30%. Яблонска (Jablonska) и др. [114] обнаружили, что только Zn (концентрация  $200 \text{ мкмоль}^{-1}$ ) и Mn (обе концентрации 80 и  $200 \text{ мкмоль}^{-1}$ ) проявляли цитотоксическое действие в среде DMEM с 5% эмбриональной бычьей сывороткой (ЭБС) в течение 24 ч. Только магний проявил нецитотоксическую реакцию в HEPES-буфере через 1 ч. Y был признан наиболее токсичным из трех протестированных элементов PЗЭ. В работе Дринда (Drynda) [112] оценили цитосовместимость Ce, Nd, Y и Yb в форме трехвалентных хлоридов в отношении метаболической активности гладкомышечных клеток сосудов человека (ГКС). Результаты показали, что эти 4 элемента не приводили к значительным изменениям метаболической активности в широком диапазоне концентраций (ниже  $10 \text{ мкг мл}^{-1}$ ), однако при более высокой концентрации наблюдалось снижение [112]. Обобщенные данные о жизнеспособности клеток нескольких клеточных линий, культивированных в экстрактах сплавов на основе Mg (чистый Mg, Mg-(1, 3) Ca, Mg-(1,6) Zn, Mg-1Zn-Mn, Mg-(1,2,3)Zn-1Ca, Mg-1Si, Mg-(1,2,3,4) Sr) показали, что чистый Mg и сплавы Mg-3Ca и Mg-(3,4)Sr обладают цитотоксическим действием на клетки L929 и MG63, соответственно, согласно ISO 10993-5 [70; 111]. Магний и кальций являются хорошо известными биосовместимыми элементами и имеют самую высокую допустимую суточную дозу. Помимо различных способностей клеточных линий к переносимости, причина таких результатов может быть связана со скоростью коррозии. Коррозия сплавов на основе Mg приводит к изменению значения pH и концентрации ионов, что негативно сказывается на жизнеспособности клеток. Скорость коррозии оказывает значительное влияние на жизнеспособность клеток, а также на прикрепление и распространение клеток [13].

## **1.11 Последние тенденции в двойных, тройных, четвертных системах сплавов Mg и методах деформационной обработки**

### **1.11.1 Двойная система сплавов Mg**

Были исследованы бинарные сплавы Mg, такие как Mg-Ca [91], Mg-Zn [115] Mg-Sr [62] и др. Было замечено, что предел текучести был менее 150 МПа, а скорость деградации превышала 2 мм/год. Эти бинарные сплавы Mg были исследованы в первую очередь для определения наиболее благоприятного состава при разработке многоэлементных сплавов и композитов на основе Mg с превосходными характеристиками для применения в ортопедических имплантатах. Сплавы Mg-Ca широко исследовались с различным составом от 1% до 20% для биомедицинского применения. Высокие концентрации кальция (5%, 10% и 20%) в магнии проявили повышенную хрупкость. Низкие содержания Ca (1%, 2% и 3% по массе) могут быть подходящими для создания сплавов Mg-Ca в ортопедических имплантатах. Mg-1Ca сплав продемонстрировал отличную биосовместимость, стойкость к коррозии и прочность [91]. Биокоррозионные характеристики сплавов Mg-Ca исследовались при содержании Ca от 0,4% до 28% в различных коррозионных средах [116]. В сплаве Mg-0,8Ca наблюдалось меньшее выделение водорода [117]. Более мелкий размер зерна наблюдался в прокатанном сплаве Mg-1Ca из-за непрерывной динамической рекристаллизации. Процесс прокатки препятствует образованию вторичных фаз Mg<sub>2</sub>Ca и дислокаций по границам зерен [118].

Увеличение модуля упругости, предела прочности на сжатие, твердости и снижение пластичности, коррозионной устойчивости, биосовместимости в литых сплавах Mg-xCa происходит с ростом содержания кальция ( $x = 0,5, 1,0, 1,5, 2,9, 5,0, 10,0, 20,0$  мас. %). Mg-1Ca характеризуется отличной биосовместимостью, медленной коррозией, а также заметным приростом прочности, пластичности и модуля упругости [119]. Mg-0,6Ca продемонстрировал уменьшение размера зерен, высокую прочность на изгиб и модуль упругости, соотносимые с костной тканью человека. Он отличается значительной прочностью на излом и сниженной скоростью коррозии [120].

### **1.11.2 Тройная система сплавов Mg**

Сплавы Mg-5Ca и Mg-5Ca-1Zn были исследованы для изучения влияния микролегирования и горячей экструзии на их механические свойства и коррозионную стойкость. Экструдированный Mg-5Ca-1Zn показал более высокую прочность на сжатие 385 МПа и отсутствие значительной деградации структуры даже после погружения в моделируемую жидкость организма на 30 дней [121]. Был проведен анализ коррозионных свойств литого и экструдированного Mg-5Ca-xZn ( $x = 0,5, 1,0, 1,5, 3,0$ ) масс. Увеличение содержания Zn более чем на 1 мас. % вызвало значительное снижение выделения водорода с уменьшением размера зерна ~10 мкм, а наилучшая коррозионная стойкость достигается при 1,5-3,0 мас. % Zn. Анализ дифракции рентгеновских

лучей (ДРЛ – XRD) и карт дисперсионной рентгеновской спектроскопии по длине волны (ДРСДВ - WDS) показал, что белая контрастная фаза интерметаллического соединения  $Mg_6Ca_2Zn_3$  блокирует коррозию, а фаза  $Mg_2Ca$  с растворенным  $Zn$  не вызывает коррозии [122]. Сплав  $Mg-0,3Sr-0,3Ca$  показал хорошую коррозионную стойкость при скорости выделения водорода  $0,01$  мл/см<sup>2</sup>/ч в МБЖ и продемонстрировал самые высокие свойства при растяжении и изгибе, а также более высокую пластичность [123]. Коррозионные свойства  $Mg-1Zn-xCa$  ( $x = 0,2, 0,5, 0,8, 1,0$  мас. %), приготовленного по технологии зонной кристаллизации в трех различных средах растворов  $NaCl$  ( $0,9$  мас. %,  $3,5$  мас. %) и МБЖ были проанализированы соответственно при температуре окружающей среды. Сплавы  $Mg-1Zn-0,5Ca$ , полученные методом обратной экструзии, проявили наибольшие антикоррозионные свойства как в  $0,9$  мас. %  $NaCl$ , так и в МБЖ. Добавление  $1$  мас. %  $Ca$  значительно способствовало динамической рекристаллизации, что привело к измельчению зерна сплава  $Mg$  [124]. Исследовалась твердость и коррозионное поведение литого  $Mg-xCa$  ( $x = 0,5$  мас. %,  $1,25$  мас. %) и  $Mg-xCa-xZn$  ( $x = 0,5, 1,5$  мас. %)  $Ca$ . При добавлении  $Ca$  и  $Zn$  наблюдалось уменьшение размера зерна. Добавление цинка способствовало формированию фазы  $Ca_2Mg_6Zn_3$  в сплавах  $Mg-1Ca-Zn$  по границам зерен, что заметно повысило устойчивость к коррозии. Увеличение твердости связано с добавлением кальция благодаря эффекту твердого раствора, образованию осадков  $Mg_2Ca$  и уменьшению размеров зерен  $\alpha-Mg$ . Введение цинка дополнительно уве твердость за счет сокращения размеров зерен и осаждения частиц  $Ca_2Mg_6Zn_3$  внутри зерен  $\alpha-Mg$  [125]. Было исследовано влияние  $Ca$  на микроструктуру, механические, коррозионные свойства, а также биосовместимость литых сплавов  $Mg-5Zn-xCa$  ( $x = 1, 2, 3$  мас. %). Уточнение размера зерна наблюдалось при добавлении  $Ca$  от  $1$  до  $3$  весовых %. Предел текучести повышался при добавлении  $Ca$  ( $1, 2$  мас. %) за счет распределения тройной  $Ca_2Mg_6Zn_3$  и бинарной  $Mg_2Ca$  фаз по границам зерен. Увеличение объема фаз  $Ca_2Mg_6Zn_3$  и  $Mg_2Ca$  в матрице наблюдалось с увеличением содержания  $Ca$ , что привело к образованию большего количества анодно-катодных участков и, как следствие, к высокой скорости коррозии. Скорость гемолиза  $Mg-5Zn-1Ca$  в среде крови наблюдалась как  $4,07\%$ , что ниже  $5\%$  не вызывало токсичности для клеток и не оказывало разрушительного действия на эритроциты [126]. Было проанализировано влияние вторичных фаз и размера зерна на скорость деградации литого  $Mg-3Zn-0,3Ca$  после обработки раствором в течение  $24$  ч и  $48$  ч при температуре от  $310$  °C до  $450$  °C. Более высокая скорость коррозии наблюдалась в образце, подвергнутом термообработке при более высокой температуре, из-за увеличения размера зерна и уменьшения объемной доли вторичных фаз. Сбалансированный размер зерна и объемная доля вторичных фаз снизили скорость коррозии, что наблюдалось в сплаве, обработанном при  $420$  °C в течение  $24$  ч [127]. Поведение деградации литых тройных сплавов  $Mg-xCa$  ( $x = 0,6, 1,6$  мас. %)- $xZn$  ( $x = 0,8, 1,8$  мас. %) было изучено на основе поляризационных и иммерсионных испытаний. Размер зерна

уменьшился при добавлении 0,8 мас. %Zn в сплав Mg-0,6Ca по сравнению с другими составами сплава. Вторичные фазы, такие как Mg<sub>2</sub>Ca и Mg<sub>6</sub>Ca<sub>2</sub>Zn<sub>3</sub>, образуются на границах зерен и в междендритных областях, которые кажутся более непрерывными. Уменьшенная скорость коррозии наблюдается в сплаве Mg-0,6Ca-xZn (где x = 0,8, 1,8 мас.%) благодаря сниженной объемной доле вторичных фаз и уменьшению разности потенциалов за счет увеличения содержания Zn в твердом растворе Mg-0,6Ca-1,8Zn [128]. Коррозионная стойкость выше у сплава Mg-3Zn-0,8Ca, обработанного ультразвуковыми технологиями, по сравнению с тем, который подвергался механической вибрации и литью, что объясняется более мелкой зернистостью и повышенной концентрацией оксидов [129]. Были проанализированы механические и биодegradационные свойства сплава Mg-1Zn-xSr (x = 0,2, 0,5, 0,8, 1,0 мас. %), полученного зонной кристаллизацией и обратной экструзией. Твердость, прочность на растяжение и сжатие существенно возрастают с увеличением содержания Sr и уменьшением размеров зерен. В связи с низкой растворимостью в Mg формируется большее количество вторичных фаз, что ускоряет коррозию при повышении содержания Sr в сплавах Mg-1Zn [130]. Изучено воздействие содержания цинка на микроструктуру, механические и коррозионные свойства сплава Mg-Zn-Mn. Уменьшение размера зерна с 12 до 4 мкм и улучшение механических характеристик происходят при увеличении концентрации цинка с 0 до 3 мас. процентов. Лучшие антикоррозионные качества наблюдаются при 1 мас. % цинка, тогда как дальнейшее повышение содержания цинка снижает их. В ходе *in vivo*-исследования установлено, что через 18 недель около 54% литого Mg-Mn-Zn (Mg-1,2Mn-1,0Zn) имплантата разрушилось, но распад магния не вызывал повышения уровня магния в крови и не приводил к патологиям почек через 15 недель после установки имплантата. Больше явлений деградации имплантата (Mg-1.0Zn-0.8Mn в экструдированном виде) наблюдалось в костномозговом канале, чем в кортикальной кости. Сплавы Mg-Sr и Mg-Zn-Sr обрабатывались в растворе при 450 °C и 360 °C в течение 18 часов и закаливались в воде.

Повышение концентрации цинка (от 2 до 6 масс. %) в сплаве Mg-0,5Sr, а также увеличение содержания стронция (0,5, 1,0, 1,5 масс. %) в магнии приводит к улучшению механической прочности и уменьшению размера зерен. Повышенное содержание Zn (6 мас. %) демонстрирует более высокую скорость коррозии вследствие наличия интерметаллических фаз на границах зерен. В то же время, Mg-0,5Sr характеризуется меньшей степенью деградации. [131]. Была проанализирована деградация и механическая целостность кальций содержащего сплава AZ91. Развитие фазы Al<sub>2</sub>Ca и последующее уменьшение Mg<sub>17</sub>Al<sub>12</sub> было замечено при добавлении Ca в сплав AZ91 Mg.

Увеличение общей и коррозионной стойкости было замечено в сплаве AZ91 благодаря добавлению Ca. Снижение предела прочности при растяжении на 15% и снижение удлинения до

разрушения на 20% наблюдалось при испытании на медленную скорость деформации в модифицированном МБЖ магниевом сплаве, содержащем кальций. Обработка старением проводилась на сплаве Mg-Zn-Ca для различных временных условий. Старение в течение 2 ч показало улучшение коррозионной стойкости, а 2-5 ч - улучшение твердости, прочности и предела текучести [132].

### 1.11.3 Система четвертных сплавов Mg

Измельчение зерен произошло в результате добавления Mn и Zn в бинарные сплавы Mg-Ca. Сплав Mg-0,5Ca-0,25Zn-0,25Mn продемонстрировал самую низкую скорость выделения водорода -  $0,262 \text{ см}^3/\text{см}^2/\text{день}$ . Самая низкая коррозионная стойкость сплава Mg-1Ca-0,5Zn-0,5Mn наблюдалась из-за более высокого содержания Ca и более низкого содержания Zn, стабилизирующего интерметаллическую фазу MgCa<sub>2</sub>. В исследовании [133] представлены данные о влиянии размера зерна и твердости сплавов на основе Mg-Ca.

Проанализирована биокоррозия и механические свойства сплавов Mg-2Ca-0,5Mn-xZn с содержанием Zn на уровне 2, 4 и 7 мас. %. Обнаружено, что повышение содержания Zn до 4 мас. % ведет к увеличению предела прочности при растяжении до 189,2 МПа и удлинения до 8,71% в четвертичных сплавах Mg-Ca-Mn-Zn. Уточнение зерен, прочность раствора и эффект упрочнения второй фазы сыграли важную роль в улучшении свойств при растяжении. Добавление Zn (4 мас. %) в четвертичный сплав Mg привело к осаждению Mg<sub>2</sub>Ca, Mg<sub>12</sub>Zn<sub>13</sub> и Ca<sub>2</sub>Mg<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub> в матрице Mg, что препятствует росту зерна, и показало значительное улучшение твердости (69,7 HV). Тем не менее, при увеличении содержания цинка до 7 масс. % произошло ухудшение свойств при растяжении, но твердость возросла до 82,2 HV. Коррозионные испытания в растворе Кокубо показали улучшение коррозионного потенциала благодаря добавлению марганца и цинка, что уменьшило скорость разрушения бинарного сплава Mg-Ca. В сплавах четверных систем наблюдалось меньше ямок, чем в Mg-Ca [134], вследствие формирования эвтектической фазы (Mg + Mg<sub>2</sub>Ca + Ca<sub>2</sub>Mg<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub>).

Механические и биокоррозионные свойства литого Mg-xZn (x = 1,8, 2,0, 1,5 мас. %)-xMn (x = 1,1, 1,2, 1,1 мас. %)-xCa (x = 0,3, 0,5, 1,0 мас. %). Фазы Ca<sub>2</sub>Mg<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub> преимущественно локализованы вдоль границ зерен и частично встречаются в межцентровых зонах внутри зерен. При содержании кальция в 0,3 и 0,5 мас. % было зафиксировано уменьшение размера зерен, а также повышение предела текучести, прочности при растяжении, удлинения и устойчивости к коррозии. Однако, при дальнейшем возрастании уровня Ca, эти показатели уменьшались [134].

### 1.11.4 Деформационное упрочнение

Альтернативным способом формирования деталей нужной конфигурации выступает деформирование, предполагающее применение механического воздействия для преобразования массивного металла в желаемую форму. Эта методика базируется на двух подходах: обработка

при низких и высоких температурах в зависимости от температуры рекристаллизации. В создании ортопедических имплантатов из магния применяют методы деформации такие, как прокатка, экструзия и ковка. Последние две техники обычно используют для получения плоских профилей. В исследовании Као (Сао) [135] изучалась горячая прокатка бинарного магниевое сплава. Установлено, что она улучшает микроструктуру, делая зерна мелкими и снижая содержание второй фазы. Сплав Mg-Zn-Zr-Gd, разработанный Яо (Yao) [136], удовлетворяет антикоррозионным и механическим требованиям костных имплантатов.

Метод упрочнения Mg основан на дизайне структуры, например, измельчение зерна, модификация поверхности, а также с помощью других видов упрочнения. Обработка Mg при температуре окружающей среды затруднена из-за его недостаточной пластичности. Это связано с системами скольжения из-за его гексагональной плотноупакованной решетки (ГПУ). Для повышения механических свойств и пластичности магния и его сплавов используются методы интенсивной пластической деформации (ИПД). Включают техники, такие как равноканальное угловое прессование (РКУП), кручение под высоким давлением (КВД), экструзия и другие. Характерные микроструктуры чистого магния и разных его сплавов формируются при различных параметрах обработки [137–141].

Чистый магний состоит из  $\alpha$ -фазы (Mg). В литом виде он имеет крупные равноосные зерна, которые уменьшаются при вторичной деформации, например, при равноканальном прессовании, экструзии, прокатке и других методах. Измельчение зерен является ключевым способом упрочнения чистого магния. Механические свойства магния зависят главным образом от его микроструктуры, особенно от размера зерен. Для получения мелкозернистой и равнозернистой структуры применяют различные техники, такие как экструзия, интенсивная пластическая деформация (ИПД) и порошковая металлургия [142–146]. Исследовано, как размер зерна влияет на коррозионное поведение магниевое сплава AZ31, обработанного равноканальным угловым прессованием в четыре этапа. Очевидное измельчение зерен проявилось на третьем и четвертом этапах обработки. Выявлено, что уменьшенный угол контакта с значительной поверхностной энергией улучшает смачиваемость сплава AZ31, что способствует прочному соединению с тканями. Более высокая скорость минерализации наблюдалась в образцах РКУП с третьим и четвертым проходами, что способствовало снижению деградации магниевое сплава AZ31 [147]. Твердость, прочность и пластичность, вязкость литого и после старения сплава Mg-3Zn значительно улучшались при увеличении числа циклов прокатки. Измельчение зерен было замечено после большего количества циклов прокатки. Выделение слоя апатита, относящегося к очагам активного зарождения, происходило на границах зерен прокатанных образцов, что облегчает защиту от коррозии [148]. Однородная микроструктура с более мелкими зернами наблюдалась в сплаве Mg-6Zn-1Y-0,6Ce-0,6Zr [149], изготовленном методом возвратно-

поступательной экструзии (ВПЭ). Увеличение количества проходов экструзии выявило уменьшение размера зерен до  $\sim 1,2$  мкм и более высокий предел текучести около 332 МПа при высокой пластичности. Ленты из сплава Mg-3Ca [139] были изготовлены методом спиннингования из расплава при различных скоростях вращения со скоростями 15, 30 и 45 м/с. Соотношение площади поверхности вторичной фазы  $Mg_2Ca$  в матрице Mg улучшило микроструктурные и электрохимические свойства. С увеличением скорости вращения наблюдалось истончение лент Mg-Ca. Они обладают хорошей цитосовместимостью по сравнению с литым сплавом Mg-3Ca. При затвердевании сплавов Mg-Zn-Ca [141] были применены различные методы охлаждения, такие как охлаждение с теплоизоляцией, воздействие воздуха и жидкого азота соответственно. Измельчение зерна наблюдалось при более высоких скоростях охлаждения. Размер зерен был уменьшен со 100 до 3 мкм. Сверхнасыщение и однородное распределение легирующих элементов повысили коррозионную стойкость. Mg-2Zn-0,24Ca был получен методом кручения под высоким давлением (КВД) [140]. Выделение частиц вторичной фазы чаще происходит внутри зерен, чем на их границах. Было выявлено уменьшение размеров зерен с 100 мкм до 1,2 мкм. Равномерное коррозионное поведение проявлялось в сплаве КВД при погружении в искусственную биологическую жидкость. Измельчение зерен в сплаве AZ31 проводилось с использованием равноканального углового прессования (РКУП) с обратным давлением или без него [150]. После четырёх циклов РКУП с противодавлением 125 МПа отмечалось уменьшение размеров зерен с 8,5 мкм до 1,78 мкм, а также повышение прочности и устойчивости к коррозии.

### 1.12 Трещиностойкость

Кости для несущих нагрузку имплантатов должны выдерживать высокие нагрузки и быть способными противостоять разрушению за счет поглощения значительной энергии деформации. Бедренная кость испытывает максимальные напряжения 11,38 МПа, 10,37 МПа и 10,29 МПа при нагрузке в 860 Н (87 кг) соответственно во время медленной ходьбы, стоя и сидя [151] Это говорит о том, что даже при умеренных движениях и позах на кость воздействуют значительные напряжения. Предел текучести чистого магния при сжатии составляет 65-100 МПа, что почти вдвое меньше аналогичного показателя натуральной кости. В то же время, вязкость разрушения ( $K_{IC}$ ) сплавов Mg составляет  $15-40 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$  против  $3-6 \text{ МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$  для натуральной кости, а также выше, чем у керамических биоматериалов, таких как гидроксипатит [74]. Образец чистого магния (99,94%) с наименьшим зерном размером 1,0 мкм, подвергнутый экструзии при минимальной температуре 90°C, продемонстрировал улучшенные механические свойства:  $K_{IC}$  17,8  $\text{МПа} \cdot \text{м}^{1/2}$ , предел текучести — 161 МПа, предел прочности — 210 МПа, а относительное удлинение — 16,6%. Считается, что увеличение  $K_{IC}$  связано с расширением пластической зоны, вызванным деформационным упрочнением вследствие уменьшения размера зерна.

Деформационное упрочнение  $K_{1C}$  определяется пределом текучести, деформационным упрочнением и относительным удлинением [152]. Ударная вязкость экструдированного сплава Mg-3Al-Zn (AZ31B) была систематически исследована с акцентом на влияние размера зерна в работе Лиао (Liao) [153]. Было обнаружено, что ударная вязкость значительно увеличивается при уменьшении среднего размера зерна до менее 3 мкм без существенного влияния на процент удлинения. Это объясняется повышением динамической прочности (из-за эффекта размера зерна) и способности к динамической пластической деформации (из-за подавления двойникования).

Добавление сурьмы (Sb) или кальция (Ca) в литой сплав Mg-Al-Zn-Si способствовало уменьшению размера зерен и улучшению параметров вязкости разрушения, прочности и удлинения [154]. Аналогично, вязкость разрушения ( $K_{1C}$ ) сплава AZ31 Mg была улучшена с повышением пластичности путем равноканального углового прессования (РКУП), что привело к более мелкому размеру зерна и изменению распределения основной текстуры [155]. С другой стороны, упрочнение путем выделения вторичных фаз в Mg-Ca-Zn увеличило  $K_{1C}$  до 28,3 МПа м<sup>1/2</sup> и удлинение до 15,8% [156]. Было сделано заключение, что зарождение пустот происходит из мест расположения крупных частиц второй фазы в матрице и отвечает за пластичность. Более того, мелкие, более равномерно распределенные частицы способствовали повышению прочности за счет ограничения движения дислокаций. Об увеличении  $K_{1C}$  за счет упрочнения твердым раствором сообщалось в бинарных сплавах Mg-Zn [157]. О наличии когерентной границы раздела между квазикристаллической фазой и матрицей сплава Mg-Zn-Y, вызывающей увеличение  $K_{1C}$ , сообщили Сомекава (Somekawa) и др. [158]. Когерентная граница раздела относится к хорошему совпадению решеток двух кристаллов или части кристалла, и обе решетки непрерывны через границу раздела [159]. Высокое значение  $K_{1C}$  в прокатанном сплаве AZ31 Mg было зарегистрировано из-за двойников растяжения, которое не только значительно усилило пластическую диссипацию в исходном материале, но и привело к упрочнению за счет взаимодействия двойников с двойниками, двойников со скольжением, механизма Холла-Петча и переориентации [160]. Испытания  $K_{1C}$  в экструдированном сплаве ZK60 Mg проводились для анализа влияния формы преципитатов. Установлено, что сферические преципитаты повышают вязкость разрушения, способствуя удержанию и формированию дислокационной сети вокруг них. В отличие от них, фазы стержневой формы чаще разрезаются дислокациями [161]. Соответственно, совершенствование  $K_{1C}$  сплавов Mg можно достичь через уменьшение размеров зерен, изменение текстуры микроструктуры, упрочнение твердого раствора и регулирование формы и морфологии фаз.

### 1.13 Коммерческое применение имплантатов на основе Mg

К настоящему времени клинические испытания были проведены в Германии [162], Южной Корее [163], и Китае [164]. Германия стала первой страной, внедрившей винты из сплава Mg-Y-Re-Zr (Magnezix® от Syntellix AG) в хирургии по коррекции вальгусной деформации большого пальца стопы (hallux valgus). Через шесть месяцев после операции группы, получавшие лечение с использованием Mg и Ti, показали схожие результаты в оценке боли и подвижности первого плюснефалангового сустава. Это наблюдалось с применением визуальной аналоговой шкалы клинической оценки Американского ортопедического общества стопы и лодыжки для hallux [162]. Это клиническое испытание позволило одобрить винт Mg-Y-Re-Zr с маркировкой Communaute Europeenne (CE) в 2013 году. На сегодняшний день клиническое применение винтов серии Magnezix® распространено более чем в 50 странах/регионах.

В США в 2020 г. «Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств» (FDA) присвоило имплантам Magnezix® статус «прорывное устройство», значит, что эти импланты "обладают способностью улучшать лечение или диагностику заболеваний, угрожающих жизни или вызывающих необратимые состояния". Более того, они либо "представляют собой революционную технологию", "имеют значительные преимущества по сравнению с уже утвержденными или разрешенными альтернативами", либо их "доступность наилучшим образом соответствует интересам пациентов".

На начало 2021 г. в Китае импланты Magnezix® прошли сертификацию инновационных продуктов.

В 2021 г в России импланты Magnezix®, а именно винты серии «CS» и штифты серии «Pin» были зарегистрированы в Росздравнадзоре под номером «РЗН 2021/14570».

Южнокорейская компания U&I создала винты K-MET из сплава Mg-Ca-Zn для лечения переломов дистального отдела лучевой кости [163]. Через шесть месяцев после фиксации отмечено полное заживление переломов [163], что позволило получить одобрение корейского управления по контролю за лекарственными средствами в апреле 2015 года для клинического применения этих винтов.

Учитывая потенциальный риск для здоровья пациентов, связанный с легирующими элементами, Китай сосредоточился на разработке ортопедического имплантата внутренней фиксации из Mg высокой чистоты 99,99% (изготовлен компанией Eontec в Дунгуане, Гуандун) [8]. Эти винты из чистого магния применялись для закрепления аутологичных васкуляризированных костных лоскутов при лечении аваскулярного некроза головки бедренной кости, показывая эффективность на протяжении 12 месяцев [164]. Они также успешно использовались для фиксации васкуляризированного трансплантата из подвздошной кости при смещенных переломах шейки бедра у молодых пациентов, демонстрируя лучшие результаты в

сравнении с контрольной группой, где применялись стандартные имплантаты, с уменьшенной частотой осложнений как аваскулярный некроз и несрастание [165]. 1 июля 2019 года винты из чистого Mg были официально одобрены Китайским национальным управлением медицинских изделий (NMPA) для проведения многоцентровых клинических испытаний в лечении остеонекроза, вызванного стероидами, что является ключевым шагом для регистрации медицинских изделий класса III.

#### **1.14 Требования к свойствам разрабатываемого биорезорбируемого магниевого сплава**

На основании литературных данных, консультаций с медиками, а также характеристик материала имплантатов Magnezix®, которые были успешно имплантированы многим десяткам тысяч пациентов, установлены следующие требования к сплавам:

- 1) Предел прочности не ниже 260 МПа (*обеспечение прочности*);
- 2) Относительное удлинение не ниже 12% (*обеспечение возможности подгонки имплантата под конституцию пациента в ходе операции*);
- 3) Скорость коррозии в физиологическом растворе (в среде Рингера) на уровне не более 2 мм/год (*обеспечение работоспособности в течение требуемого времени*);
- 4) Предел коррозионной усталости (в среде Рингера) на базе  $10^6$  циклов не ниже 60 МПа (*обеспечение работоспособности в течение требуемого времени*);
- 5) Обеспечение полной биосовместимости *in vitro* и *in vivo* (положительные тесты на цитотоксичность и адгезию клеток и успешные доклинические испытания на животных).

#### **1.15. Выводы**

- 1) Даже при чистоте 99,99%, магний демонстрирует недостаточные механические характеристики, что ограничивает его использование в качестве биорезорбируемых имплантатов, несмотря на высокую биосовместимость.
- 2) Некоторые магниевые сплавы демонстрируют отличную биосовместимость и эффективную биорезорбцию, а также ускоряют восстановление костной ткани. Это делает их весьма перспективными для медицинского использования в виде временных поддерживающих структур, таких как импланты и стенты.
- 3) Число легирующих элементов, которые безопасны и совместимы с организмом человека, весьма ограничено. К таким веществам относятся: 1) цинк (Zn), способствующий максимальному упрочнению твердого раствора; 2) цирконий (Zr), который формирует мелкую зернистую структуру и устраняет вредные железные примеси (Fe); 3) марганец (Mn) и кальций (Ca), обеспечивающие значительную устойчивость к коррозии; 4) иттрий (Y) в небольших концентрациях, который повышает прочность при приемлемых скоростях растворения для некоторых сплавов. Хотя число полезных легирующих веществ невелико,

их комбинация позволяет создавать разнообразные сплавы, изменяя соотношения компонентов.

- 4) Выбор соответствующего химического состава и оптимальной термомеханической обработки позволяет достичь разнообразия механических характеристик. Однако окончательная оценка пригодности сплава для применения в качестве рассасывающегося имплантата с определённой микроструктурой станет возможной лишь после обширных исследований и испытаний *in vivo*.
- 5) Существует множество методов упрочнения материалов, обеспечивающих получение широкого диапазона свойств. Они зависят от распределения и размера зерен, а также от кристаллографической текстуры. Ранее популярные методы, такие как экструзия и прокатка, создавали полуфабрикаты с выраженной текстурой. Однако интенсивная пластическая деформация позволяет уменьшить микроструктуру до субмикронных и наномасштабов, обеспечивая равномерное распределение частиц упрочняющих фаз. Наилучших результатов можно достичь, комбинируя различные методы деформации в гибридных технологиях.
- 6) Уделение внимания высокому уровню биосовместимости и устойчивости к коррозии столь же важно, как и обеспечение превосходных механических характеристик. Коррозионные испытания, проводимые в физиологическом растворе, симулирующем биологические условия организма человека, должны гарантировать сохранение целостности имплантата на протяжении всего процесса срастания костей. Это достигается при скорости коррозии в пределах 0,1-2 мм/год в растворе с pH около 7 (например, раствор Рингера или 0,9% NaCl), поддерживаемом при 37°C. Эти параметры можно корректировать в ходе экспериментов *in vivo*.
- 7) Для обеспечения высоких антикоррозионных характеристик необходимо: 1) обеспечить однородность размеров и распределения вторичных фаз; 2) создать равномерную одноосную микроструктуру; 3) оптимизировать сочетание и концентрации легирующих элементов.
- 8) Улучшение биосовместимости можно значительно достичь через контроль микроструктуры, включая уменьшение зерен и создание часто однородной микроструктуры.
- 9) Результаты испытаний скорости коррозии *in vivo* и *in vitro* отличаются, причем *in vitro* обычно показывает более высокую скорость биорезорбции. Однако *in vitro* тесты необходимы для подтверждения выбора сплава-кандидата перед *in vivo* экспериментами на животных.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы и способы их обработки

Чтобы создать биорезорбируемые имплантаты, удовлетворяющие ключевым требованиям — механическим, коррозионным и биомедицинским — требуется всестороннее исследование сплавов самых перспективных легирующих систем. Среди них выделяются системы Mg-Zn-Ca, Mg-Zn-Y (с LPSO-фазой) и Mg-Zn-Zr. (см раздел 1). Применение обработки методами интенсивной пластической деформации, а также их сочетаний, позволяет получить широкий диапазон механических свойств. Ниже дано подробное описание выбранных материалов и методов их обработки.

#### 2.1.1 Материалы, используемые в главе 3

Для достижения поставленной цели были получены / изготовлены следующие Mg сплавы. Иностраный партнер Центр исследования магния Университета Кумамото (г. Кумамото, Япония) предоставил сплав Japan1 (ZX10) и плавки сплава MA14 (ZK60). На Соликамском опытно-металлургическом заводе (СОМЗ, г. Соликамск) были изготовлены 4 сплава серии S<sub>x</sub> различного легирования: S1 (ZX40), S3 (WZ31), S11 (ZX10), S12 (WZK731).

Для определения химического состава использовался оптико-эмиссионный спектрометр Thermo Fisher Scientific ARL 4460. Полный химический состав о концентрации основных легирующих элементов исследуемых сплавов и их примесей приведена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Маркировка и химический состав исследуемых магниевых сплавов

Маркировка	Легирующие элементы/ Название сплава	Фактическое содержание элемента, % вес.									
		Mg	Zn	Ca	Zr	Y	Al	Fe	Cu	Ni	Si
Japan1	Mg-0.9Zn-0.1Ca (ZX10)	98,90	0,85	0,22	< 0,0001	< 0,001	0,0085	0,0072	0,0008	0,0014	0,007
S1	Mg-4Zn-0.15Ca (ZX40)	96,18	3,79	0,018	0,002	0,005	0,0096	0,0059	<0,0001	0,0004	<0,0001
S11	Mg-1Zn-0.2Ca (ZX10)	98,90	0,85	0,218	<0,0001	<0,001	0,0085	0,0072	0,0008	0,0014	0,007
S3	Mg-1Zn-2.9Y (WZ31)	96,40	1,08	0,0006	0,002	2,07	0,005	0,02	<0,0001	0,0057	0,0024
S12	Mg-2.5Zn-6.8Y-0.6Zr (WZK731)	92,24	2,0	0,003	0,032	5,72	0,046	0,0004	0,0012	<0,0001	0,007
MA14-1	Mg-6Zn-0.5Zr (ZK60)	94,52	5,02	0,0003	0,44	0,006	0,0036	0,0032	<0,0001	<0,0001	<0,0001
MA14-2	Mg-6Zn-0.5Zr (ZK60)	94,3	5,09	0,0003	0,52	0,007	0,0030	0,0036	<0,0001	<0,0001	0,0002

Все сплавы в литом состоянии после гомогенизирующего отжига подвергались различным методам интенсивной пластической деформации или их сочетаниям – таблица 2.2.

Таблица 2.2 – Режимы термомеханической обработки (ТМО) магниевых сплавов

Сплавы	Маркировка полуфабриката после ТМО	Режимы ТМО
Japan1	J1	Экструзия 350 °С, 2.5 мм/с, R5
S1	S5	РКУП <sup>1</sup> 14x14 мм 4 прохода Вс 350 °С
	S6	РКУП 14x14 мм 2 прохода Вс 415 °С
	S7	РКУП 14x14 мм 2 прохода Вс 425 °С
	S10	1) экструзия 450 °С R6.25 2) РК <sup>2</sup> 20 → 18 мм, 25 °С
S3	S9	РКУП 4прохода Вс 425 °С, 0.4 мм/с
	S8	1) экструзия 500 °С R6.25 2) РК 20 → 18 мм, 25 °С
	S3-VIK3	Проводилась всесторонняя изотермическая ковка в диапазоне температур 673.15÷573.15 К. Суммарно было проведено 5 циклов обработок, при новом цикле температуру снижали на 25К
S11	S11-VIK1	Проводилась всесторонняя изотермическая ковка в диапазоне температур 673÷573 К. Суммарно было проведено 5 циклов обработок, при новом цикле температуру снижали на 25К
	S11-VIK1P	1) Проводилась всесторонняя изотермическая ковка в диапазоне температур 673÷573 К. Суммарно было проведено 5 циклов обработок, при новом цикле температуру снижали на 25К 2) Осадка 3) Изотермическая прокатка
S12	S12-VIK2	Проводилась всесторонняя изотермическая ковка в диапазоне температур 673÷573 К. Суммарно было проведено 5 циклов обработок, при новом цикле температуру снижали на 25К
	S12-VIK2P	1) Проводилась всесторонняя изотермическая ковка в диапазоне температур 673÷573 К. Суммарно было проведено 5 циклов обработок, при новом цикле температуру снижали на 25К 2) Осадка 3) Изотермическая прокатка 300 °С
MA14-1	ZK60 FG	1) Экструзия 2) РКУП под углом 120 градусов при температуре 350 °С
MA14-2	U5x	Проводилась всесторонняя изотермическая ковка в диапазоне температур 673÷573 К в 5 проходов

<sup>1</sup> РКУП -равноканальное угловое прессование<sup>2</sup> РК – ротационная ковка

### 2.1.2 Материалы, используемые в главе 4

По итогам исследования, проведённого в главе 3, был выбран для дальнейших исследований, как наиболее перспективный, сплав ZX10, который был заказан для выплавки СМЗ – S13. Позже для выплавки в СМЗ был заказан сплав с 2% Zn – S15, таблица 2.3.

Таблица 2.3 – Химический состав сплава S13 (ZX10) и S15 (ZX20)

Маркировка	Легирующие элементы/ Название сплава	Mg	Zn	Ca	Zr	Y	Al	Fe	Cu	Ni	Si
S13	Mg-1Zn-0.15Ca	98,813	0,854	0,15517	0,012	0	0,022	0,00542	0,0006	0	0,0083
S15	Mg-2Zn-0.1Ca	97,826	2,057	0,090	<0,001	0,005	0,011	0,004	<0,001	0,001	0,002

Сплав S13 в литом виде, после гомогенизирующего отжига на протяжении 24 часов при температуре 430°C, прошёл всестороннюю изотермическую ковку и последующую осадку — таблица 2.4. В то же время, сплав S15 подвергся исключительно всесторонней изотермической ковке — таблица 2.4.

Таблица 2.4 – Режимы термомеханической обработки сплава S13 и S15

Маркировка сплава	Маркировка сплава после ТМО	Режимы ТМО
S13	S13-VIK+O	1) Всесторонняя изотермическая ковка в интервале температур (400÷300) °С в 5 проходов с понижением температуры на каждом переходе на 25 °С. 2) Осадка с 80 до 20 мм
S15	S15-VIK	1) Всесторонняя изотермическая ковка в интервале температур (375÷350) °С в 8 проходов с понижением температуры на каждом переходе на 25 °С.

### 2.1.3 Материалы, используемые в главе 5

Для отработки технологии самостоятельного проведения термо-механических обработок таких как ВИК и экструзия у СМЗ был заказан новый сплав – Mg-1Zn-0.12Ca (ZX10 VIK 2023г), его химсостав представлен в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Химический состав сплава S13 (ZX10) и S15 (ZX20)

Маркировка	Легирующие элементы/ Название сплава	Mg	Zn	Ca	Zr	Al	Fe	Cu	Ni	Si
ZX10 VIK 2023г	Mg-1Zn-0.12Ca	98,87	0,97	0,112	0,002	0,01	0,0037	0,0024	0,0002	0,005

## 2.2. Методика проведения микроструктурных исследований

Для оценки параметров микроструктуры применяли растровый электронный микроскоп Zeiss Sigma (Carl Zeiss, Германия), оснащенный катодом TFE и детектором дифракции обратно рассеянных электронов EDAX/TSL (EDAX, Махва, Нью-Джерси, США). Шаг сканирования микроструктуры был выбран в диапазоне 250...350 нм для сплавов с крупным зерном и 50...150 нм для сплавов с относительно малым размером зерна, а критерием достоверности структурного элемента – идентификации зерна, является не менее 6÷8 точек с сонаправленной ориентировкой в пределах 5 градусов. Размер поля сканирования 160x160 мкм. По найденным картам структуры были построены гистограммы углов разориентировки границ зерен и размеров зерна. В качестве оценки размера зерна выбран диаметр окружности с эквивалентной площадью.

Анализ микроструктур выполняли методом EBSD на шлифах, которые были механически отполированы с использованием наждачной бумаги разной зернистости и алмазных суспензий с размером частиц 0,25 мкм, а финальный этап подготовки поверхности включал ионную полировку на установке Hitachi IM4000 Plus (Япония) при установленных экспериментально оптимальных режимах: наклон 3° к поверхности, ускорении 6 кВ и разряд 1.5 кВ, расход аргона 0.1 см<sup>3</sup> мин<sup>-1</sup>.

## 2.3 Механические испытания

### 2.3.1 Испытания в главе 3

Механические испытания осуществлялись на компактной разрывной установке Kammrath&Weiss из Германии с перемещением траверсы со скоростью 10 мкм/сек, что соответствует скорости деформирования  $10^{-3}$  с<sup>-1</sup>, при стандартной комнатной температуре. Для каждого состояния изучаемого сплава проводили растяжение по меньшей мере на трех образцах. Размеры рабочей части образцов составляли 2×4×10 мм (см. рисунок 2.1).

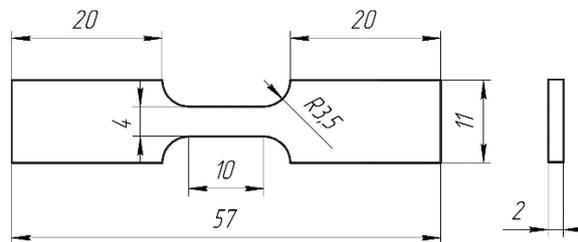
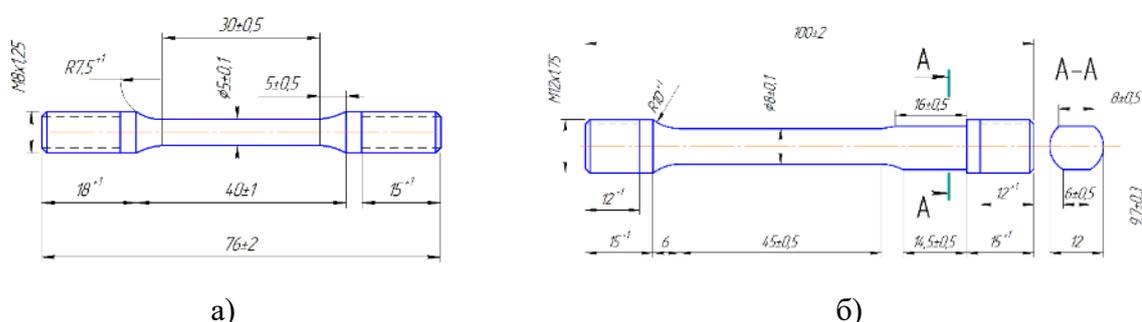


Рисунок 2.1 — Чертеж образцов для механических испытаний на машине Kammrath&Weiss

### 2.3.2 Испытания в главе 4

Испытание образцов (поз.1 на рисунке 2.3, 12) на одноосное растяжение (не менее двух образцов на точку) проводились на универсальной сервогидравлической испытательной системе

Instron 8802 (поз.5 на рис. 2.4) с номинальными скоростями деформации:  $5 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ ,  $5 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ ,  $2 \times 10^{-2} \text{ с}^{-1}$ . Испытания проводились на двух видах образцов, рисунок 2.2.



а)

б)

Рисунок 2.2 – Чертежи образцов для механических испытаний на машине Instron 8802:  
 а – образцы для массовых температурно-скоростных испытаний;  
 б – образцы с лыской для испытаний с регистрацией акустической эмиссии

Испытания при комнатной температуре проводились с использованием экстензометра Epsilon 3448 (см. поз. 3 на рисунке 2.3) для точного определения фактического удлинения (инженерной деформации). Тестирование образцов при изменённых температурах осуществлялось в климатической камере 3119-406, работающей в диапазоне от  $-100^{\circ}\text{C}$  до  $+350^{\circ}\text{C}$  (поз.6 на рис. 2.4). Для обеспечения равномерного прогрева образцы оснащались термопарами с обеих сторон (поз.7 на рис. 2.4), что позволяло поддерживать температурную стабильность в пределах  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ .

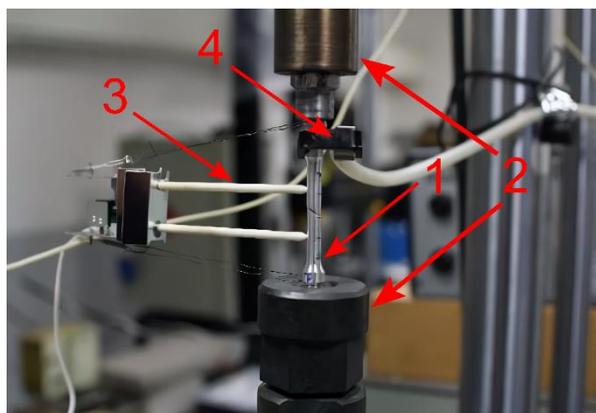


Рисунок 2.3– Вид образца (1), закрепленного в захватах (2), и с установленными экстензометром (3) и датчиком акустической эмиссии (4)

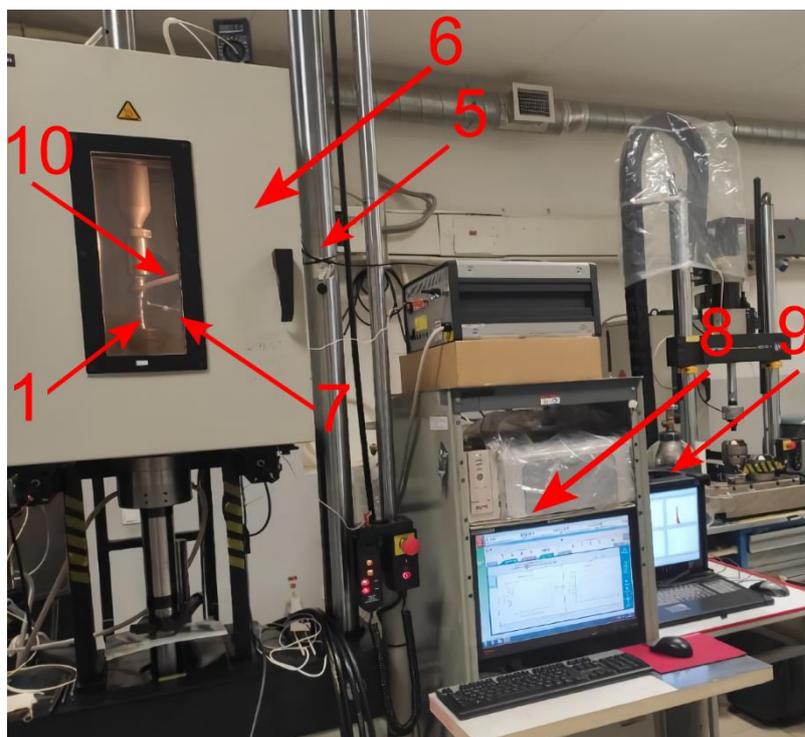


Рисунок 2.4 – Оборудование для проведения температурно-скоростных испытаний с записью акустической эмиссии. 1 - образец; 5 – сервогидравлическая машина Instron 8802; 6 - климатическая камера 3119-406; 7 – термопара; 8 – дисплей для отображения механической диаграммы; 9 – система регистрации акустической эмиссии; 10 - термоизолирующая оболочка – воздуховод

## 2.4 Механические испытания с записью акустической эмиссии

Метод акустической эмиссии является одним из наиболее чувствительных инструментов, позволяющих регистрировать малейшие изменения в механизмах деформации и разрушения, т.е. определять в реальном времени моменты начала этих изменений.

Для регистрации акустической эмиссии использовалась аппаратура (поз. 9 на рис. 2.4), включающая широкополосный пьезоэлектрический преобразователь MSAE-WB с диапазоном частот 50–1300 кГц, малощумящий предварительный усилитель PAC 2/4/6 с полосой 10–1200 кГц и усилением +60 дБ, а также систему регистрации PAC PCI-2. Эта система позволяет записывать сигнал в потоковом режиме с разрешением 16 бит и частотой дискретизации 2 МГц, при полосе входного фильтра 100–1000 кГц и дополнительным усилением +6 дБ. Особенностью преобразовательной части датчика является возможность его работы при высокой температуре, однако используемые провода передачи сигнала на вход предварительного усилителя существенно ограничивают температурный диапазон до 200 °С, при проведении испытаний с большей температурой кабель был коаксиально расположен в термоизолирующей оболочке во внутреннее пространство которой нагнетался воздух для охлаждения провода (поз. 10 на рис. 2.4), контроль перегрева провода проводился с помощью измерения температуры термопарой

типа ТХА, установленной на горячем конце оболочки. Давление и расход охлаждающего воздуха в процессе испытания поддерживались постоянными, для сохранения теплового баланса внутри температурной камеры.

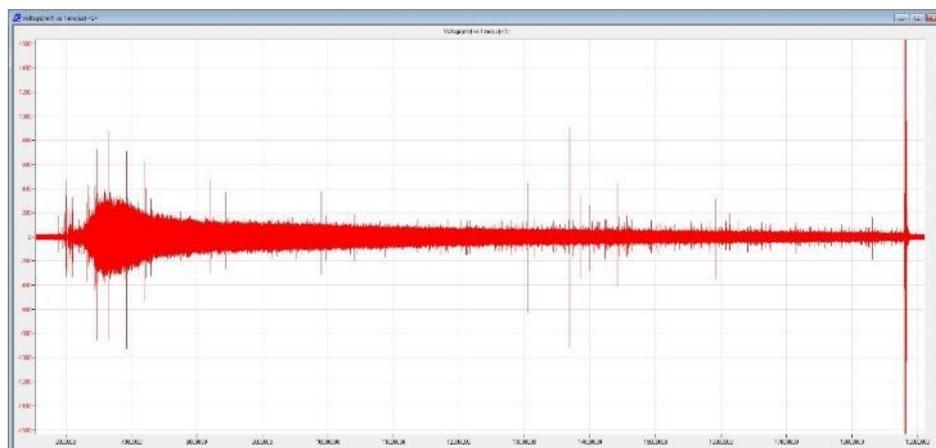


Рисунок 2.5 – Пример зарегистрированного стрима АЭ за все время испытания образца, при скорости нагружения 30 мм/мин и температуре 20 °С

## 2.5 Методика проведения коррозионных испытаний

Для оценки скорости коррозии (резорбции) были использованы два подхода: гравиметрический, основанный на изменении массы образца, и метод измерения объема выделенного водорода. Ключевыми измерительными параметрами в ходе эксперимента стали: разница массы образца до и после тестирования, а также объем выделенного водорода.

Для проведения коррозионных испытаний использовался специально разработанный испытательный стенд [x1] (рисунок 2.6) и гигрометр для изменения влажности и температуры.

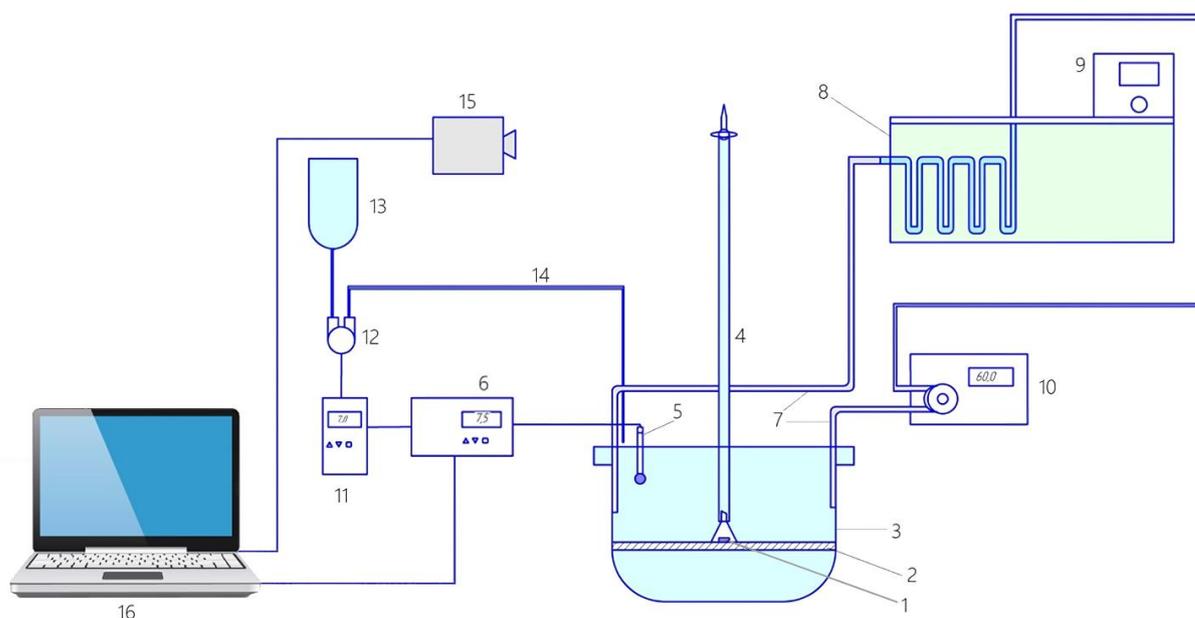


Рисунок 2.6 – Схема стенда для коррозионных испытаний

На схеме стенда для коррозионных испытаний биорезорбируемых сплавов приведены следующие обозначения:

- 1 – образец;
- 2 – керамическая подкладка с отверстиями, накрытые стекловолокном для свободного циркулирования жидкости;
- 3 – сосуд заполненный коррозионным раствором Рингера (3 л);
- 4 – мерная бюретка, заполненная раствором Рингера (устанавливается на штатив);
- 5 – электроды ионометра;
- 6 – электронный ионометр с аналоговым и цифровым выходами;
- 7 трубки для перистальтических насосов для предотвращения истирания, а также циркуляции и термостатирования;
- 8 – камера, наполненная дистиллированной водой в которой установлен стеклянный змеевик;
- 9 – электронный термостат;
- 10 – циркуляционный перистальтический насос;
- 11 – программируемый контроллер для коррекции pH;
- 12 – перистальтический насос для подачи корректирующего раствора;
- 13 – корректирующий раствор (500 мл раствор Рингера + 0,5-1 мл ортофосфорной кислоты);
- 14 – система подачи корректирующего раствора;
- 15 – широкоугольная камера для захвата всего поля бюреток;
- 16 – персональный компьютер для сбора данных.

В стенде для коррозионных испытаний были использованы следующие материалы:

- раствор Рингера, почти полностью имитирующий свойства плазмы крови, производства фирмы Рингер-СОЛЮфарм, в котором на 1 литр приходится 8,6 г хлорида натрия, 0,3 г хлорида калия и 0,25 г кальция гексагидрата. Ионный состав выглядит следующим образом: натрий — 147,2 ммоль, калий — 4 ммоль, кальций — 2,25 ммоль, хлорид — 155,7 ммоль;
- раствор для корректировки pH, состоящий из 500 мл раствора Рингера с добавлением 0,5-1 мл ортофосфорной кислоты;
- материал подложки (2) керамика толщиной ~3 мм с большими отверстиями (~ Ø4 см) + 2 слоя сетки из стекловолокна с размером ячейки ~4 мм;
- материал ёмкости для испытаний (3) и бюретки (4) – стекло;
- материал шлангов системы циркуляции и термостатирования: для отвода жидкости используется силикон, внутри камеры термостатирования — стекло, а для подачи жидкости применяют специальную износо- и химически стойкую резину для перистальтических насосов Norprene A-60-F;

- трубка с корректирующей жидкостью (14) состоит из силиконовой трубки медицинской капельницы и иглы из нержавеющей стали от шприца.

Принцип испытаний заключался в следующем.

Ёмкость с подложкой и бюретки, очищенные дистиллированной водой и высушенные, заполнялись раствором Рингера. Бюретки закрепляли на штативах, погружённые в раствор в ёмкости, избегая попадания воздуха. К ёмкости подключали систему термостатирования и циркуляции, дожидаясь стабилизации температуры около  $37 (\pm 1)$  градусов Цельсия. На этапе достижения нужной температуры можно было устанавливать максимальную частоту вращения насоса (200 об/мин). После достижения температуры задавали частоту 60 об/мин. После стабилизации температуры загружали образцы, приподнимая бюретку с воронкой; образец размещали под воронку на подложку. Бюретку следовало надеть на острый конец воронки, чтобы предотвратить утечку водорода. Обычно в испытаниях участвовали три образца одного сплава с идентичной структурой.

После загрузки образцов в тестовый контейнер устанавливается электрод для измерения рН, подключённый к рН-метру. Устройство должно иметь два выхода: цифровой для передачи данных на компьютер и аналоговый для передачи сигнала на контроллер системы коррекции рН. В нашем исследовании использовался иономер И160. Прибор подвергался тщательной проверке на устойчивость показаний при длительной эксплуатации, с допуском погрешности примерно 0,02-0,1 рН после недели непрерывной работы. Калибровка рН-метра выполнялась с использованием стандартного буферного раствора рН 6,86. Запись на компьютер осуществлялась через программу «Аналитика».

Система автоматической корректировки рН работает следующим образом: аналоговый выход рН-метра подключается к контроллеру, настроенному так, чтобы активировать перистальтический насос при определённом уровне напряжения, отображающем конкретный уровень рН в растворе. Насос затем подаёт в тестовую ёмкость корректирующий раствор, состоящий из раствора Рингера и ортофосфорной кислоты. Когда рН падает ниже целевого уровня, насос отключается. Из-за перемешивания и замедленной реакции электрода после коррекции наблюдается резкое снижение рН, однако вскоре уровень восстанавливается до нормы. В ходе испытаний корректировка происходила при рН 7,8. При установке иглы системы важно разместить её примерно на 5 мм от электрода, чтобы обеспечить быстрое отключение системы и предотвратить чрезмерное снижение рН. Также критично, чтобы кончик иглы не погружался в раствор, так как ввод фосфат-ионов может вызвать снижение рН в ёмкости.

После установки системы коррекции рН к компьютеру подключается камера, автоматически фиксирующая уровень водорода в бюретках каждый час. Другая камера, направленная на гигрометр, позволяет отслеживать изменения влажности и температуры.

Температура в помещении контролируется кондиционером. В среднем раз в 1-2 дня в ёмкость для испытаний возникает необходимость доливать раствор Рингера, поскольку некоторая его часть испаряется.

Объем высвобожденного водорода пересчитывали в количество вещества, учитывая, что 1 моль водорода соответствует 1 молю растворенного магния. Определив количество вещества, можно вычислить массу растворенного магния  $W_H$ .

Скорость коррозии  $V_{cor}$  мм/год определялась на основании испытаний в течение 168 часов для трех образцов каждого сплава по формуле:

$$V_{cor} = \frac{8,76 \cdot 10^4 \cdot W}{A \cdot T \cdot D}$$

где  $W$  – потеря веса в г,  $A$  – площадь образца в  $см^2$ ,  $T$  – время выдержки в коррозионной среде в часах,  $D$  – плотность металла в  $г/см^3$ .

Параллельно потери массы  $W$  определялись непосредственно с использованием аналитических весов, измеряя разницу веса образца до и после испытания, а также после удаления продуктов коррозии. Затем, как и ранее, разница масс  $W_w$  применялась для вычисления скорости коррозии.

## 2.6 Усталостные и коррозионно-усталостные испытания

Испытания на усталостные свойства выполняли на универсальной электромеханической установке Instron Electropuls E1000, придерживаясь постоянной амплитуды нагрузки с асимметрией  $R=-1$  и частотой 80 Гц. Коррозионно-усталостные тестирования также проводились с использованием данной машины совместно с коррозионной установкой, детализированной в разделе 2.5, а схема испытательной установки приведена на рисунке 2.7.

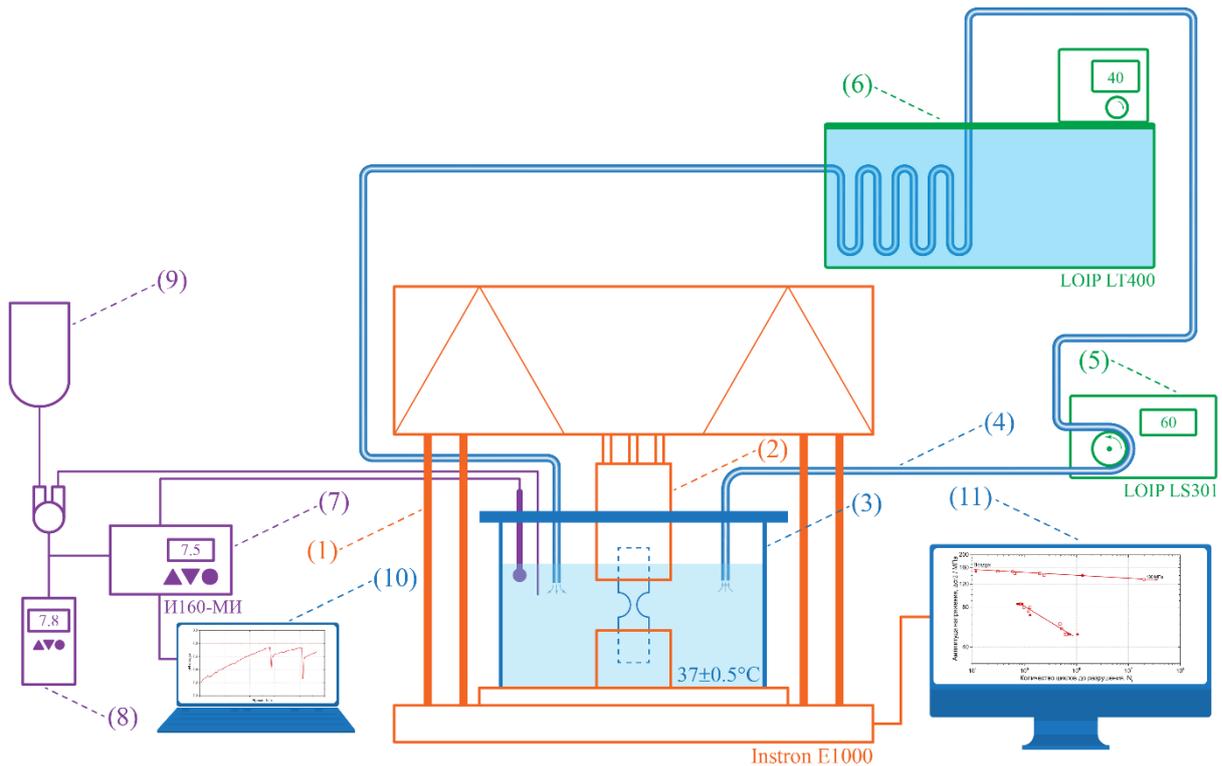


Рисунок 2.7 – Схематическое изображение испытательной установки. Подписи: 1) Испытательная машина Instron ElectroPuls E1000; 2) Захваты из полиамида; 3) Камера; 4) Силиконовые шланги; 5) Перистальтический насос LOIP LS301; 6) Термостат LOIP LT400 с термопарой; 7) Ионметр И160-МИ с двумя электродами, термопарой, цифровым и аналоговыми выводами; 8) Аналоговый контроллер; 9) Раствор, корректирующий pH, подающийся с помощью маленького перистальтического насоса, через иглу в камеру; 10) ПК ведущий запись pH и температуры

Для усталостных испытаний изготавливались миниатюрные образцы с сечением 2x2 мм (рисунок 2.8).

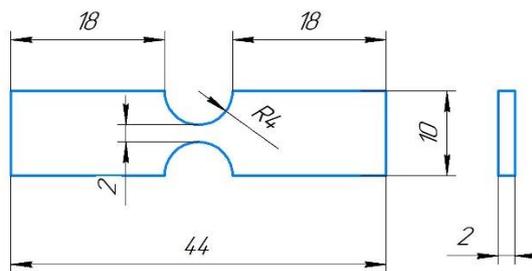


Рис. 2.8 – Пример чертеж образца для испытания на усталость и коррозионную усталость

Для фиксации образца в установке используются захваты из полиамида, который с одной стороны является гальванически нейтральным к магниевым сплавам, с другой достаточно прочным, чтобы выдерживать нагрузки для испытания образцов магниевых сплавов заданного сечения. Захваты проектируются под определенный диаметр или толщину образца с учетом обеспечения требования по соосности. В качестве камеры используется труба из оргстекла, закрытая с двух сторон съемными пластинами, изготовленными из аналогичного материала.

Между нижней пластиной и трубой расположен фрагмент из медицинского силикона, позволяющий герметизировать стыки и предотвратить разлив раствора. Внутри камеры, аналогично коррозионной установке (см. раздел 2.5), температура поддерживалась на уровне 37 °С, постоянно перемешивался коррозионный раствор Рингера. При превышении уровня pH 7,8 происходила корректировка путём добавления раствора Рингера с ортофосфорной кислотой.

## 2.7 Биомедицинские методы исследования

Все биомедицинские исследования проведены в НИИ «Институт экспериментальной медицины и биотехнологии» Самарского государственного медицинского университета (г. Самара).

### 2.7.1 Определение цитотоксичности материалов при помощи биохимического метода МТТ-теста

Дермальные фибробласты высаживали на дно 24-луночных культуральных планшетов с плотностью  $2 \times 10^4$  клеток/см<sup>2</sup> и выращивали в стандартных условиях в полной питательной среде. Когда монослой достигал 80% покрытия, культуральную среду из лунок заменяли свежей. Образцы материала, представленные в виде квадратных пластин размером 0,5x0,5 см (см. Рисунок 2.9), помещали во вставки планшета для дальнейшего культивирования на протяжении 48 часов.

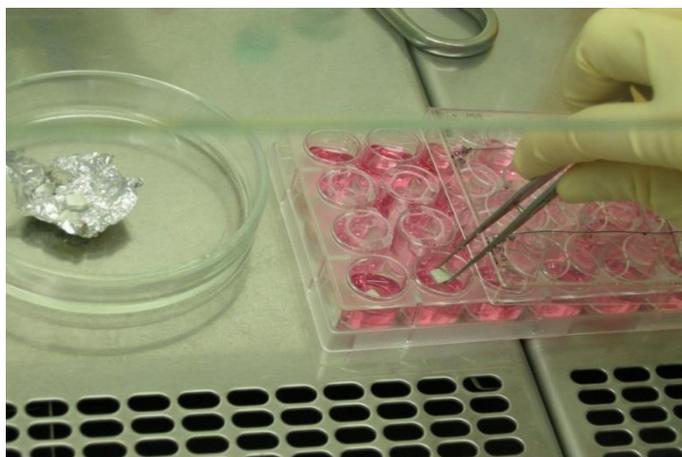


Рисунок 2.9 – Размещение образцов во вставках культурального планшета

В качестве контрольной группы использовали: полноценную питательную среду; клеточную культуру в этой среде и исследуемый образец, помещенный в среду без клеток. Для каждого из условий брали шесть лунок.

Ежедневная оценка состояния тест-систем проводилась визуально и с использованием инвертированного микроскопа Olympus CKX41 при увеличении  $\times 100$  и  $\times 200$ . Изучались изменения структуры монослоя и клеток как рядом с образцом, так и на удаленных участках.

## **2.7.2 Определение пролиферативной активности и жизнеспособности фибробластов в присутствии материалов**

Морфофункциональное состояние клеток оценивали с помощью морфологических и морфометрических методик.

Дермальные фибробласты в количестве  $1 \times 10^4$  клеток/см<sup>2</sup> высевались в 24-луночный культуральный планшет и культивировались в стандартных условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора. Через 24 часа, после равномерного прикрепления клеток и соединения их отростками, были сформированы две экспериментальные группы. В первой группе (прямой контакт) материал помещали прямо на монослой на срок до 3 дней. Во второй группе, чтобы предотвратить механическое повреждение монослоя частицами, образцы располагались на мембранах вставок, что позволяло продолжать культивирование 7 дней в тех же условиях. В обоих случаях среда обновлялась перед началом эксперимента.

## **2.7.3. Методика доклинических исследований на животных**

Морфологическое исследование проводилось на 20 белых лабораторных крысах – взрослых самцах, чей средний вес в начале опыта составлял 270 грамм (от 260 до 280 г).

При выполнении хирургических процедур и содержании животных в виварии следовали Европейской конвенции о защите позвоночных, применяемых в экспериментах или других научных целях (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.), а также «Принципам надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ РФ № 33044-2014, введен с 1.08.2015 г.), приказу Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», и «Санитарно-эпидемиологическим требованиям к устройству, оснащению и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14).

При отборе животных для эксперимента учитывались одинаковый возраст (3-4 месяца) и отсутствие заболеваний. Крысы содержались в условиях вивария с соблюдением сбалансированного режима освещения, питания и водопоя в соответствии с требованиями GLP. Все операции были проведены в период с июля по сентябрь 2019 года. Стерилизацию образцов отобранных сплавов осуществляли в сухожаровом стерилизаторе при температуре +180°C в течение часа.

Всем крысам на заранее выбритом участке спины размером 3x3 см в области грудного отдела позвоночника, после обработки антисептиком, производили разрез по задней срединной линии кожи и подкожной клетчатки длиной 1 см. Затем с помощью зажима типа «москит» создавали подкожный карман размером 1,5 см в длину и 1,0 см в ширину, куда помещали исследуемый образец (рис. 2.10). Рана послойно ушита наглухо.



Рисунок 2.10 – Формирование подкожного кармана



Рисунок 2.11 – Формирование костного ложа

Имплантацию материала в костное ложе проводили следующим образом: после обработки антисептиком линейным доступом над правой лопаткой рассечены кожа и подлежащие ткани до фасции подостной мышцы (рисунок 2.11).

Подостную мышцу отпрепарировали от лопатки до верхнего края ее ости. В кости лопатки цилиндрическим бором 2 мм. выполнено сквозное отверстие, в которое устанавливали цилиндрический фрагмент металлического образца. Рана послойно ушита наглухо.

Сразу после оперативных манипуляций, чтобы предотвратить бактериальную инфекцию, швы обрабатывали антибиотиком широкого спектра действия «Террамицин» (Pfizer Animal Health, США). После процедуры животных помещали в камеру для восстановления до полного выхода из наркоза.

На протяжении всего эксперимента крыс ежедневно осматривали и фотографировали. Животных выводили из эксперимента через 1 месяц и 3 месяца путем эвтаназии (стандартный наркоз + 1мл. тиопентала натрия в/с).

После подкожной и костной имплантации образцы фиксировались в 10% растворе формалина на протяжении двух дней, затем промывались в течение часа под проточной водой. После стандартной обработки и размещения в парафин, выполнялись серийные нарезки толщиной 5-7 мкм. Для обзорных препаратов применялись красители: гематоксилин и эозин, а также пикрофуксин по методу Ван Гизон, чтобы идентифицировать коллагеновые структуры, эластичные волокна и клеточные ядра. Изучение и фотографирование срезов осуществлялось с помощью аппаратно-программного комплекса на базе исследовательского микроскопа Olympus BX41 (производства «Olympus», Япония), цветной цифровой камеры «ProgRes CF» и стационарного компьютера с установленным программным обеспечением «Морфология 5.2» («ВидеоТест», Россия).

### 3. ВЫБОР ПЕРСПЕКТИВНОГО МАГНИЕВОГО СПЛАВА ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Основным назначением настоящей главы было отобрать из широкого спектра магниевых сплавов с различными видами ТМО наиболее перспективный для медицинского применения, который впоследствии можно было бы подвергнуть более тщательному анализу с точки зрения технологических аспектов получения полуфабрикатов. Отсев изначальных вариантов сплавов (см. табл. 2.2) предполагалось производить по совокупности целого ряда исследований механических, коррозионных и биомедицинских свойств.

#### 3.1 Анализ механических характеристик

Приведение полномасштабных анализов всех сплавов во всех состояниях по различным критериям (механическим, микроструктурным, коррозионным, биологическим) потребовало бы значительных ресурсов. Поэтому было решено проводить отбор наиболее перспективных сплавов на каждом этапе исследования. В качестве первого такого испытания выбрано определение механических свойств (прочностных и пластических) при стандартных испытаниях на статическое растяжение, как наиболее важных для любых конструкционных материалов, в том числе используемых для изготовления имплантатов. Их результаты для всех исследуемых сплавов приведены в таблице 3.1, а ниже для каждой условной группы сплавов проведен их анализ.

Таблица 3.1 – Механические характеристики исследуемых сплавов

№	Маркировка	Условный предел текучести, $\sigma_{0,2}$ /МПа	Предел прочности, $\sigma_B$ /МПа	Относительное удлинение, $\epsilon_f$ (%)
1	J1	206± 5	287 ± 5	12 ± 1,2
2	S5	95± 4	245 ± 2	20,5 ± 2,2
3	S6	132± 4	250± 5	18,1± 1,5
4	S7	103± 4	245± 5	21± 2,3
5	S10	358± 5	373± 5	1,3
6	S9	277 ± 4	318 ± 3	15,3 ± 3,6
7	S8	295± 5	308± 5	3,5± 0,5
8	S3-VIK3	220± 5	270± 5	19± 1,6
9	S11-VIK1	101± 3	203± 3	25± 3,6
10	S11-VIK1P	178± 5	268± 5	20± 2,6
11	S12-VIK2	209± 5	275± 5	20± 2,3
12	S12-VIK2P	348± 5	370± 5	7± 0,8
13	ZK60 FG	293 ± 5	330 ± 8	16,2 ± 1,7
14	U5x	205 ± 7	328 ± 4	30,3 ± 3,3

Все выбранные нами для исследования магниевые сплавы (табл. 2.1) условно можно разделить на три группы: малолегированные сплавы системы Mg-Zn-Ca (J1, S11); среднелегированные сплавы систем Mg-Zn-Y (S3) и Mg-Zn-Ca (S1) и высоколегированные

сплавы систем Mg-Zn-Y (S12) и Mg-Zn-Zr (MA14), поэтому далее они рассмотрены по отдельности.

### 3.1.1 Малолегированные сплавы

Анализ диаграмм растяжения образцов сплавов системы Mg-Zn-Ca, приведенных на рис. 3.1, показал следующее.

Малолегированный сплав системы Mg-Zn-Ca в литом состоянии обладает довольно высоким относительным удлинением (~22%), что характерно для литейных материалов, однако его прочность составляет лишь ~175 МПа. В экструдированном виде этот сплав (J1) обладает значительным пределом прочности около 290 МПа, однако его относительное удлинение по сравнению с литым состоянием снижается до ~12%. Использование всесторонней изотермическойковки (S11-VIK1) улучшает как прочность (до ~200 МПа), так и пластичность (до ~25%) по сравнению с исходным литым состоянием. Однако наиболее существенное воздействие на механические свойства оказывает комбинация всесторонней изотермическойковки и изотермической прокатки (S11-VIK1P): прочность увеличивается до ~265 МПа при сохранении пластичности на уровне ~20% (см. рисунок 3.1).

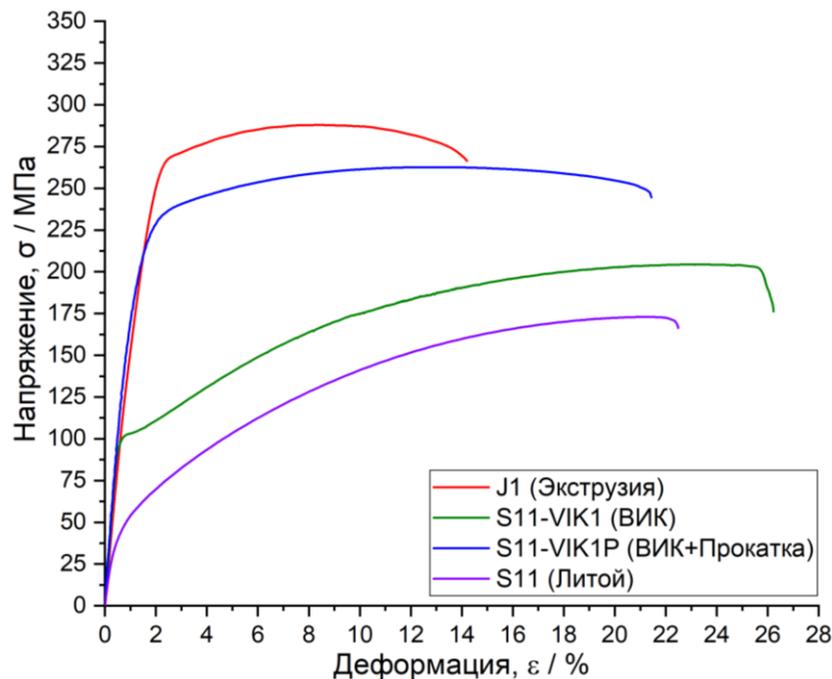


Рисунок 3.1 – Диаграммы растяжения малолегированных сплавов системы Mg-Zn-Ca: J1(Mg-0.9Zn-0.1Ca, экструзия), S11-VIK1 (Mg-1Zn-0.2Ca, ВИК) и S11-VIK1P (Mg-1Zn-0.2Ca, ВИК+изотермическая прокатка)

Таким образом, сплав S11-VIK1P можно рассматривать как перспективный материал с высокой пластичностью и приемлемой прочностью. Очевидно, что снижение температуры изотермической прокатки может дополнительно улучшить его прочностные характеристики.

### 3.1.2 Среднелегированные сплавы

#### Сплав Mg-1Zn-2.9Y

Сплав S3 с содержанием LPSO-фазы (Mg-1Zn-2.9Y) был исследован в трёх различных состояниях: после равноканального углового прессования (S9), комбинации экструзии и ротационной ковки (S8), а также высокоинтенсивного искрового возбуждения (S3-VIK3). Обработка методом экструзии и ротационной ковки обеспечивает значительную прочность около 300 МПа, однако значительно снижает пластичность (рис. 3.2). Лучшие механические характеристики показывает сплав после равноканального углового прессования (S9): прочность на уровне 310 МПа и относительное удлинение около 19%. Применение ВИК обеспечивает близкий к предыдущему состоянию уровень пластичности, но примерно на 20% более низкий предел прочности. Очевидно, что благодаря изотермической прокатке у сплава S3-VIK3 можно добиться существенного повышения прочности.

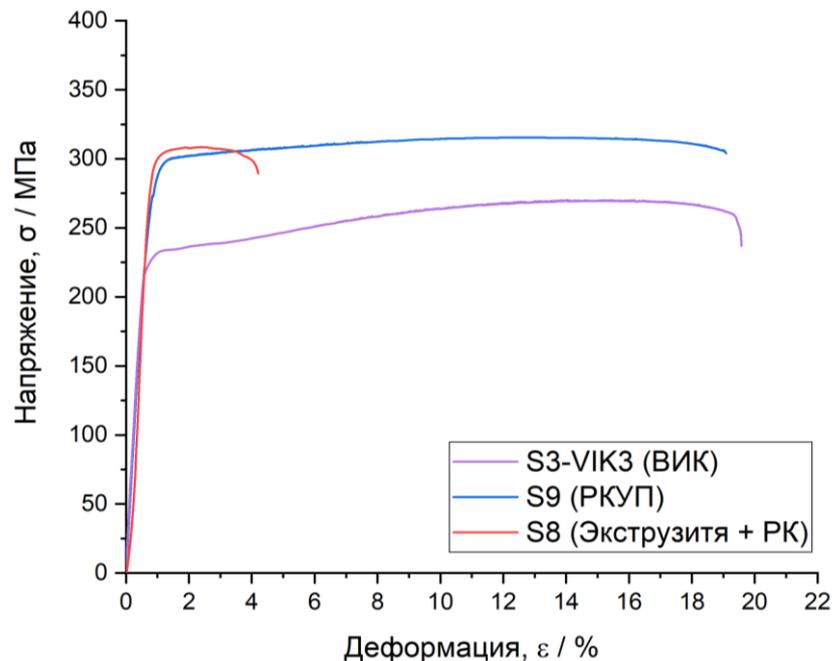


Рисунок 3.2 – Диаграммы растяжения сплавов Mg-1Zn-2.9Y: S3-VIK3(ВИК), S8 (Экструзия + ротационная ковка), S9 (РКУП 4 прохода)

Несмотря на то, что сплав в состоянии после ВИКа уступает по прочности состоянию после РКУП, именно состояние после ВИКа выбрано в качестве более перспективного для дальнейших исследований, как более технологически универсальное и имеющее перспективу дальнейшего улучшения с помощью изотермической прокатки.

### Сплав Mg-4Zn-0.15Ca

Сплав Mg-4Zn-0.15Ca (S1), после обработки методом РКУП в трех режимах (S5÷S7), демонстрирует почти одинаковые показатели прочности (~250 МПа) и пластичности (~20%) (см. рисунок 3.3). Это позволяет использовать любое из этих состояний в дальнейших исследованиях. Был выбран сплав S6, так как при его обработке применялась более низкая температура по сравнению с S7, а также меньшее количество проходов по сравнению с S5. Комбинация экструзии и ротационнойковки для аналогичного сплава (S10) увеличила прочность на 45% (~370 МПа), однако существенно снизила пластичность, что наблюдается и для сплава S3 (состояние S8, рисунок 3.2). Поскольку механические свойства Mg-4Zn-0.15Ca сопоставимы с Mg-1Zn-0.2Ca, более легированный Mg-4Zn-0.15Ca оказывается менее пригодным для использования.

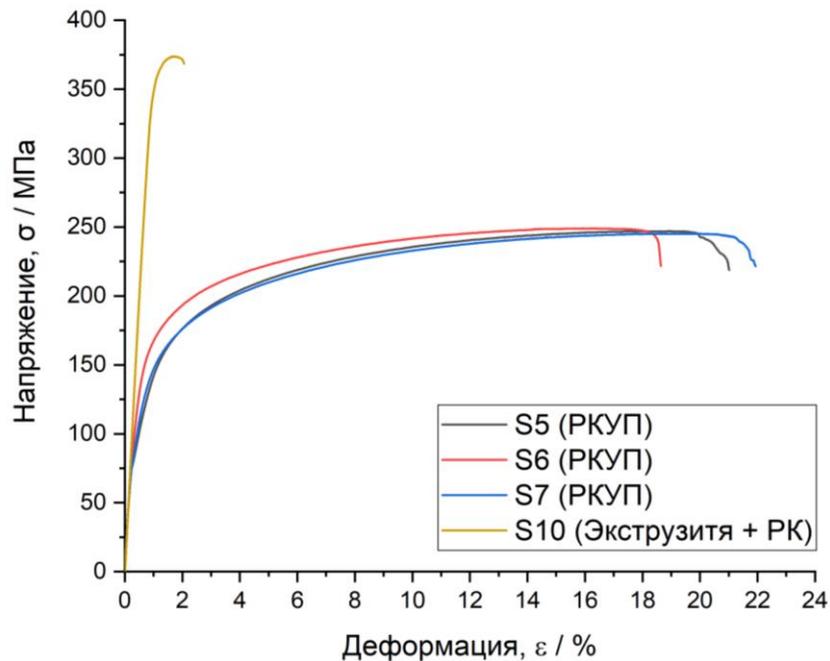


Рисунок 3.3 – Диаграммы растяжения сплавов Mg-4Zn-0.15Ca:

S5 (Mg-4Zn-0.15Ca, РКУП 4 прохода 350 °C), S6 (Mg-4Zn-0.15Ca, РКУП 2 прохода 415 °C),

S7 (Mg-4Zn-0.15Ca, РКУП 2 прохода 425 °C), S10 (Mg-4Zn-0.15Ca, экструзия+РК)

### 3.1.3 Высоколегированные сплавы

#### Сплав Mg-2.51Zn-6.84Y-0.6Zr

Условно высоколегированный сплав Mg-2.51Zn-6.84Y-0.6Zr (S12) в обоих состояниях: ВИК (S12-VIK2) и ВИК+изотермическая прокатка (S12-VIK2P) - показал интересное сочетание прочностных и пластических свойств (275 МПа и 20% для варианта S12-VIK2 и 370 МПа и 7%

для варианта S12-VIK2P), поэтому оба эти варианта включены в число вариантов, подлежащих дальнейшим исследованиям, рисунок 3.4.

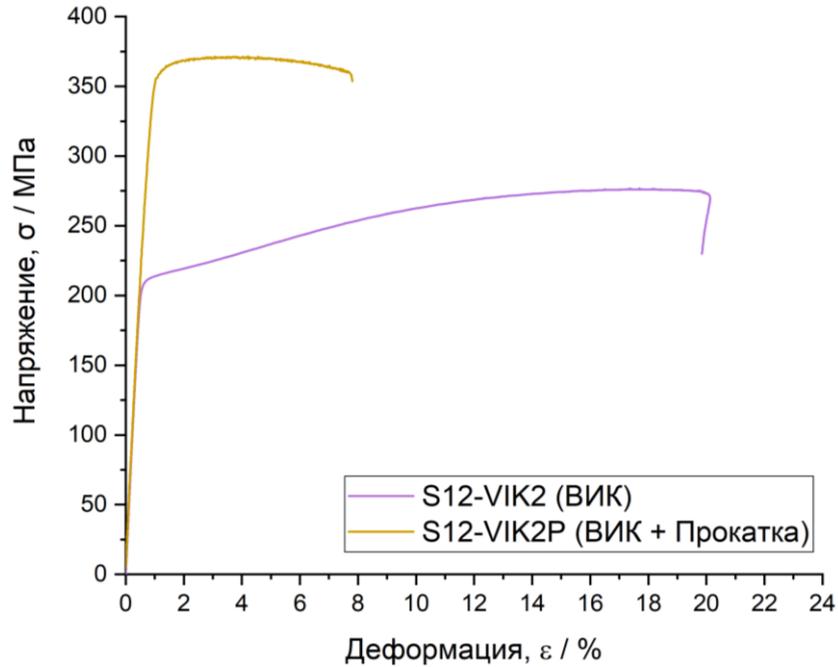


Рисунок 3.4 – Диаграммы растяжения сплавов Mg-2.5Zn-6.9Y-0.6Zr: S12-VIK2 (ВИК), S12-VIK2P (ВИК+ изотермическая прокатка)

#### *Сплав Mg-6Zn-0.5Zr (MA14)*

Сплавы MA14 после различных обработок показали схожий предел прочности в диапазоне 310–330 МПа, а относительное удлинение составило 16% и 29% соответственно, как показано на рисунке 3.5. Механические характеристики сплава MA14 в обеих модификациях обеспечивают требуемый баланс прочности и пластичности, что делает их подходящими для последующих исследований.

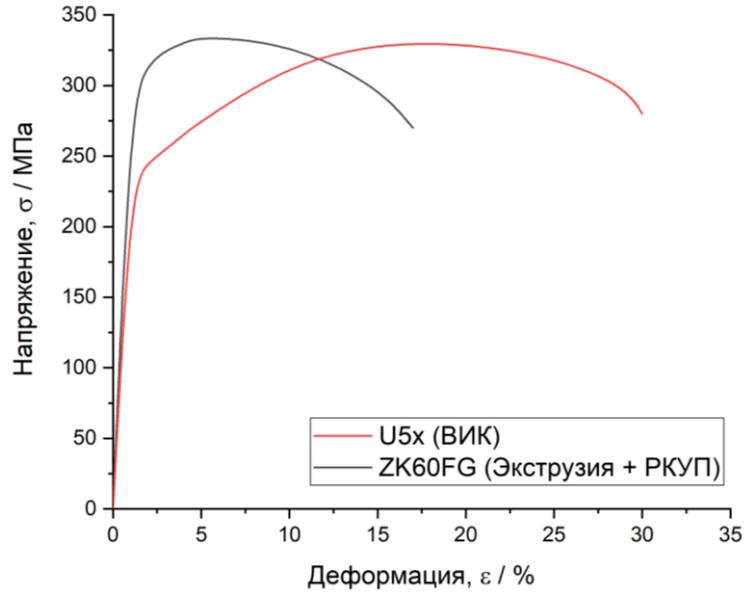


Рисунок 3.5 – Диаграммы растяжения сплавов Mg-6Zn-0.5Zr: U5x (ВИК), ZK60 FG (Экструзия+РКУП),

Таким образом, дальнейшие исследования будут сосредоточены на следующих вариантах: J1, S3-VIK3, S6, S9, S10, S11-VIK1P, S12-VIK2, S12-VIK2P, а также ZK60FG, U5x.

### 3.2 Скорость коррозии (резорбции)

Скорость коррозии определялась по методике, описанной в разделе 2.5, по трем образцам для каждого сплава (состояния) на базе испытаний 168 часов. На рисунке 3.6 для примера показаны первичные данные по выделению водорода за время испытания для исследуемых сплавов.

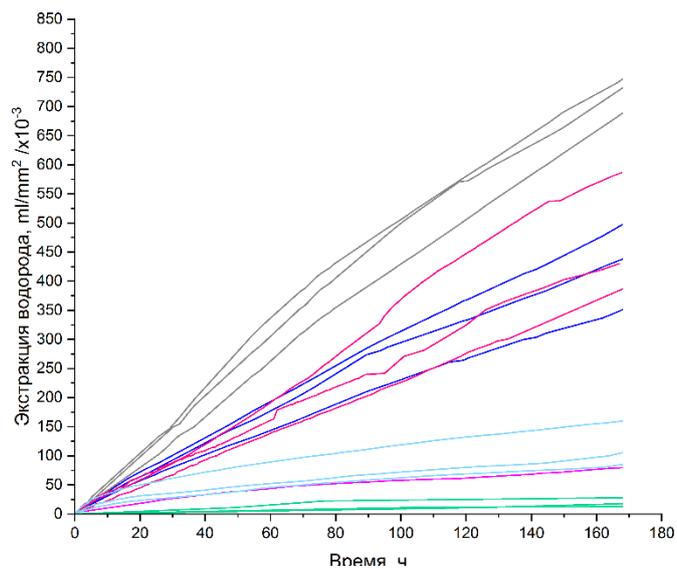
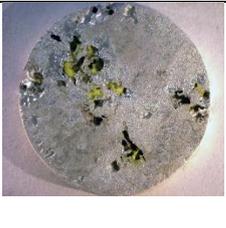


Рисунок 3.6 – Вид зависимостей экстракции водорода от времени для ряда образцов магниевых сплавов

### 3.2.1. Система Mg-Zn-Ca

В таблице 3.1 приведены данные для скорости коррозии и вид поверхности после удаления продуктов коррозии для сплавов системы Mg-Zn-Ca.

Таблица 3.1 – Результаты коррозионных испытаний сплавов системы Mg-Zn-Ca

Маркировка	Сплав	Вид термомеханической обработки*	Скорость коррозии мм/год		Вид поверхности после коррозионных испытаний
			Гравиметрический метод	По выделению водорода	
J1	Mg-0.9Zn-0.1Ca	Экструзия	1,6 ±0,5	3,2±0,4	
S11-VIK1	Mg-1Zn-0.2Ca	ВИК	1,8±0,5	1,1±0,2	
S11-VIKP1	Mg-1Zn-0.2Ca	ВИК+ИП	1,7±0,3	1,3±0,3	
S6	Mg-4Zn-0.15Ca	РКУП	2,9±0,7	2,3±0,4	
S10	Mg-4Zn-0.15Ca	Экструзия + РК	3,2±0,1	2,6±0,4	

\*ВИК – всесторонняя изотермическая ковка; ИП – изотермическая прокатка; РКУП – равноканальное угловое прессование; РК – ротационная ковка

### 3.2.2 Система Mg-Zn-Y

В таблице 3.2 приведены данные для скорости коррозии и вид поверхности после удаления продуктов коррозии для сплавов системы Mg-Zn-Y.

Таблица 3.2 – Результаты коррозионных испытаний сплавов системы Mg-Zn-Y

Маркировка	Сплав	Вид термомеханической обработки*	Скорость коррозии мм/год		Вид поверхности после коррозионных испытаний
			Гравиметрический метод	По выделению водорода	
S9	Mg-1Zn-2.9Y	РКУП	15,9±0,7	12,8±2,2	
S3-VIK3	Mg-1Zn-2,9Y	ВИК	19,5±4,1	14,2±3,1	
S12-VIKP2	Mg-2.51Zn-6.84Y-0.6Zr	ВИК+ИП	5,3±0,3	3,3±1,0	

\*ВИК – всесторонняя изотермическая ковка; ИП – изотермическая прокатка; РКУП – равноканальное угловое прессование; РК – ротационная ковка;

### 3.2.3 Система Mg-Zn-Zr

Таблица 3.3– Результаты коррозионных испытаний сплавов системы Mg-Zn-Zr

Маркировка	Сплав	Вид термомеханической обработки*	Скорость коррозии мм/год		Вид поверхности после коррозионных испытаний
			Гравиметрический метод	По выделению водорода	
ZK60FG	Mg-6Zn-0.5Zr	Экструзия + РКУП	5,4±1	3,4±0,4	
U5x	Mg-6Zn-0.5Zr	ВИК	8,6±0,2	10,2±0,9	

### 3.2.4 Анализ результатов коррозионных испытаний

В сплавах системы Mg-Zn-Ca, независимо от метода обработки, преобладает язвенная коррозия, при которой поверхность вокруг язв практически не повреждена (см. табл. 3.1). Исключение составляет сплав Mg-1Zn-0.2Ca в литом состоянии. Для него коррозионный процесс постепенно охватывает всю поверхность. Характерно, что именно для этого сплава кривая экстракции водорода отличается от линейной зависимости и проявляется как нарастающая функция (рис. 3.7), т.е. для литого состояния скорость коррозии все время увеличивается. Согласно расчетам, в первые трое суток (70 часов) скорость коррозии составляет ~3,7 мм/год, на пятые (120 часов) увеличивается до ~5,5 мм/год, а на седьмые (168 часов) уже достигает ~8,5 мм/год. В случае чисто сосредоточенной коррозии язва развивается практически перпендикулярно поверхности и образует трубку почти правильной формы, а скорость роста язвы, по-видимому, близка к константе. Поэтому, когда в процессе коррозионных испытаний (при постоянстве условий по температуре и кислотности) не происходит рост числа очагов коррозии, то и общая скорость коррозии практически одинакова за все время испытаний (сплавы S11-VIK1 и S11-VIK1P на рис. 3.7). В этом плане сплав J1 в экструдированном состоянии занимает промежуточное положение: в первые двое суток у него скорость экстракции водорода минимальна, а дальше она становится существенно выше по сравнению со сплавами после всесторонней изотермическойковки. По-видимому, формирующееся после экструзии бимодальное распределение размеров зерен для этого сплава способствует постепенному росту очагов коррозии.

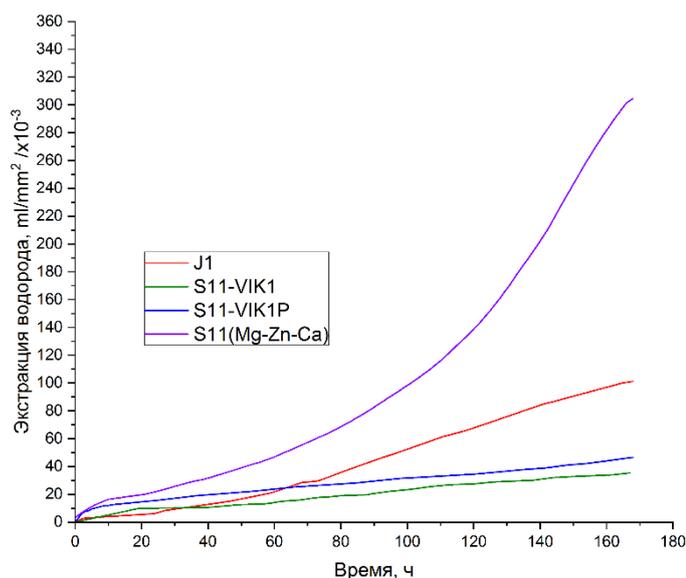


Рисунок 3.7 – Экстракционные кривые водорода для сплавов системы Mg-Zn-Ca

Увеличение содержания цинка от 1% до 4% приводит к росту скорости коррозии примерно в два раза, что объясняется увеличением среднего диаметра язв.

Не полное совпадение данных по скорости коррозии, найденных двумя независимыми способами: гравиметрическим и по выходу водорода, - объясняется погрешностями по измерению потери массы, из-за сложности корректного удаления продуктов коррозии из глубоких язв, а также возможным отделением не полностью прокорродировших частиц сплава.

На основе проведённых коррозионных испытаний сплавов Mg-Zn-Ca можно заключить, что сплавы после всесторонней изотермическойковки, такие как S11-VIK1 и S11-VIK1P, обладают наименьшей скоростью коррозии на уровне  $\sim 1,5$  мм/год, согласно таблице 3.1.

Испытания сплавов Mg-Zn-Y (см. табл. 3.2) выявили, что сплавы типа Mg-1Zn-2.9Y, основанные на сплаве S3, демонстрируют чрезмерную скорость коррозии в пределах 15–26 мм/год из-за высокого содержания железа в сплаве S3. При этом заметно, что после ротационнойковки и равноканального углового прессования (S8 и S9) коррозия распределяется равномерно, тогда как всесторонняя изотермическаяковка (S3-VIK3) приводит к локализованной коррозии.

Сплав S12-VIKP2 (Mg-2.51Zn-6.84Y-0.6Zr), подвергнутый гибридной обработке, состоящей из всесторонней изотермическойковки и изотермической прокатки, демонстрирует скорость коррозии около  $\sim 4$  мм/год. Это примерно втрое выше по сравнению со сплавами Mg-1Zn-0.16Ca после всесторонней изотермическойковки.

Сводная гистограмма скорости коррозии представлена на рисунке 3.8.

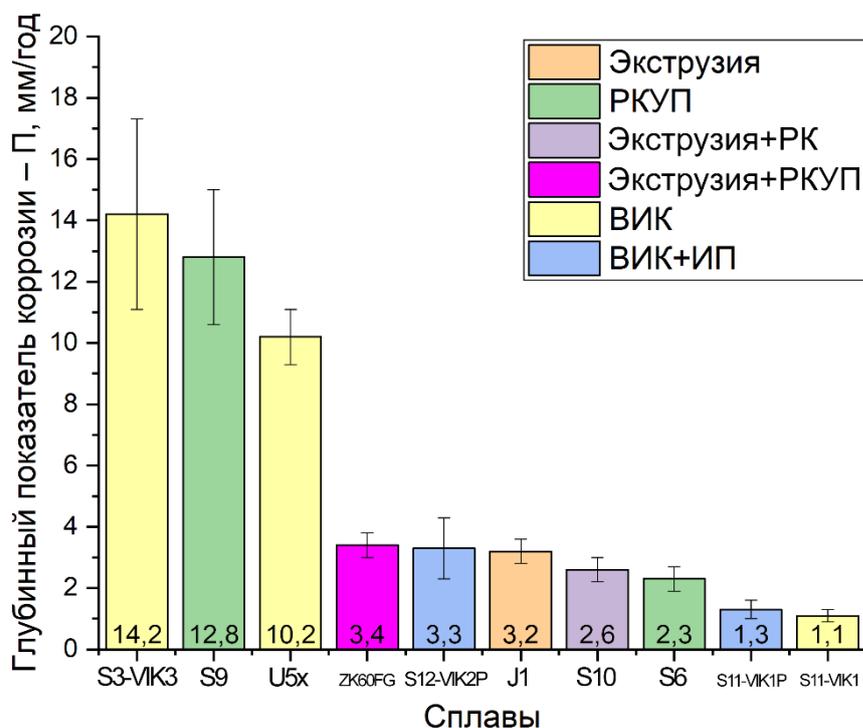


Рисунок 3.8 – Сводная гистограмма по скорости коррозии сплавов, рассчитанная по методу выделения водорода

### 3.3 Биомедицинские исследования

#### 3.3.1 Испытания *in-vitro*

Для проведения биомедицинских исследований, которые осуществлялись в сторонней организации (СамГМУ, см. раздел 2.6), не было смысла проводить испытания всех рассмотренных выше вариантов и нужно было отобрать наиболее перспективные. Очевидно, что такие сплавы должны обладать достаточной прочностью (предел прочности не менее 260 МПа) – для обеспечения конструкционной прочности, пластичностью (относительное удлинение не менее 12%) – для обеспечения возможности безопасного деформирования имплантатов (например, для их подгонки под конституцию конкретного пациента). На рисунке 3.9а результаты механических испытаний основных вариантов сплавов указаны в координатах Предел прочности – относительное удлинение. Пунктирными линиями указаны минимально необходимые требования, которым отвечают пять вариантов: S9, ZK60 FG, S3-VIK3, S11-VIK1P и U5x.

С другой стороны, скорость коррозии (резорбции) в растворе Рингера должна составлять не более 2 мм в год (то есть имплантат толщиной в 2 мм должен полностью исчезнуть за год). На рисунках 6.9б и в представлены данные для исследованных вариантов сплавов в координатах предела прочности и скорости коррозии, а также относительного удлинения и скорости коррозии. В первом случае лишь вариант S11-VIK1P соответствует установленным требованиям, тогда как во втором – два варианта: S11-VIK1 и S11-VIK1P.

По результатам исследования комплекса механических и коррозионных свойств из всего многообразия вариантов сплавов и обработок для биомедицинских исследований были выбраны следующие пять:

- 1) S6, состав Mg-4Zn-0.15Ca, подвергнутый обработке РКУП, проявляющий высокую пластичность и достаточную коррозионную стойкость;
- 2) S11-VIK1 состава Mg-1Zn-0.16Ca после обработки ВИК, как высокопластичный сплав с максимальной коррозионной стойкостью;
- 3) S11-VIK1P состава Mg-1Zn-0.16Ca после обработки ВИК+ИП, как единственный сплав, отвечающий всем требованиям;
- 4) S3-VIK3 состава Mg-1Zn-2,9Y после обработки ВИК;
- 5) S12-VIK2P состава Mg-2.51Zn-6.84Y-0.6Zr после обработки ВИК+ИП.

Указанные сплавы были выбраны из следующих соображений. Первые три сплава принадлежат системе легирования Mg-Zn-Ca, сплавы которой продемонстрировали минимальную скорость коррозии (резорбции). Последние два сплава принадлежат системе легирования Mg-Zn-Y, содержащей, так называемую LPSO-фазу, и имеют наилучшие механические характеристики. Кроме того, большинство из выбранных сплавов были в состоянии после всесторонней изотермическойковки, которая, на наш взгляд, среди всех методов интенсивной пластической деформации, позволяющих максимально измельчить зерно, с технологической точки зрения является более универсальной, т.к. не требует под каждый типоразмер специальной оснастки, как, например, равноканальное угловое прессование.

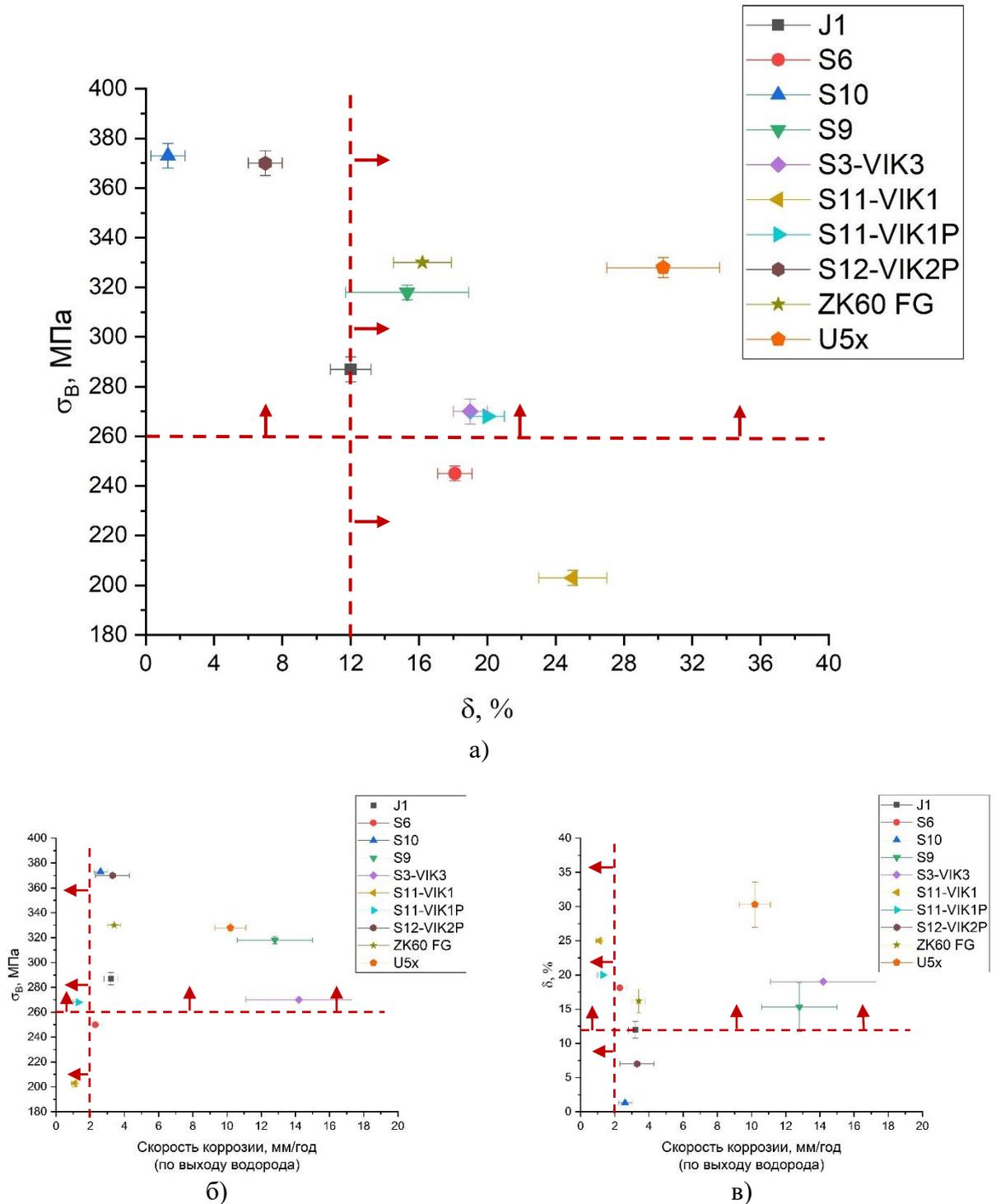


Рисунок 3.9 – Характеристики исследуемых вариантов магниевых сплавов в координатах: а – Предел прочности – Относительное удлинение; б – Предел прочности – Скорость коррозии; в – Относительное удлинение – Скорость коррозии

### 3.3.1.1 Определение цитотоксичности представленных материалов при помощи биохимического метода МТТ-теста

Таблица 3.4 демонстрирует результаты МТТ-теста. Из неё видно, что все исследованные материалы в различной степени способствуют гибели дермальных фибробластов в культуре. Магниевые сплавы показывают следующую цитотоксичность: низкая — S11-VIK1; средняя —

S11-VIK1P и S3-VIK3; высокая — S6; очень высокая — S12-VIK2P. Все полученные результаты статистически значимы относительно контроля.

Таблица 3.4 – Результаты исследования цитотоксичности образцов биорезорбируемых магниевых сплавов (МТТ–тест, ΔЕ, отн.ед/см<sup>2</sup>)

Показатели	Контроль, Клетки без образцов	Образец S6 + клетки	Образец S11-VIK1 +клетки	Образец S11-VIK1P +клетки	Образец S3-VIK3 +клетки	Образец S12-VIK2P +клетки
Среднее М	0,355	0,133	0,229	0,196	0,167	0,032
Дисперсия σ	0,013	0,021	0,063	0,020	0,022	0,010
% гибели		62,5%	35,5%	44,8%	53,0%	91,0%
Количество повторов n	6	6	6	6	6	6
Ошибка, p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

### 3.3.1.2 Определение пролиферативной активности и жизнеспособности фибробластов в присутствии материалов

*Контрольная культура.*

Микроскопическое исследование показало, что дермальные фибробласты в контрольной культуре приобрели вытянутую или веретенообразную форму при высокой плотности монослоя, с 2-4 длинными отростками и равномерно распределенной цитоплазмой. Клеточные границы были четкими. Спустя 2 часа после посева большинство клеток адгезировалось к пластику и распластывалось. На следующий день фибробласты начали формировать на дне культуральных лунок однородный монослой, соединяясь отростками. В процессе роста число клеток увеличивалось, они стали приближаться друг к другу, формируя "завитки". С повышением плотности монослоя клетки плотнее прилегали и становились менее распластанными. К пятому дню образовался 80% конфлюэнтный монослой, а на седьмой день клетки вошли в стационарную фазу.

Способности к клонообразованию у этой культуры не выявлено. При окраске суданом IV и гематоксилином цитолемма клеток ровная, цитоплазма слабо оксифильна и однородна. Ядра овальной формы с гладкой мембраной, хроматин мелкозернистый, распределен диффузно. Нейтральный жир в фибробластах отсутствует, что является нормальным. Морфофункциональные свойства клеток при исследовании прямым и непрямом методом практически не различались.

Результаты исследования пролиферативной активности дермальных фибробластов в исходном состоянии (контроль) и при совместном культивировании с образцами сплавов на третий день эксперимента представлены в таблице 3.5. На рисунке 3.10 показан внешний вид фибробластов вблизи сплавов при окраске Суданом IV и гематоксилином.

В присутствии образцов сплава S6 на третьи сутки наблюдается постепенное разрежение монослоя, которое наиболее выражено непосредственно под образцами в лунках с планшетными вставками. Расстояние между клетками увеличивается. В среде появляются слущенные клетки. Количество клеток уменьшено, появляются дефектные клетки. (рисунок 3.10б).

Таблица 3.5 – Пролиферативная активность дермальных фибробластов на третьи сутки эксперимента при совместном культивировании с образцами исследуемых сплавов

Срок эксперимента, сутки	Плотность монослоя, кл/1мм <sup>2</sup>	Индекс пролиферации, отн. ед.	Время удвоения, час
Исходные данные	89,1±4,5		
Контроль	663,4±25,6	1,8±0,2	29,2±0,6
S6	49,6±15,1	2,1 ±0,1,	-
S11-VIK1	433,9±14,6	1,57±0,5	28,1±0,6
S11-VIK1P	433,7±17,8	1,74±0,4	28,1±0,6
S3-VIK3	78,3±6,3	0,66±0.6	-
S12-VIK2P	-	-	-

В присутствии образца S11-VIK1 монослой сохранен, но происходит незначительное его разрежение. Клетки соединены между собой отростками. Фибробласты сохраняют морфофункциональные свойства. При окраске суданом IV и гематоксилином монослой сохранен. Форма фибробластов веретеновидная, клетки соединены между собой отростками, в цитоплазме нейтральный жир не обнаруживается (рис. 3.10в).

Для образца S11-VIK1 отмечается незначительный прирост клеток. Между клетками имеются свободные участки. Форма клеток полиморфная (фибробластоподобная, игловидная, полиморфная). Отростки у некоторых клеток вытянутые, у других - утолщенные. При окраске суданом IV и гематоксилином монослой сохранен, но несколько разрежен. Клетки в монослое соединены между собой отростками (рис. 3.10г).

На третьи сутки в присутствии образцов S3-VIK3 были обнаружены крупные тёмные частицы, выделившиеся с поверхности образца. Было отмечено значительное количество отслоившихся клеток и разреженность монослоя. Окраска суданом IV и гематоксилином показала фибробласты, соединённые тонкими отростками. Фибробласты имели нитевидную форму, рыхлую цитоплазму, ядра визуализировались с трудом (рис. 3.10д).



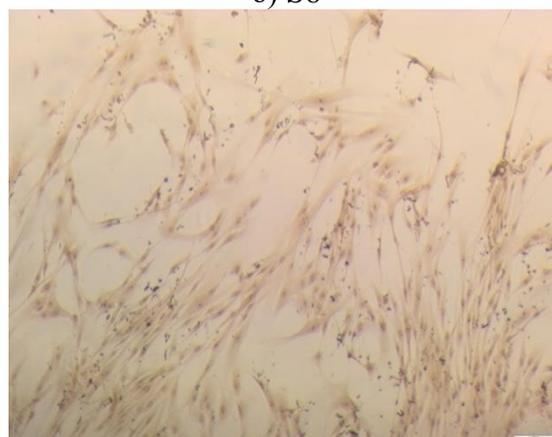
а) Контроль



б) S6



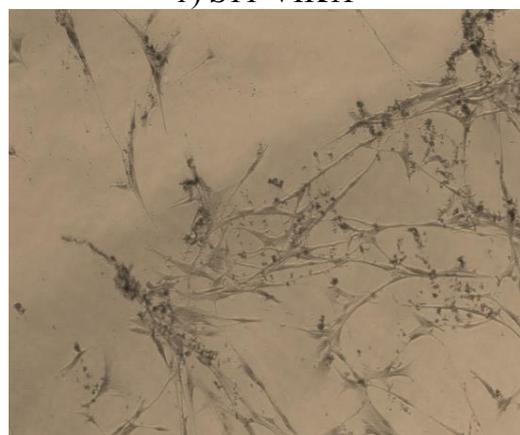
в) S11-VIK1



г) S11-VIK1P



д) S3-VIK3



е) S12-VIK2P

Рисунок 3.10 – Фибробласты вблизи образцов исследуемых сплавов на 3 сутки эксперимента. Нативная культура дермальных фибробластов. Инвертированный микроскоп. Фазовый контраст, окраска Суданом IV и гематоксилином. Увеличение 100

На третьи сутки наблюдения в инвертированном микроскопе в присутствии образцов S12-VIK2P были обнаружены крупные тёмные частицы, отделившиеся от образца. Отмечалось значительное количество отслоившихся клеток и разреженный монослой. При окраске суданом IV и гематоксилином визуализировались фибробласты, соединенные между собой с помощью утонченных отростков. Форма фибробластов нитевидная, цитоплазма рыхлая, ядра плохо визуализировались (рисунок 3.10e).

### 3.3.1.3 Выводы по результатам испытаний *in-vitro*

Из исследования цитотоксичности и адгезии клеток на культурах фибробластов человека можно сделать следующие выводы:

1) Тестирование биорезорбируемых магниевых сплавов показало, что все виды представленных материалов в различной степени вызывают гибель клеток в культуре фибробластов *in vitro*.

2) Результаты морфологических исследований полностью соответствуют биохимическим данным МТТ-теста. Образцы S6 и S12-VIK2P демонстрируют выраженную цитотоксичность, при которой гибель клеток превышает 50%.

Одной из ключевых причин гибели клеток может быть защелачивание среды, наблюдаемое при добавлении образцов в культуральную среду. Эта среда является водным раствором, содержащим неорганические соли, аминокислоты, витамины и глюкозу. Магний в составе сплавов вступает в реакцию с водой, образуя гидроксид магния ( $Mg(OH)_2$ ) и водород ( $H_2$ ). В результате частицы гидроксида магния, отделяющиеся от поверхности образцов, являются оптически плотными и нерастворимыми, что исключает их прямое токсическое влияние на клетки в культуре. Помимо защелачивания среды результатом этой реакции является образование в результате вокруг образцов колец из пузырьков газа, которые присутствовали во всех опытных лунках до конца наблюдения.

Следует отметить, что образцы, проявившие наименьшую цитотоксичность, относятся к сплаву Mg-1Zn-0.16Ca. Образец S3-VIK3 имеет цитотоксичность на грани между удовлетворительными и неудовлетворительными значениями. Поэтому для дальнейших доклинических исследований на животных были выбраны три сплава: S11-VIK1, S11-VIK1P и S3-VIK3.

## 3.3.2 Результаты доклинических экспериментальных исследований

### 3.3.2.1 Исследование внешних проявлений животных

Как было изложено в разделе 2.6.3 образцы исследуемых сплавов имплантировали крысам с формированием подкожного кармана или костного ложа.

Наблюдение за животными проводили в течение 3 месяцев с момента имплантации. К концу 1-х суток после операции животные чувствовали себя удовлетворительно: они были в меру активные, но берегли при движении переднюю правую лапу; ели, пили. Раны были сухими. К этому же сроку у всех крыс вокруг ран формируются уплотнения, при пальпации которых ощущается небольшая крепитация, что свидетельствует о присутствии газа в подкожно-жировой ткани. Эти уплотнения имеют бугристую поверхность и покрыты неизменной кожей (рисунок 3.11).

На вторые сутки эти уплотнения принимают максимальный размер диаметром 2,5 – 3 см и резко выступают над поверхностью кожи, твердые при пальпации. Видимых отличий между животными разных серий и с имплантатами из разных сплавов нет, рисунок 3.12.



Рисунок 3.11 – 1 сутки после операции. Начало формирования уплотнения вокруг раны

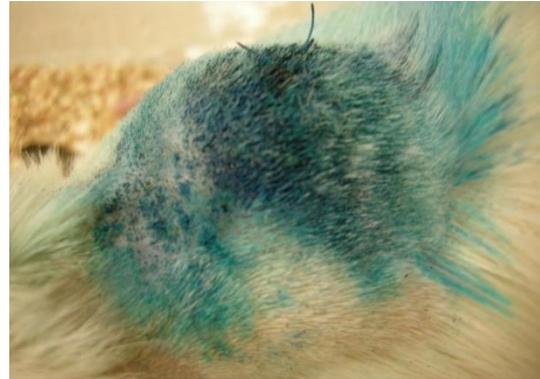


Рисунок 3.12 – Двое суток после операции. Уплотнение в области имплантации

Через неделю после операции все животные активные, при движении используют переднюю правую лапу, едят, пьют. Раны сухие, гранулирующие (рисунок 3.13). Через 14 суток уплотнения практически полностью рассасываются, становятся мягкими при пальпации. Визуально различий в размерах уплотнений не наблюдается. Через месяц животные внешне практически не отличались от интактных животных. Волосяной покров на выбритых участках почти восстановлен, раневая поверхность практически не визуализируется (рисунок 3.14).



Рисунок 3.13 – 1 неделя после операции. Сухие грануляции в области операционной ран



Рисунок 3.14 – 1 месяц после операции. Полная эпителизация раны в области имплантации. Уплотнение отсутствует

Через три месяца животные ни внешне, ни по поведенческим признакам не отличались от интактных (рисунок 3.15).



Рисунок 3.15 – Внешний вид животного через три месяца после операции

### 3.3.2.2 Исследование внутренних проявлений у животных

При вскрытии животных через месяц после операции под кожей, в области сформированного кармана около имплантированного материала визуализировался газовый пузырь, который у крыс с образцом S3-VIK3 выглядел больше, чем с образцами S11-VIK1 и S11-VIK1P (рисунки 3.16).

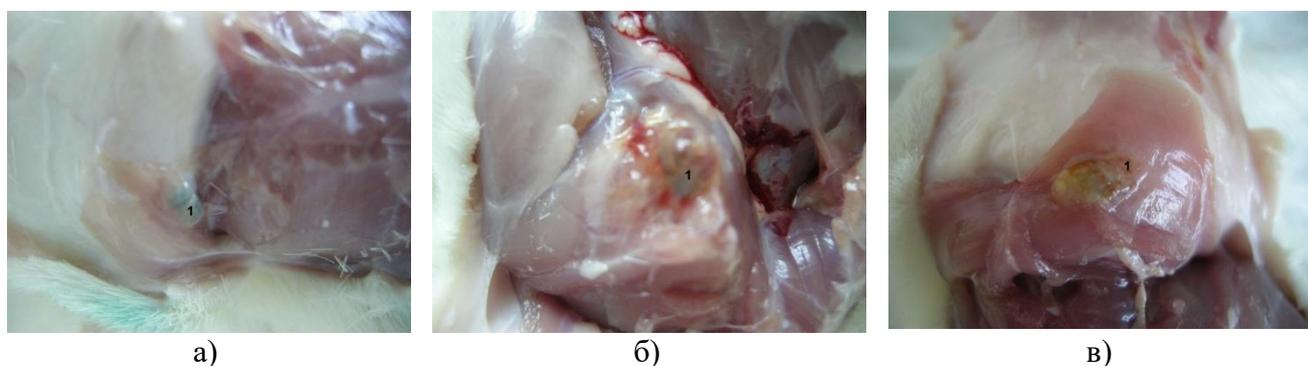


Рисунок 3.16 – Образцы исследуемых сплавов в подкожном кармане через месяц после операции: а – S11-VIK11, б – S11-VIK1P, в – S3-VIK3; 1 – газовый пузырь вокруг имплантата

Через 3 месяца после операции крысам проводили рентгенологическое исследование. На рентгенограмме лопатки крысы, которой был имплантирован образец S11-VIK1 в прямой проекции костно-травматических и костно-деструктивных изменений не выявлено. Справа в проекции подкрыльцового края лопатки визуализируется плотное инородное тело прямоугольной формы размерами 2x4,7 мм, с ровным четким контуром, на фоне неизменных мягких тканей (рисунок 3.17а).

На рентгенограмме крысы с образцом S11-VIK1P в прямой проекции костно-травматических и костно-деструктивных изменений не выявлено. Справа в проекции подкрыльцового края лопатки визуализируется плотное инородное тело, занимающее горизонтальное положение, прямоугольной формы, размерами 2х4 мм, с ровными нечеткими контурами, на фоне просветления окружающих тканей (вероятно, зоны эмфиземы). Слева, паравертебрально, в проекции проксимальной части ости лопатки, определяется плотное инородное тело, занимающее вертикальное положение, прямоугольной формы, размерами 1,6х3,8 мм с ровным достаточно четким контуром, на фоне неизменных мягких тканей (рисунок 3.17б).

На рентгенограмме животного с образцом S3-VIK3 в прямой проекции костно-травматических и костно-деструктивных изменений не выявлено. Справа в воротниковой зоне определяется зона повышения прозрачности тканей (эмфизема) размерами 10х8 мм. На остальном протяжении кости и мягкие ткани не изменены (рисунок 3.17в).



Рисунок 3.17 – Рентгенограмма лопатки крысы в прямой проекции с образцами сплавов, указанными стрелками: а – S11-VIK11, б – S11-VIK1P, в – S3-VIK3

Через 3 месяца после операции при вскрытии животных картина практически соответствовала 1 месяцу (рисунки 3.18). Сами образцы, при извлечении выглядели изъеденными. Размер образца S3-VIK3 по диаметру (1,1 мм) значительно отличался от исходного (2,1 мм), в отличие от других образцов.

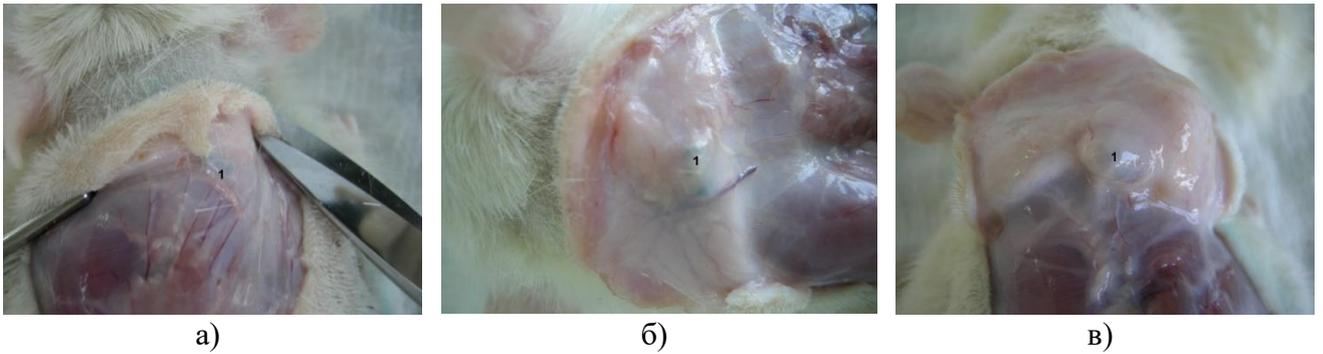


Рисунок 3.18 – Исследуемые образцы в подкожном кармане через 3 месяца после операции: а – S11-VIK11, б – S11-VIK1P, в – S3-VIK3; 1 – газовый пузырь вокруг имплантата:

Общий вид извлеченных образцов в сравнительном аспекте с исходными представлен на рисунке 3.19. Все образцы, через месяц после имплантации имеют изрытую поверхность с более светлыми или темными участками, без характерного металлического блеска. Через три месяца после имплантации внешний вид образцов отличался как от исходного, так и между собой. Образец S11-VIK1 имел несколько больший диаметр, чем до операции. Образцы S11-VIK1P и S3-VIK3 уменьшились в диаметре, наиболее заметно у образца S3-VIK3.



Рисунок 3.19 – Общий вид извлеченных образцов

### 3.3.2.3 Результаты гистологического исследования

Исследование гистологических образцов показало, что формирование рыхлой капсулы с множеством мелких сосудов наблюдается вокруг имплантатов в обоих случаях трансплантации: в подкожный карман и в области лопаточной кости.

В подкожном кармане во все сроки наблюдения самая рыхлая капсула обнаружена вокруг образца S3-VIK3 (рисунки 3.20, 3.21). С наружной стороны капсулы отмечается разволокнение

тканей, пустоты между коллагеновыми волокнами стромы, по-видимому, за счет пузырей газа. В этой же области большое количество кровеносных сосудов разного калибра – капилляры, артериолы, венулы; стенки некоторых из них утолщены. Количество мелких сосудов на 1 ед. площади больше вокруг образца S3-VIK3, что, по-видимому, вместе с большим количеством сосудов в капсуле, способствует более быстрому рассасыванию этого образца имплантата.

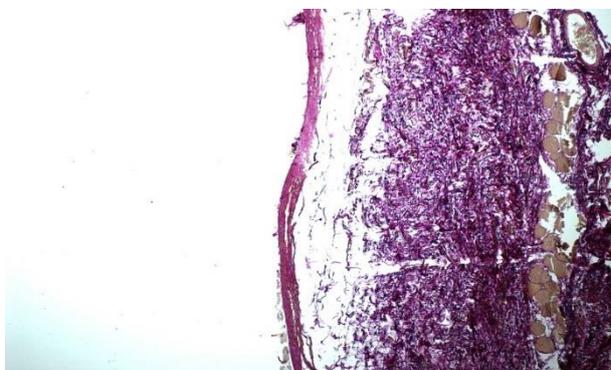


Рисунок 3.20 – Образец S3-VIK3.  
Соединительнотканная капсула,  
образованная вокруг имплантата.  
Окраска пикрофуксином по Ван Гизон.  
Увеличение 100

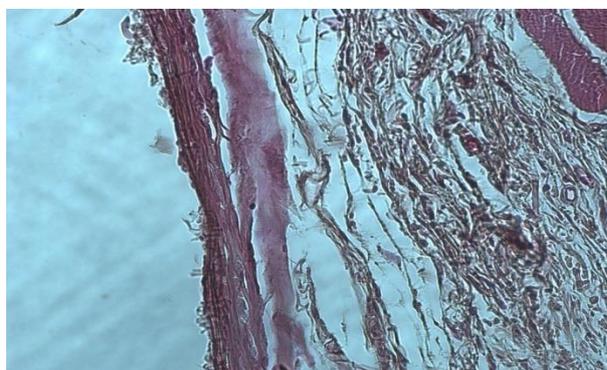


Рисунок 3.21 – Образец S3-VIK3.  
Разволоknение коллагеновых волокон,  
прилежащих к капсуле. Окраска  
гематоксилином и эозином. Увеличение  
400

Гистологическая картина подкожного кармана вокруг образцов S11-VIK1 (рисунки 3.22, 3.23) и S11-VIK1P (рисунки 3.24, 3.25) практически похожа. Соединительнотканная капсула имеет более плотное строение. Прилежащие к капсуле ткани у образца S11-VIK1P более разволокнены, чем у образца S11-VIK1. В то же время застой крови можно видеть только в отдельных резко расширенных капиллярах в ткани вокруг образца S11-VIK1.

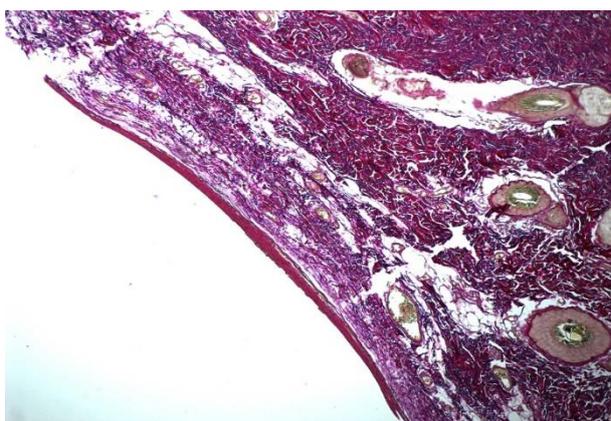


Рисунок 3.22 – Образец S11-VIK1.  
Отсутствие разволокнения в прилежащих к  
капсуле тканях. Окраска пикрофуксином по  
Ван Гизон. Увеличение 100

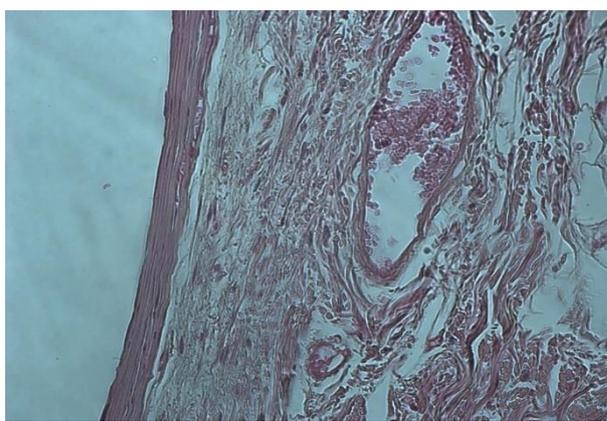


Рисунок 3.23 – Образец S11-VIK1. Резко  
расширенные капилляры. Окраска  
гематоксилином и эозином. Увеличение  
400

При имплантации в костное ложе вокруг образцов также образуется соединительнотканная капсула. Прилежащая к кости часть капсулы более разволокнена (рисунок 3.26). На остальном протяжении в капсуле наблюдаются продольные промежутки между пучками волокон, скорее всего образованные скоплением газовых пузырей (рисунок 3.27). В отличие от капсул в подкожном кармане в капсуле костного ложа кровеносных сосудов мало, как правило, они небольшого диаметра и имеют тонкие стенки.

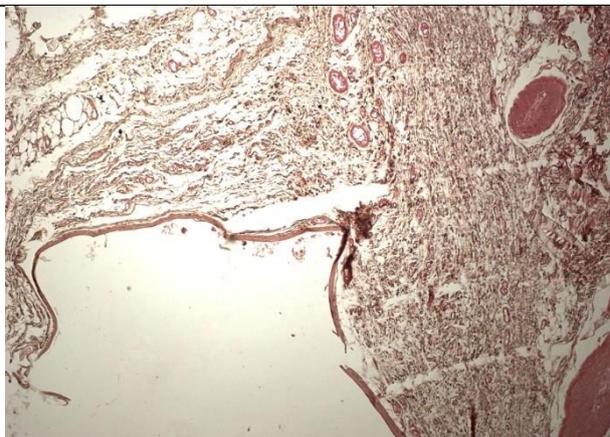


Рисунок 3.24 – Образец S11-VIK1P. Кровеносные сосуды в прилежащей к капсуле ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100

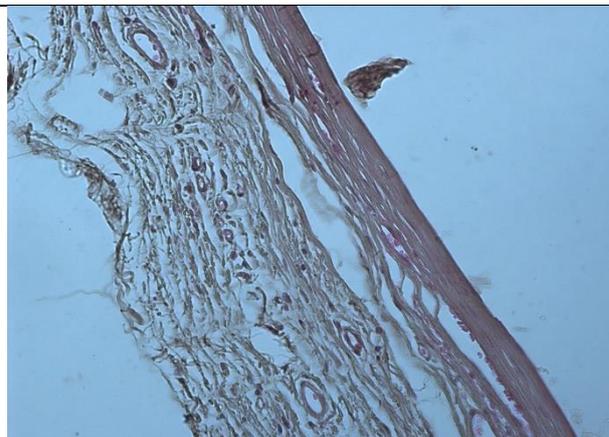


Рисунок 3.25 – Образец S11-VIK1P. Разволокнение коллагеновых волокон, прилежащих к капсуле. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400

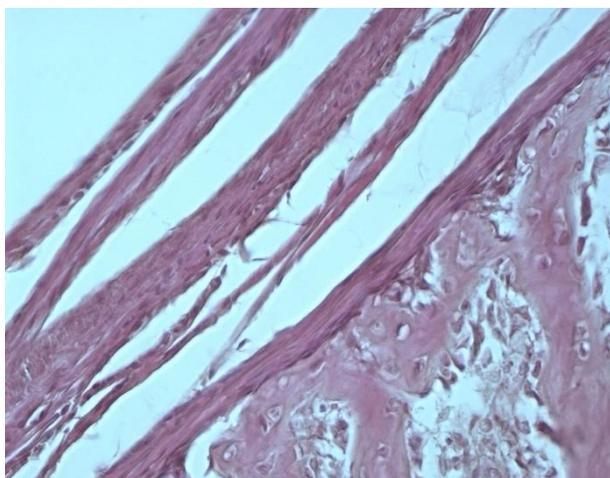


Рисунок 3.26 – Разволокнение коллагеновых волокон капсулы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100

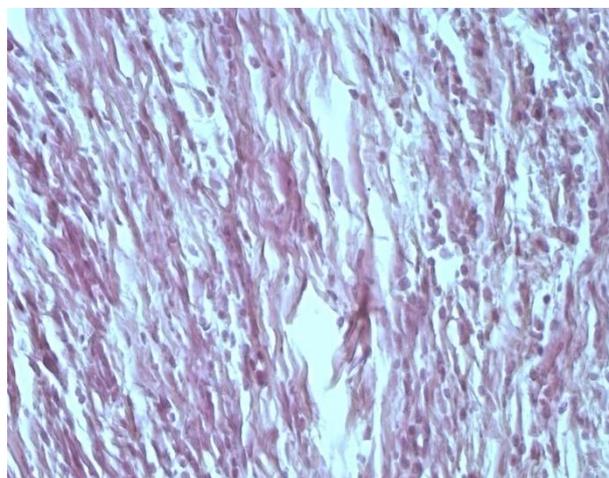


Рисунок 3.27 – Продольные промежутки между пучками волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400

Таким образом, каждый из трех образцов оказался окружен рыхлой волокнистой капсулой, насыщенной сосудами. Вблизи капсулы наблюдалось разрыхление тканей, предположительно вызванное газообразованием.

### 3.3.2.4 Выводы по результатам испытаний in-vivo

На основании доклинических исследований можно сделать следующие выводы:

1) Во всех трех образцах материалов, имплантированных в модель «кармана» и костный дефект лопатки, обнаружена их интеграция и постепенная резорбция с выделением газа.

2) Гистологическое исследование области размещения материалов показало их отграничение от окружающих тканей рыхлыми волокнистыми капсулами, достаточно богатыми сосудами с нередкой деструкцией волокон в переимплантарной зоне, возможно, связанной с выделением газа.

3) Имплантация образцов S11-VIK1 и S11-VIK1P по сравнению с образцом S3-VIK3 вызывает образование вокруг имплантата газового пузыря меньшего размера, что очевидно связано, с меньшей скоростью резорбции.

4) Экспериментальные результаты в целом не изменили функциональное состояние животных, однако локализованные эмфизематозные изменения в зонах имплантации образцов требуют дальнейшего исследования. Возможно, необходимо усовершенствовать технологии производства материалов и сформулировать рекомендации для их клинического применения.

Практические рекомендации: при имплантации пациентам биодеградируемых магниевых сплавов необходимо создать условия для отвода выделяющегося в процессе рассасывания материала газа наружу, что будет препятствовать развитию эмфиземы и формированию соединительно-тканной капсулы и таким образом способствовать хорошей интеграции металлических конструкций.

### 3.4 Выводы по главе 3

1. Проведены многочисленные исследования на трёх группах перспективных магниевых сплавов: Mg-Zn-Ca, Mg-Zn-Y и Mg-Zn-Zr. Изучались их различные микроструктурные состояния, созданные с помощью разнообразных термомеханических обработок, включая передовые методики интенсивной пластической деформации, которые ранее на этих сплавах не использовались.
2. Среди исследуемых образцов магниевых сплавов наилучший баланс механических свойств (прочность и пластичность) показали сплавы, подвергнутые обработке различными способами ИПД: S9 (РКУП), ZK60 FG (Экструзия + РКУП), S3-VIK3 (ВИК), S11-VIK1P (ВИК + изотермическая прокатка) и U5x (ВИК).
3. Наименьшей скоростью коррозии (резорбции) в растворе Рингера из исследуемых сплавов обладают сплавы системы Mg-Zn-Ca, при этом у сплавов Mg-1Zn-0.2Ca скорость коррозии примерно в два раза ниже, чем в сплаве с большим содержанием цинка Mg-4Zn-0.15Ca.

4. По результатам биомедицинских исследований, включая тесты на цитотоксичность, клеточную адгезию и доклинические испытания на животных, наиболее успешные результаты показали сплавы состава Mg-1Zn-0.2Ca.
5. Основные результаты, полученные в данной главе, опубликованы в работах [x1-x4].

## 4 СТРУКТУРА, КОРРОЗИОННО-УСТАЛОСТНЫЕ И ТЕМПЕРАТУРНО-СКОРОСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СПЛАВОВ СИСТЕМЫ Mg-Zn-Ca

По итогам отбора в третьей главе, лучшим с точки зрения механических, коррозионных и биомедицинских испытаний стал сплав системы Mg-Zn-Ca номинального состава Mg-1Zn-0.2Ca, поэтому именно он был принят в качестве основного для проведения дальнейших исследований, в том числе наиболее методически сложных коррозионно-усталостных испытаний.

### 4.1 Анализ микроструктуры

Согласно биомедицинским исследованиям (раздел 3.3) удовлетворительные результаты показали только два сплава одного и того же химического состава Mg-1Zn-0.2Ca изучался в двух состояниях: S11-VIK1 — после всесторонней изотермическойковки, и S11-VIK1P — послековки с последующей изотермической прокаткой. Эти два варианта подверглись детальному микроструктурному исследованию.

#### 4.1.1 Сплав Mg-1Zn-0.2Ca в состоянии ВИК (S11-VIK1)

На изображении 4.1 представлена микроструктура сплава Mg-1Zn-0.2Ca после изотермической всестороннейковки. Сплав демонстрирует однородную структуру, состоящую из полностью рекристаллизованных мелких зерен. В плоскости параллельной предполагаемой оси заготовки (хотя в случае этойковки «ось заготовки» является условной) наблюдается текстура, свойственная РКУП (рис. 4.2), с более плавным распределением базисных плоскостей по отношению к полюсам, что можно считать преимуществом. Текстурированный пик составляет всего 6,5. Также отмечается отсутствие двойникования после обработки.

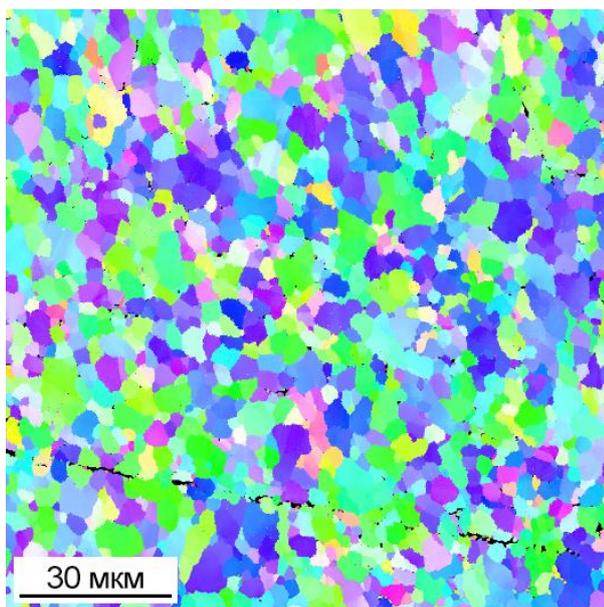


Рисунок 4.1 – Карта распределения ориентировок для сплава Mg-1Zn-0,2Ca (S11-VIK1)

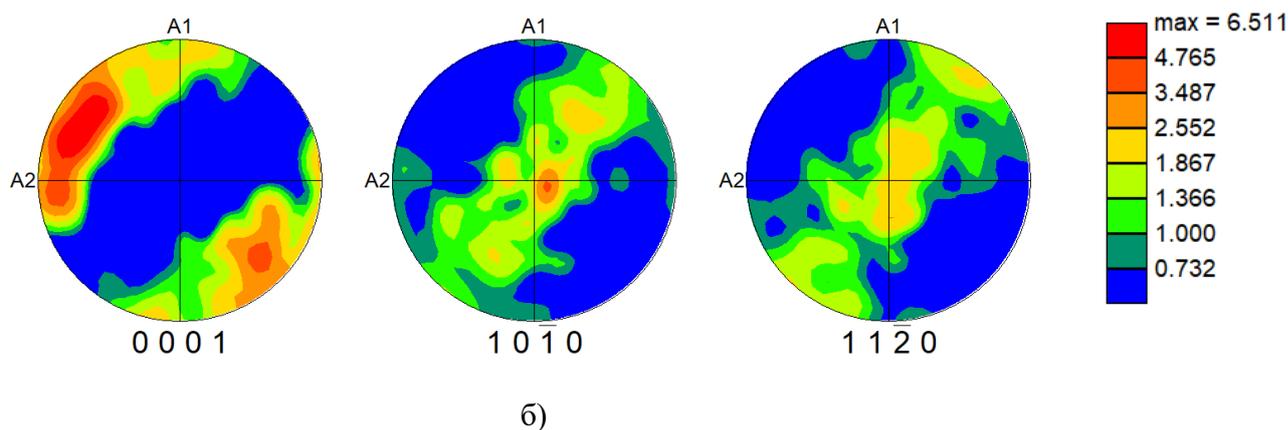


Рисунок 4.2 – Полюсные фигуры в плоскости TD1-TD2 для сплава Mg-1Zn-0,2Ca (S11-VIK1)

#### 4.1.2 Сплав Mg-1Zn-0.16Ca в состоянии ВИК+изотермическая прокатка (S11-VIK1P)

На рисунке 4.3 представлены карты ориентации зерен образца S11-VIK1P в направлениях ND, TD и RD. Используя методы обратной электронной дифракции и рентгеновского микроанализа, было выявлено, что в направлениях ND, TD и RD химический состав распределен равномерно, без указаний на формирование специфических фаз. Исключением служат локальные включения кальция и цинка в магниевой основе (рис. 4.4).

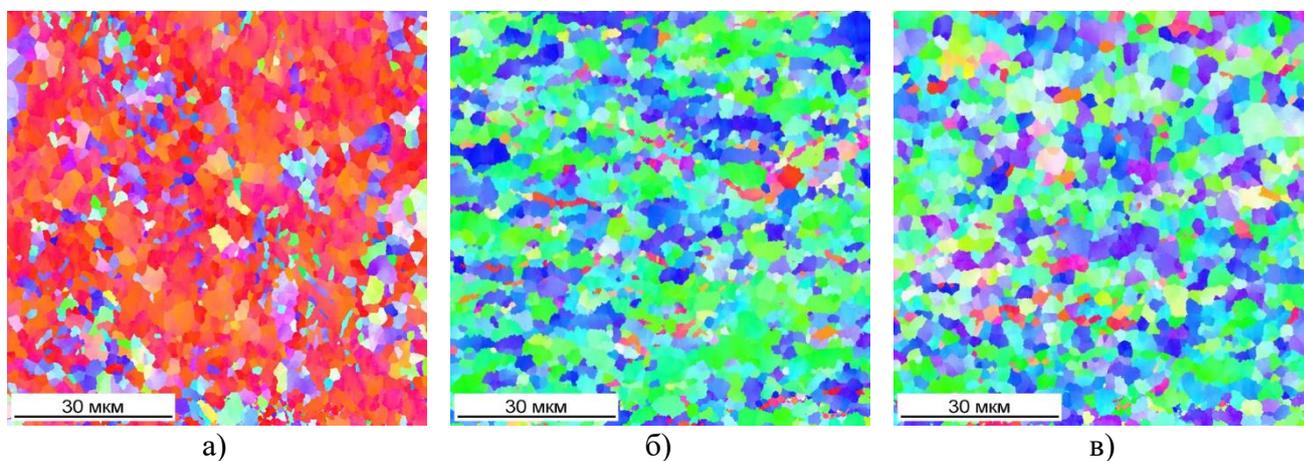
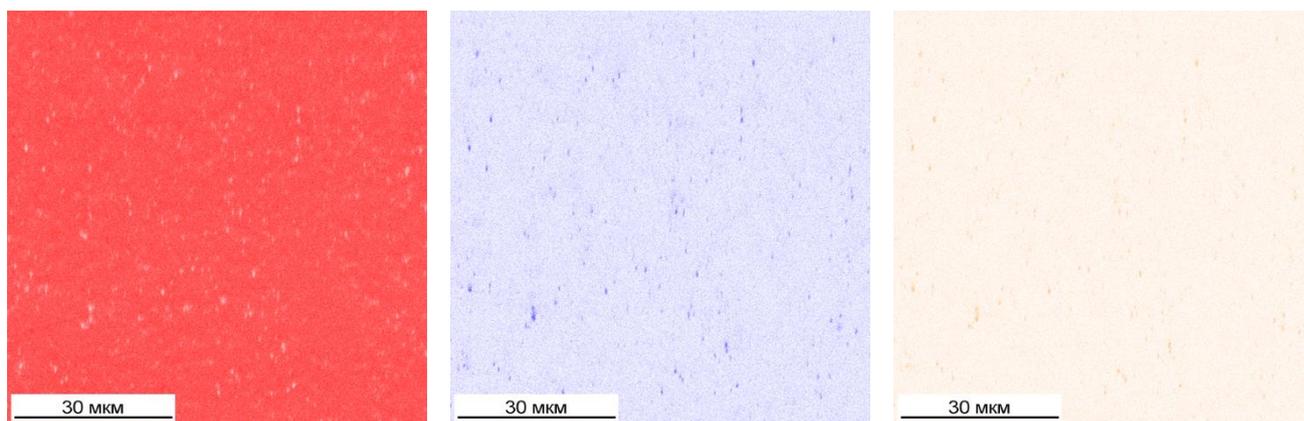


Рисунок 4.3 – Карта распределения ориентировок в образце S11-VIK1P для направлений: а – ND, б – TD, в – RD



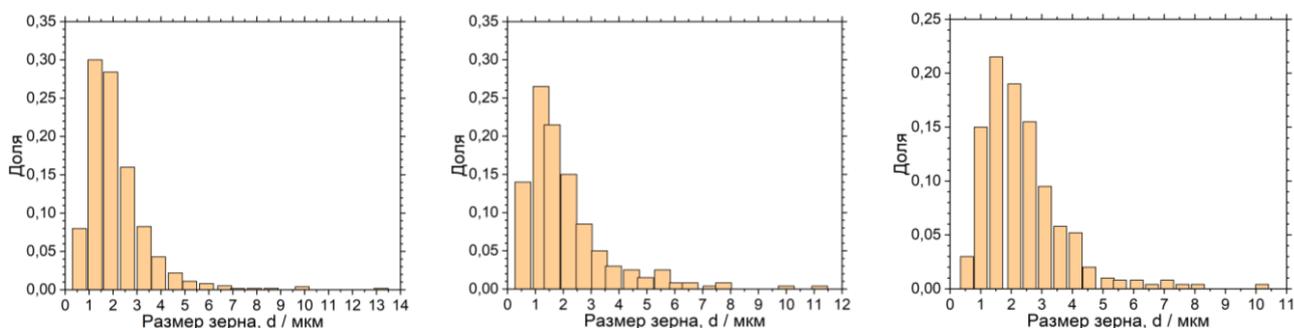
а) магний Mg

б) кальций Ca

в) цинк Zn

Рисунок 4.4 – Результаты рентгеноспектрального микроанализа (карты распределения химических элементов) образца S11-VIK1P с поверхности образца

На рисунках 4.5 и 4.6 показаны гистограммы распределения размеров зерен и углов разориентировки границ зерен для трех направлений. Замечено, что для направлений TD и RD распределения по размерам и углам практически схожи, немного отличаясь от направления ND. В частности, в направлениях TD и RD при осадке и прокатке наблюдается увеличение размера зерна ( $1\div 3$  мкм) по сравнению с направлением ND ( $1\div 2$  мкм) (рис. 4.5). Более того, для направления ND на гистограмме по углам разориентировки присутствует более заметная высокоугловая составляющая по сравнению с TD и RD (рис. 4.15).



а)

б)

в)

Рисунок 4.5 – Гистограмма распределения зерен по размерам в образце S11-VIK1P для направлений: а – ND, б – TD, в – RD

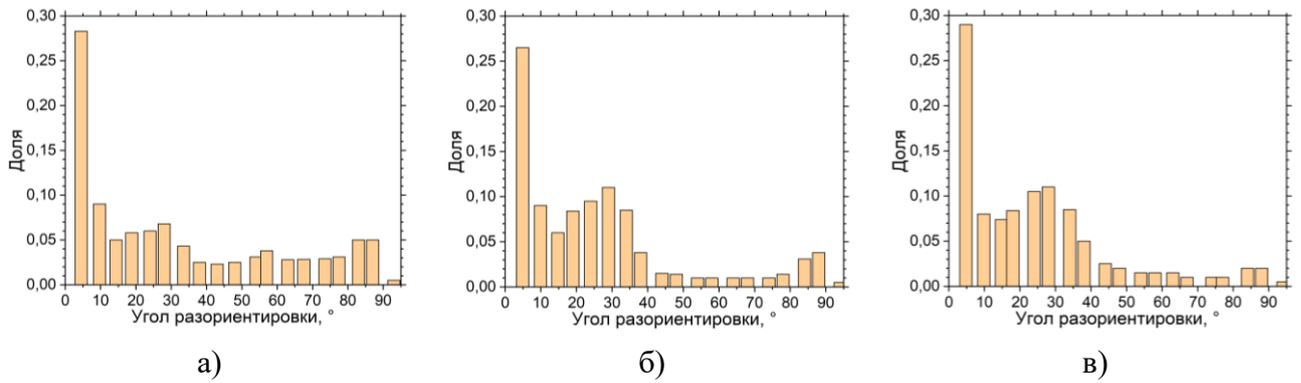


Рисунок 4.6 – Гистограмма распределения границ зерен по углам разориентировок в образце S11-VIK1P для направлений: а – ND, б – TD, в – RD

После изотермической прокатки сплава Mg-1Zn-0,2Ca, подвергнутого всесторонней изотермической ковке, в материале формируется характерная текстура прокатки. Базисные плоскости располагаются перпендикулярно направлению прокатки (рисунок 4.7). Эта текстура значительно острее по сравнению со сплавом S11-VIK1, с пиками на уровне 20 и 26 для плоскостей RD-ND и RD-TD соответственно.

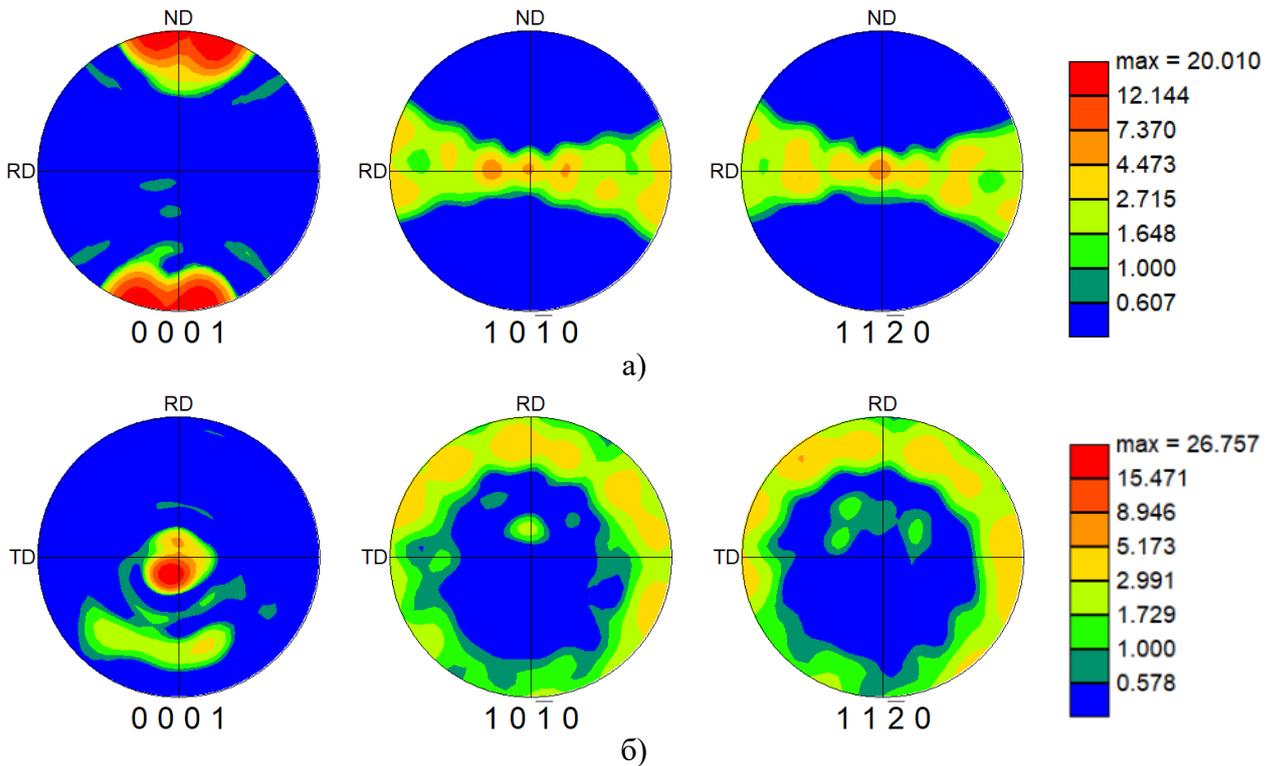


Рисунок 4.7 – Полусные фигуры для сплава Mg-1Zn-0,2Ca (S11-VIK1P) в плоскости: а – RD-ND, б – TD-RD

#### 4.2 Усталостные и коррозионно-усталостные испытания

Имплантаты, установленные как в челюстно-лицевой, так и опорно-двигательной системах человека, неизбежно работают в условиях циклического изменения нагрузок, т.е. в

усталостном режиме, а с учетом окружающей их биологически активной среды, то в еще и намного более жестких условиях – коррозионно-усталостных. Поэтому одним из важнейших свойств разрабатываемого материала является высокое сопротивление коррозионной усталости в биологически активной среде, в качестве которой в нашем случае выбрана одна из самых «жестких» - раствор Рингера. Подробно методика проведения усталостных испытаний описана в разделе. 2.6.

#### 4.2.1 Усталостные испытания на воздухе

Результаты усталостных испытаний на воздухе с постоянной амплитудой напряжения, симметричным циклом и частотой 80 Гц для сплава Mg-1Zn-0,2Ca в трех состояниях — литом, после ВИК (S11-VIK1), после ВИК+ИП (S11-VIK1P) — показаны на рисунке 4.8. Как видно, усталостная прочность на воздухе при циклах до разрушения  $2 \times 10^7$  для сплава S11 в литом состоянии ( $\sigma_{-1} = 40$  МПа) существенно (вдвое) ниже, чем у S11-VIK1 ( $\sigma_{-1} = 80$  МПа) и в 2,75 раза меньше по сравнению с S11-VIK1P ( $\sigma_{-1} = 110$  МПа).

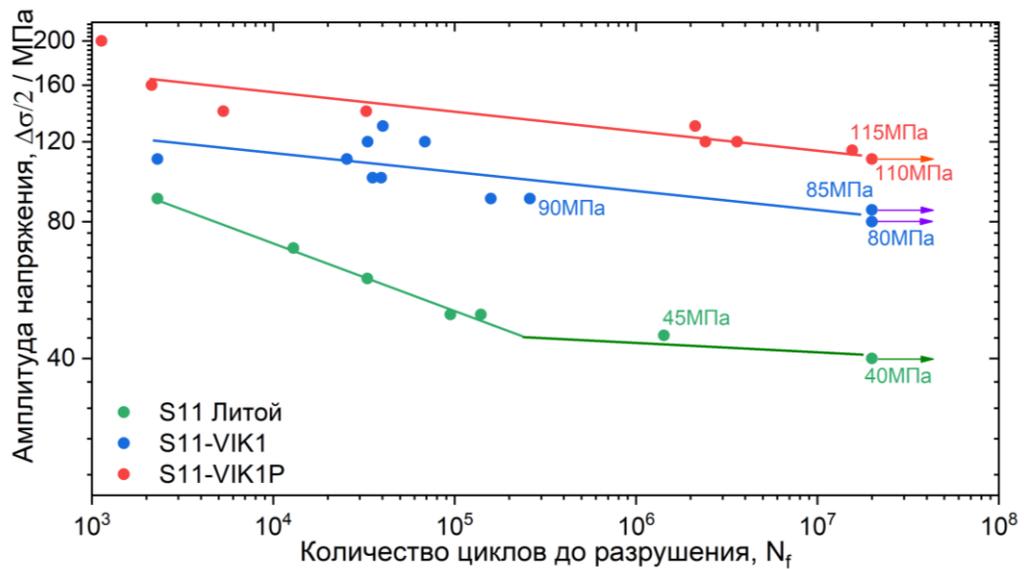


Рисунок 4.8 – Усталостные кривые (аппроксимации экспериментальных данных) для сплава S11 трех состояниях: литом, после ВИК (S11-VIK1), после ВИК+ИП (S11-VIK1P), испытанных на воздухе

#### 4.2.2 Усталостные испытания в растворе Рингера

Тем не менее, при усталостных испытаниях образцов этих полуфабрикатов в коррозионной среде, такой как раствор Рингера, наблюдается значительное снижение их усталостных характеристик (рис. 4.9). Если для литого состояния на базе  $10^6$  циклов падение составляет всего 8 МПа (в 1,18 раза), то для S11-VIK1 происходит снижение с  $\sim 93$  МПа до 65

МПа (в 1,43 раза), а для S11-VIK1P с ~125 МПа до 80 МПа (в 1,56 раза). Отметим, что, на самом деле, это хороший результат, т.к. для самого известного коррозионностойкого сплава, перспективного и даже уже применяющегося в медицине, WE43 аналогичное падение предела выносливости на базе  $10^6$  циклов происходит со 125 МПа до 75 МПа (в 1,67 раза) [107], т.е. намного резче, а учитывая, что в цитируемой работе его испытания проводили в более «мягкой среде – растворе Хэнкса, то в растворе Рингера были бы еще более худшие результаты.

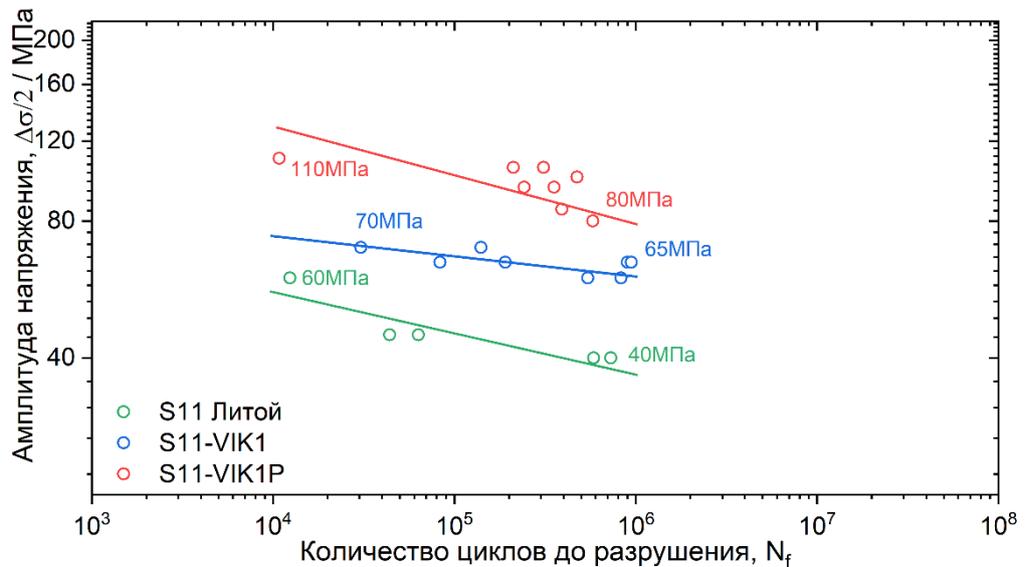


Рисунок 4.9 – Усталостные кривые (аппроксимации экспериментальных данных) для сплава S11 трех состояниях: литом, после ВИК (S11-VIK1), после ВИК+ИП (S11-VIK1P), испытанных в коррозионной среде раствора Рингера

Очевидно, что полуфабрикат S11-VIK1P демонстрирует наибольшую стойкость к усталости в биологически активной среде. Его условный предел выносливости при  $10^6$  циклах составляет около 80 МПа, что является отличным результатом для малолегированного магниевого сплава (Mg-1Zn-0,16Ca). Этот показатель значительно превышает минимальное требование в 60 МПа для предела коррозионной усталости, установленное в разделе 1.15. Таким образом, благодаря комбинированной двойной обработке: всесторонняя изотермическая ковка с последующей изотермической прокаткой, стало возможным достичь такого высокого результата.

#### 4.3. Температурно-скоростные испытания сплавов

В большинстве случаев для изготовления изделий медицинского назначения требуются полуфабрикаты определенного профиля (например, прутки), в том числе малых размеров в одном или двух измерениях – тонкостенные трубки, фольги, проволока и т.д. Получение таких полуфабрикатов связано с применением технологий больших деформаций - глубокой вытяжки, прокатки, экструзии с большими обжатиями. Все эти процессы с необходимостью

контролируются рядом управляющих параметров, среди которых важнейшими являются: деформация, скорость деформации и температура. С учётом этих соображений, разработка технологии производства инновационных изделий медицинского назначения невозможна без знания температурно-скоростного поведения перспективных магниевых сплавов в процессе активной деформации, причём конечная цель состоит не только в разработке технологии получения полуфабрикатов заданной геометрии, но и в необходимости формирования требуемых функциональных свойств. То есть, чтобы понимать при каких температурах, скоростях деформации и степенях обжатия осуществлять эти технологии, требуется знание всех основных механических характеристик (предел текучести, коэффициент деформационного упрочнения, предел прочности, относительное сужение и т.п.), а также закономерности протекания динамической рекристаллизации в широком диапазоне температур и скоростей деформаций.

Ранее установлено, что метод интенсивной пластической деформации, в частности изотермическая ковка, позволяет достигнуть превосходного сочетания механических, коррозионных и медико-биологических характеристик для сплава Mg-1Zn-0.2Ca. Поэтому при дальнейшей технологии получения конкретного полуфабриката нельзя допустить потерю этого уникального комплекса, т.е. не допустить режим динамической рекристаллизации, или обеспечить режим динамической рекристаллизации без роста зерна. Соответственно, для данного сплава требуется построить карту динамической рекристаллизации в зависимости от деформации, скорости деформации и температуры.

#### **4.3.1 Сплав Mg-1Zn-0.15Ca (ZX10)**

В данном случае исследование проведено на полуфабрикате S13-VIK+O (Mg-1Zn-0.15Ca, ZX10) описанном в разделе 2.1.2, после проработки структуры по схеме всесторонней изотермическойковки и осадки.

##### **4.3.1.1 Исходная микроструктура**

Исходная микроструктура обладает разнообразием форм и размеров зерен (рис. 4.10а). Хотя распределение размеров зерен остается равномерным, их диаметр варьируется от 1 до 25-30 мкм (рис. 4.10б). Пик гистограммы находится в области мелких зерен, размером 2-3 мкм. Углы разориентировки распределены практически равномерно, с заметным пиком около 30°. Такая микроструктура свидетельствует о том, что процесс рекристаллизации во время изотермических ковочных операций не завершился полностью. Крупные зерна были вытянуты в направлении последнего сжатия (горизонтальное направление на рис. 4.10в).

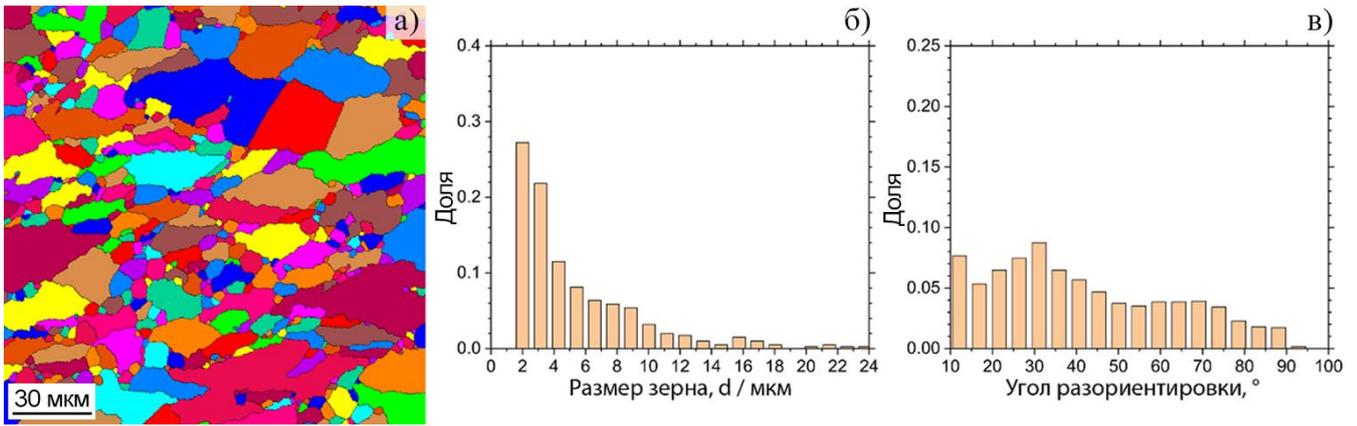


Рисунок 4.10 – Исходная микроструктура сплава ZX10 (а) и его параметры: (б) – распределение зерен по размерам; (в) – распределение углов разориентировки между зернами

#### 4.3.1.2 Механические испытания

Диаграммы мех. испытаний на одноосное растяжение при разных температурах и скоростях деформации показаны на рисунках 4.11а-д. Условный предел текучести  $\sigma_{0,2}$ , предел прочности  $\sigma_{UTS}$ , относительное удлинение  $\varepsilon_f$  и средняя скорость деформационного упрочнения  $\theta_{3-10}$ , определенная между 3% и 10% деформацией, представлены в таблице 4.1. Чтобы облегчить наблюдение за изменениями диаграмм растяжения с температурой, на рис. 4.11е приведены кривые  $\sigma(\varepsilon)$ , полученные при одной и той же скорости деформации  $5 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$  и различных температурах.

Таблица 4.1 — Механические свойства и параметры акустической эмиссии

T, °C	$\dot{\varepsilon}$ , s <sup>-1</sup>	$\sigma_{0,2}$ , МПа	$\sigma_{UTS}$ , МПа	$\theta_{3-10}$ , МПа	$\sigma_0^{AE}$ , МПа	$\sigma_{max}^{AE}$ , МПа	$\varepsilon_{cr}^{AE}$ , %
20	$5 \cdot 10^{-4}$	74±2.5	193±3	734±24	60±4	93±4	-
	$5 \cdot 10^{-3}$	77±3	200±3	793±29	23±1	82±3	-
	$2 \cdot 10^{-2}$	77±3	210±3	835±32	38±2	74±3	> $\varepsilon_f$
100	$2 \cdot 10^{-2}$	76	167	563	38	78	-
150	$5 \cdot 10^{-4}$	100±4	141±3	222±9	45±2	82±3	4.8±0.2
	$5 \cdot 10^{-3}$	120±5	162±5	224±11	45±2	73±3	7±0.3
	$2 \cdot 10^{-2}$	62±2.5	148±3	490±18	30±2	58±2	-
200	$5 \cdot 10^{-4}$	75±3	108±3	178±9	26±3	72±3	2.5±0.1
	$5 \cdot 10^{-3}$	105±4	140±5	182±9	28±3	68±3	5.0±0.2
	$2 \cdot 10^{-2}$	102±4	135±6	237±11	63±4	80±3	12±0.4
250	$5 \cdot 10^{-4}$	56±2	80±3	-58±8	-	-	-
	$5 \cdot 10^{-3}$	65±3	96±3	58±7	35±2	64±3	1.7±0.1
	$2 \cdot 10^{-2}$	70±3	115±5	165±10	23±2	58±3	2.8±0.1
300	$5 \cdot 10^{-4}$	22±2	30±3	-39±20	-	-	-
	$5 \cdot 10^{-3}$	44±3	57±4	-16±8	-	-	-
	$2 \cdot 10^{-2}$	51±3	63±4	19±8	-	-	-

Как и предполагалось, с увеличением температуры предел прочности при растяжении снижался, а относительное удлинение до разрушения увеличивалось. Наиболее выраженные изменения в механических свойствах проявлялись начиная с 250°C. Любопытным результатом стало то, что предел текучести рос при 150°C по сравнению с комнатной температурой, а затем снижался с дальнейшим увеличением температуры испытаний. Понимание этой аномалии в поведении предела текучести требует подробных микроструктурных исследований, выходящих за рамки данного анализа, которые могут стать темой будущих работ.

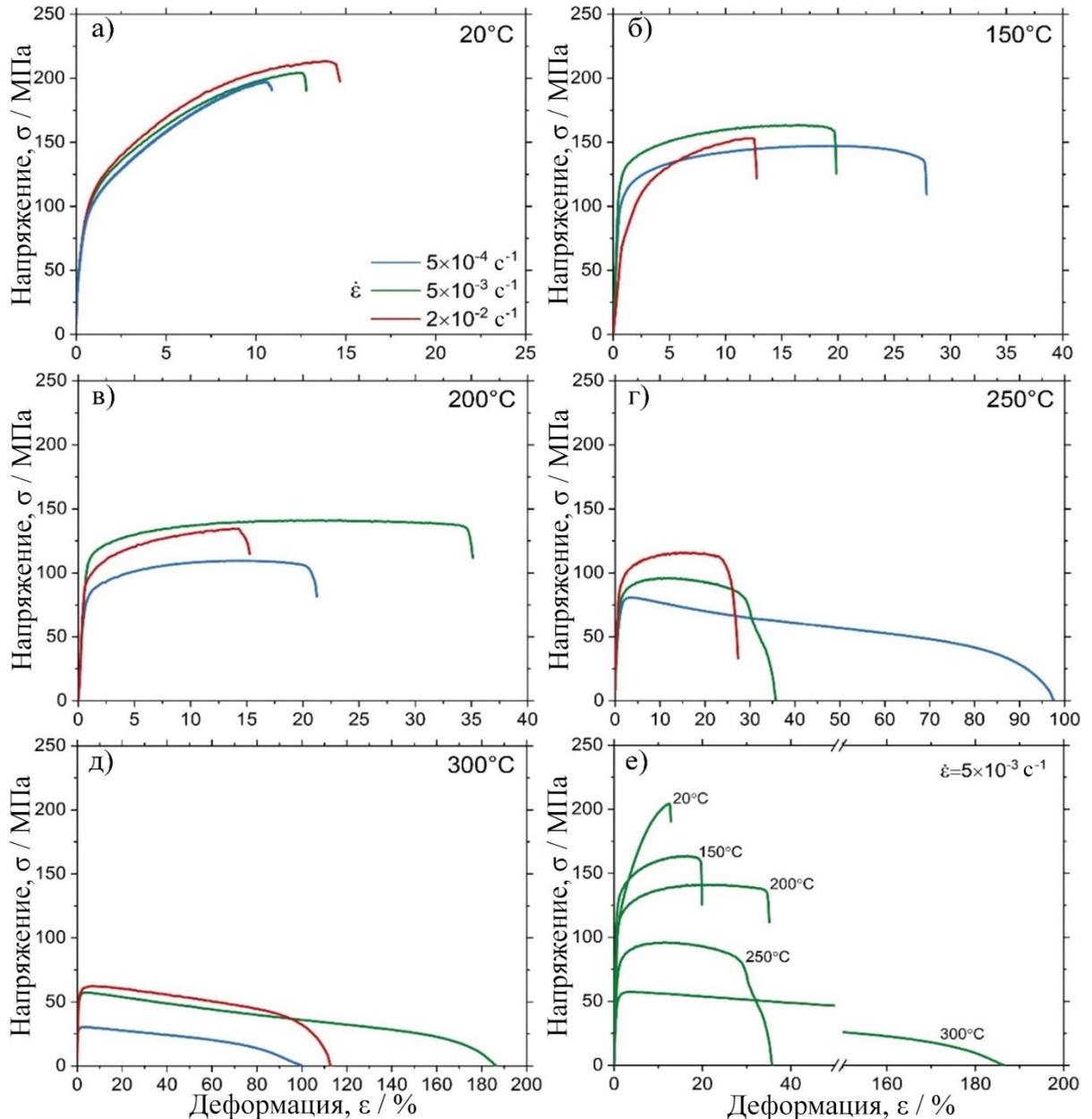


Рисунок 4.11 — Диаграммы растяжения образцов сплава ZX10, испытанных при различных температурах и трех скоростях деформации (цветовая маркировка, показанная в (а), применима ко всем участкам): (а) 20 °С, (б) 150 °С, (в) 200 °С, (г) 250 °С, (д) 300 °С и (е) сводный график, показывающий эволюцию кривых  $\sigma(\varepsilon)$ , полученных при  $\dot{\varepsilon}=5 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  с увеличением температуры испытания

### 4.3.1.3 Акустическая эмиссия

На рисунке 4.12 демонстрируется изменение энергии и медианной частоты акустической эмиссии (АЭ) во времени (или при деформации), синхронизированное с аналогичными диаграммами напряжений  $\sigma(\varepsilon)$ . Для более глубокого анализа влияния температуры и скорости деформации на акустическую эмиссию, на рисунках 4.12а-д показаны результаты, полученные при одинаковой скорости деформации  $2 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$ , но при разных температурах. Кроме того, на рисунке 4.12 г,е,ж проиллюстрированы данные, полученные при изменении скоростей деформации при одной и той же температуре испытания  $200^\circ\text{C}$ . Для испытаний, выполненных при  $250^\circ\text{C}$  с наименьшей скоростью деформации (как и для всех испытаний, выполненных при  $300^\circ\text{C}$ ), уровень АЭ был довольно низким, т. е. близким к фоновому шуму. Поэтому эти результаты были исключены из анализа в настоящей работе.

Как и в случае с большинством металлических материалов [166], при нагружении сплава Mg-1Zn-0.2Ca акустическая эмиссия (АЭ) достигает максимума вскоре после начала пластической деформации и постепенно снижается. Это связано с уменьшением средней длины свободного пробега дислокаций из-за постоянного увеличения их плотности. Одновременно спектр АЭ смещается в область более высоких частот, что проявляется в стабильном росте медианной частоты при деформации до момента появления неустойчивости шейки. На рисунке 4.13а показано формирование пика АЭ в зависимости от напряжения  $\sigma$ . В качестве репрезентативного примера был использован тест, проведенный при  $200^\circ\text{C}$  и скорости деформации  $5 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ . Видно, что пик АЭ демонстрирует почти симметричную колоколообразную форму в координатах  $E - \sigma$ . Особое внимание заслуживают две характеристики акустической эмиссии: напряжение, при котором сигнал АЭ впервые отклоняется от уровня шума  $\sigma_0^{AE}$ , и напряжение, соответствующее максимальному значению АЭ  $\sigma_{max}^{AE}$ . В оптимальном случае эти две величины задают минимальное обнаруживаемое напряжение, при котором начинается пластическая деформация в локальных областях материала (значительно ниже стандартного предела текучести), и напряжение, при котором весь материал вовлекается в пластическую деформацию. Пластическое течение сначала возникает в отдельных зернах, наилучшим образом расположенных для образования дислокаций или имеющих концентраторы остаточных напряжений, и затем распространяется по всему объему с увеличением напряжения. Эти два специфически определенных напряжения можно назвать АЭ-пределом упругости и АЭ-пределом текучести, соответственно.

Изменение средней частоты АЭ демонстрировало явный сдвиг в область высоких частот параллельно напряжению течения, обусловленному пластической деформацией и скольжением дислокаций в стадии равномерной деформации [167–169]. Эта закономерность нарушалась в трех случаях: (1) когда основными становились механизмы, отличные от скольжения дислокаций,

такие как двойникование [170–172] или мартенситное превращение в ТВИП-и ТРИП-сталях [173; 174] (в цитируемых работах было показано, что при наблюдении обильного двойникования значение  $f_m$  имеет тенденцию к снижению); (2) когда происходит локализация деформации, и пластическое течение регулируется существенно коррелированным движением дислокаций [175], и (3) если по какой-либо причине длина свободного пробега дислокации увеличилась в отличие от процесса деформационного упрочнения.

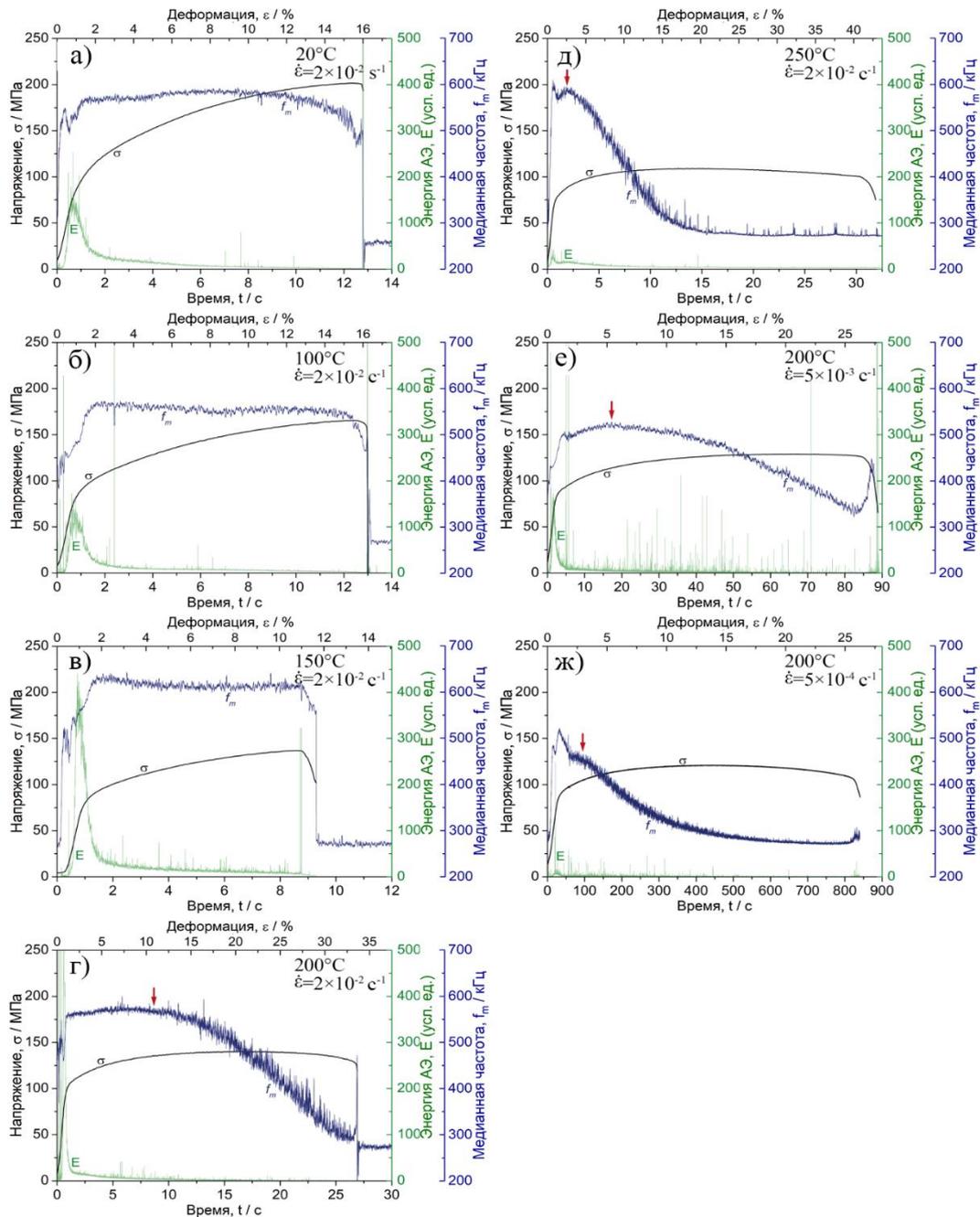


Рисунок 4.12 – Поведение энергии АЭ и медианной частоты в зависимости от времени (деформации) при растяжении образцов сплава ZX10 при скорости деформации  $2 \times 10^{-2} \text{ c}^{-1}$  и температурах испытаний 20 (а), 100 (б), 150 (в), 200 (г) и 250°C (е); графики (е) и (ж) показывают те же параметры для испытаний при 200 °C и  $\dot{\epsilon} = 5 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  и  $5 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$  соответственно. Стрелки в (г-ж) указывают точки ( $\epsilon_{cr}^{AE}$ ) изменения тренда  $f_m$  от восходящего к нисходящему

Выяснено, что при разных температурах испытаний медианная частота АЭ вела себя по-разному. При окружающей температуре и относительно низких температурах 100 и 150°C медианная частота АЭ увеличивалась в начале пластического течения и стремилась к насыщению на этапе зрелой деформации, без значительного снижения (аналогичное поведение было замечено для сплава ZK60 при комнатной температуре [176; 177]). Однако при температурах 200°C и выше медианная частота резко переходила от стационарного течения к быстрому снижению после определённой критической деформации  $\varepsilon_{cr}^{AE}$ , как показано на рисунке 4.12г,д.

Более того, заметное снижение  $f_m$  началось при более низких деформациях по мере снижения скорости деформации (рисунок 4.12е,ж). На рисунке 4.13б показана схема того, как  $\varepsilon_{cr}^{AE}$  было определено. Значения  $\sigma_0^{AE}$ ,  $\sigma_{max}^{AE}$  и  $\varepsilon_{cr}^{AE}$ , определенные по результатам измерений АЭ, приведены в таблице 4.1 вместе с соответствующими данными, полученными из кривых напряжения-деформации при различных условиях испытаний.

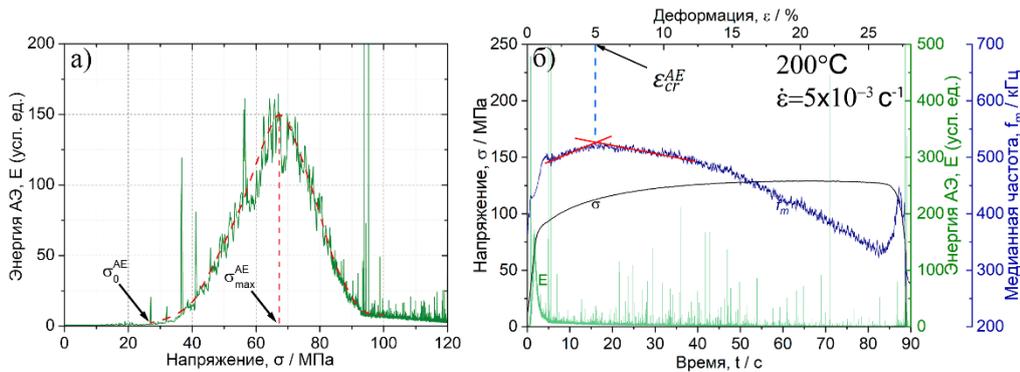


Рисунок 4.13 — Схема определения характеристик АЭ на примере результатов испытаний, полученных при 200° С и  $\dot{\varepsilon}=5 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ ; а) напряжение, соответствующее началу АЭ  $\sigma_0^{AE}$  (предел упругости АЭ), и напряжение, соответствующее пику АЭ  $\sigma_{max}^{AE}$  (предел текучести АЭ); б) критическая деформация  $\varepsilon_{cr}^{AE}$

#### 4.3.1.4 Анализ механических характеристик

Как ранее было отмечено, с увеличением температуры испытаний прочность сплава уменьшалась, в то время как пластичность возрастала. Особенно заметно это изменение становилось при температуре 250°C и выше (рисунок 4.14а). С возрастанием скорости деформации проявлялись противоположные явления: прочность увеличивалась, а пластичность уменьшалась, что характерно для конструкционных материалов, где деформацию определяют термически активированные механизмы, такие как скольжение дислокаций. Средняя скорость упрочнения почти линейно снижалась с ростом температуры во всех испытанных скоростях деформации, как показано на рисунке 4.14б. Однако влияние скорости деформации становилось более выраженным при её возрастании.

Хотя многие механические свойства демонстрировали устойчивые изменения с увеличением температуры испытания (например,  $\sigma_{UTS}$ ,  $\varepsilon_f$ ,  $\theta_{3-10}$ ), свойства, отражающие

упругопластический переход, проявляли немонотонное поведение: обычный предел текучести  $\sigma_{0,2}$  и «физический» предел текучести, соответствующий пику  $\sigma_{max}^{AE}$ , рисунок 4.14в. Эти характеристики демонстрировали наибольшую неравномерность при 150°C, то есть значения резко и нерегулярно менялись при различных скоростях деформации. С напряжением, соответствующим появлению стабильно регистрируемого акустико-эмиссионного сигнала (возможно, связано с критическим напряжением сдвига в наиболее удачно ориентированных зернах), наблюдается еще более значительный разброс. Вероятно, такое неоднородное поведение характеристик прочности на начальной стадии деформации обусловлено конкуренцией двух различных механизмов деформации — базисного скольжения и двойникования [178–183], которые обладают сходными, но немного отличающимися критическими напряжениями сдвига (КНС - CRSS) в зависимости от температуры и скорости деформации. Поиск значений CRSS в поликристаллах представляет собой сложную задачу [184]. В то время как базальное скольжение было преобладающим механизмом деформации в Mg, обильное двойникование активировалось при низких соответствующих температурах, в то время как комбинация базального и неосновного режимов скольжения регулировала пластический поток при высоких температурах. Можно предположить, что конкуренция между скольжением и двойникованием становится наиболее острой при 150°C для данного сплава. Jain, Agnew [185] и Charuis, Liu [186] показали, что для сплава AZ31 значение CRSS для {1012} двойникования при растяжении увеличивается с температурой, а {1011} двойникование при сжатии не проявляется выше 150°C. Это открытие, хотя и является многообещающим и хорошо иллюстрирующим способность современной АЭ-техники обнаруживать мелкомасштабные пластические события на самой ранней стадии деформации и, тем самым, уточнять значение CRSS для соответствующих механизмов, выходит за рамки настоящей работы. На рисунке 4.14г представлена зависимость критической деформации  $\varepsilon_{cr}^{AE}$ , соответствующей началу снижения частоты  $f_m$ , от температуры испытания. Можно подметить, что при температуре 150°C наблюдаемая точка отсутствует, поэтому удлинение при разрыве представлено на рисунке 4.14г для данной температуры. Можно заметить, что величина  $\varepsilon_{cr}^{AE}$  постепенно уменьшалась при повышении температуры или снижении скорости деформации. Как указано ранее, медианная частота акустической эмиссии (АЭ) определяет спектральную характеристику, отражающую время релаксации в стохастическом авторегрессионном процессе генерации АЭ первого порядка [176], которая определяется расстоянием между препятствиями, т.е. средним свободным пробегом дислокаций. Следовательно,  $f_m$  имеет тенденцию монотонно увеличиваться по мере увеличения накопленной плотности дислокаций в процессе деформационного упрочнения. Однако настоящие наблюдения показали явное нарушение этой общей тенденции: начиная с критической деформации  $\varepsilon_{cr}^{AE}$ ,  $f_m$  уменьшалась, что свидетельствует об увеличении средней длины свободного пробега

дислокаций. Возможно, единственным рациональным объяснением такого поведения является предположение о том, что частичное восстановление микроструктуры происходит в результате динамической рекристаллизации. Если это так, то деформация  $\varepsilon_{cr}^{AE}$  может быть связана с укрупнением рекристаллизованных зерен, которые в только что перекристаллизованном состоянии были свободны от дислокаций.

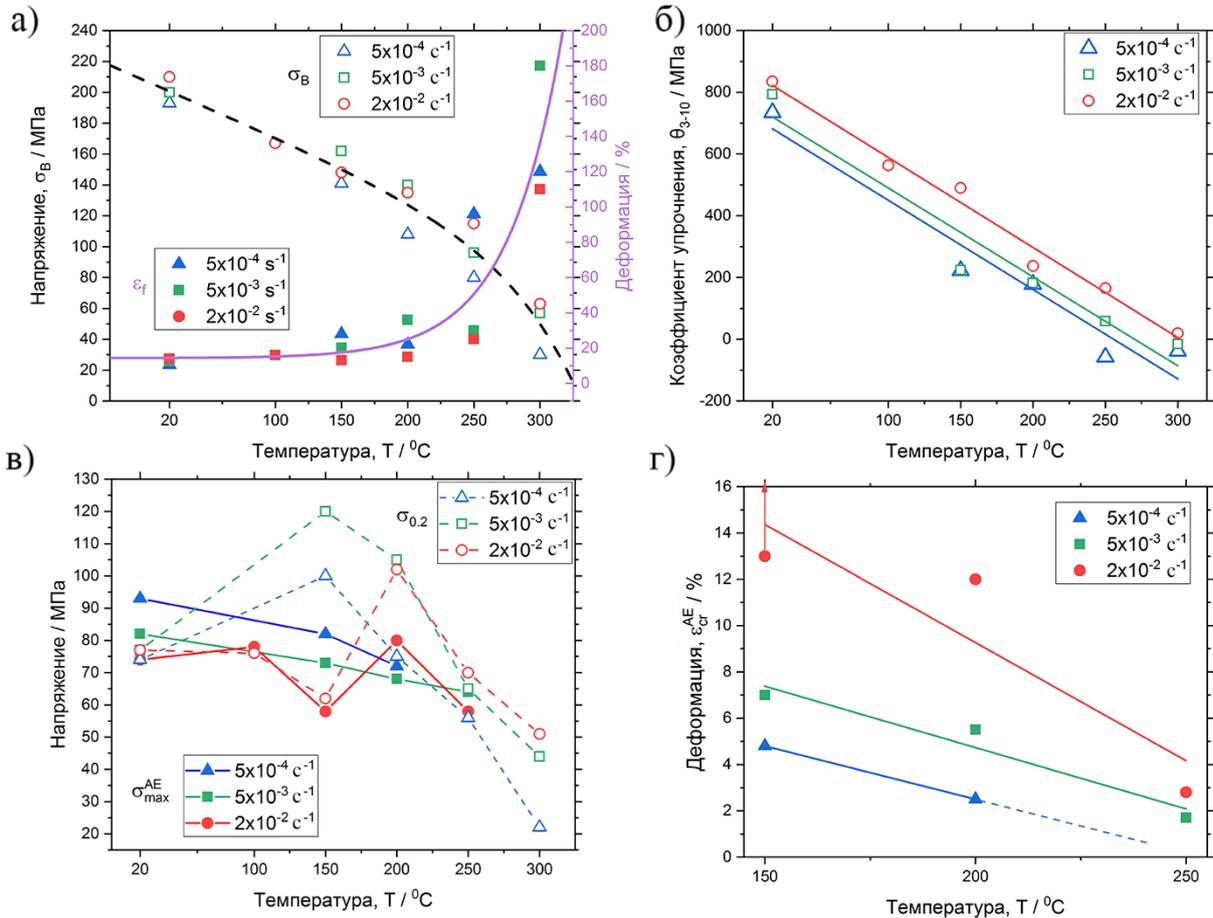


Рисунок 4.14 — Зависимость механических свойств и особенностей АЭ сплава ZX10 от температуры испытания: (а) предел прочности на растяжение  $\sigma_{UTS}$  и относительное удлинение при разрыве  $\varepsilon_f$ , (б) средняя скорость деформационного упрочнения  $\theta_{3-10}$ , (в) условный предел текучести  $\sigma_{0.2}$  и АЭ (или физический) предел текучести  $\sigma_{max}^{AE}$  и (г) критическая деформация  $\varepsilon_{cr}^{AE}$

Для проверки этой гипотезы были проведены следующие дополнительные эксперименты, результаты которых представлены в следующем разделе.

#### 4.3.1.5 Зависимость микроструктуры от температуры и деформации

Для трех температурных режимов испытаний (150, 200 и 250°C) было проведено по три теста на растяжение с остановками. Завершение испытаний происходило при достижении критической деформации  $\varepsilon_{cr}^{AE}$  соответствующей определенной скорости деформации, а также при меньших и больших значениях деформации, указанных в таблице 4.2 как  $< \varepsilon_{cr}^{AE}$  и  $> \varepsilon_{cr}^{AE}$  соответственно. После разгрузки из середины калибровочной части образцов были вырезаны сечения, как описано в разделе 1, и исследовали микроструктуру методом EBSD.

Таблица 4.2 — Значения деформации, достигнутые в прерванных испытаниях по  $\varepsilon_{cr}^{AE}$

Т, °С	Скорость деформации, $\dot{\varepsilon}$ , с <sup>-1</sup>	Деформация (%)		
		$< \varepsilon_{cr}^{AE}$	$\varepsilon_{cr}^{AE}$	$> \varepsilon_{cr}^{AE}$
150	$5 \times 10^{-3}$	4,0	7,0	15
200	$5 \times 10^{-3}$	3,0	5,0	10
250	$2 \times 10^{-4}$	1,5	2,8	8,0

Основные результаты исследования микроструктуры образцов, испытанных при 200°C и  $\dot{\varepsilon}=5 \times 10^{-3}$  с<sup>-1</sup>, приведены на рисунках 4.15 и 4.16. При остановке деформации на уровне 3% ( $< \varepsilon_{cr}^{AE}$ ) микроструктура состояла из сильно деформированных зерен, рис. 4.15а. По сравнению с исходным состоянием, рисунок 4.1б и 4.16а-в, можно заметить значительно увеличенную долю мелких зерен, рисунки 4.15б и 4.16г-е. Следы динамической рекристаллизации были хорошо видны на картах EBSD, а также на обратных полюсных фигурах (IPF), рисунок 4.16в,е,и,м. Свободные от дислокаций зародыши зерен формировались сначала на благоприятной границе, что затем приводило к образованию небольших рекристаллизованных зерен типа ожерелья вдоль исходных границ зерен деформационно-индуцированных двойников, что является типичной схемой дискретной динамической рекристаллизации [187] (см. также комплексные обзоры Humphreys [188] и Sakai [189]). Неудивительно, что мелкие зерна также зарождались на границах деформационных двойников, о чем косвенно свидетельствует появление сильной высокоугловой составляющей в распределении углов разориентировки, соответствующей таковой у удлинительных двойников в Mg (рис. 4.10в и 4.15в). Роль деформационного двойникования в образовании мелкодисперсных рекристаллизованных зерен более непосредственно видна на рисунке 4.16д. Мелкозернистые области, образовавшиеся в сплаве при динамической рекристаллизации, не проявляли признаков двойниковой активности. По мере увеличения деформации до 5% ( $\varepsilon_{cr}^{AE}$ ) (сравни рисунки 4.15г и 4.16ж-з), наблюдалось значительное увеличение размеров и равноосности зерен, что способствовало росту доли крупных зерен (рисунок 4.15д). Высокоугловая составляющая в распределении углов разориентировки резко уменьшилась, рисунок 4.15е. Эти структурные изменения восстановили способность материала

к пластической деформации. С дальнейшим увеличением деформации до 10% ( $> \varepsilon_{cr}^{AE}$ ) распределение зерен по размерам оставалось почти неизменным (сравни рисунок 4.15д,з), распределение размеров зерен оставалось почти неизменным (рисунок 4.15д,з), однако в микроструктуре деформации вновь появились высокоугловые границы, связанные с двойниками (рисунок 4.15и и особенно 4.16л).

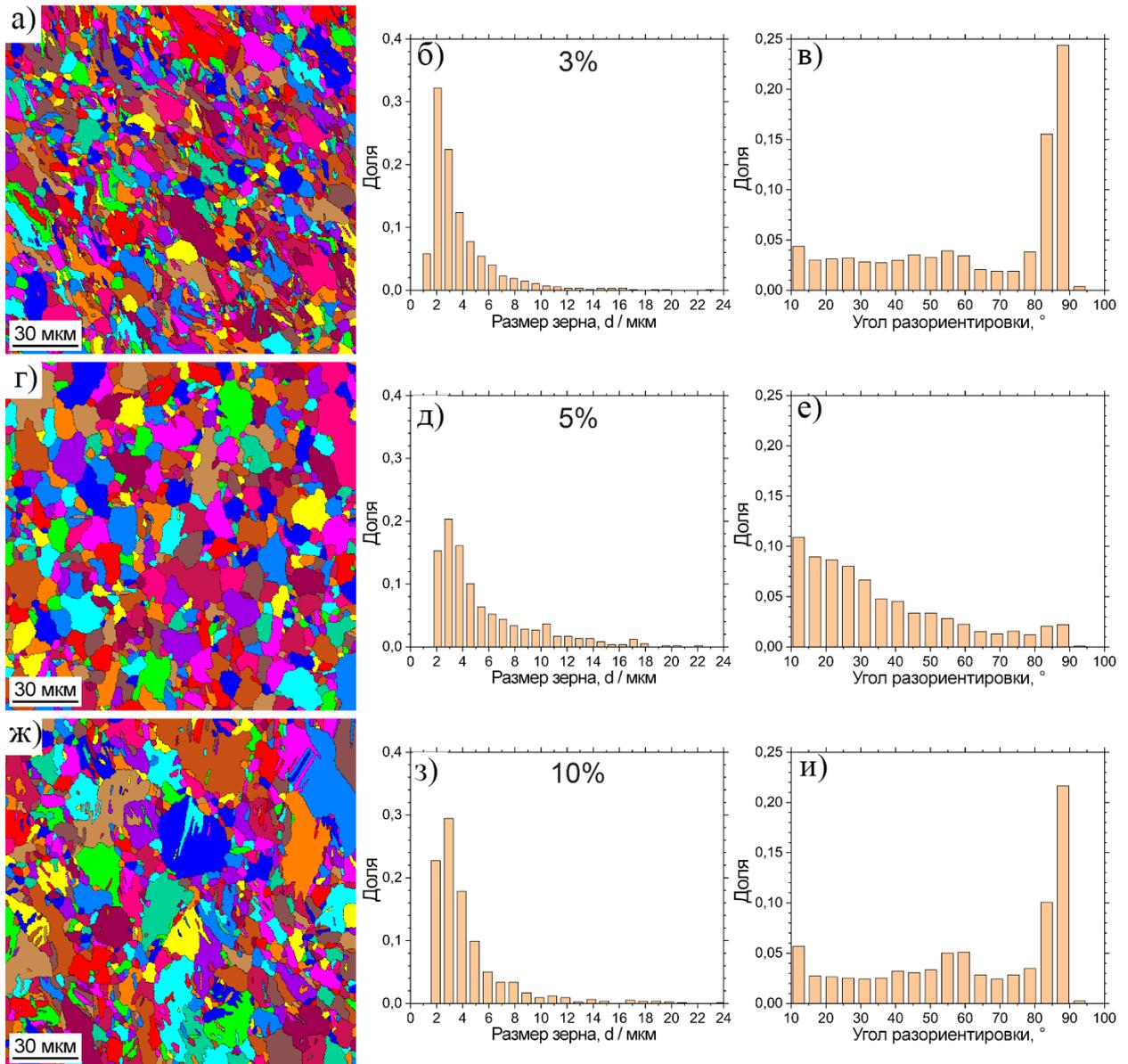


Рисунок 4.15 — Микроструктура сплава ZX10 (а,г,ж) и соответствующие гистограммы распределения эффективного размера зерен (б,д,з) и углов разориентировки между зернами (в,е,и) после испытаний при 200° С и  $\dot{\varepsilon} = 5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  до 3% (а-в), 5% (г-е) и 10% (ж-и) деформации

Аналогичные изменения микроструктуры были обнаружены и для других испытаний, перечисленных в таблице 4.2, и, следовательно, описанные результаты являются общими и типичными.

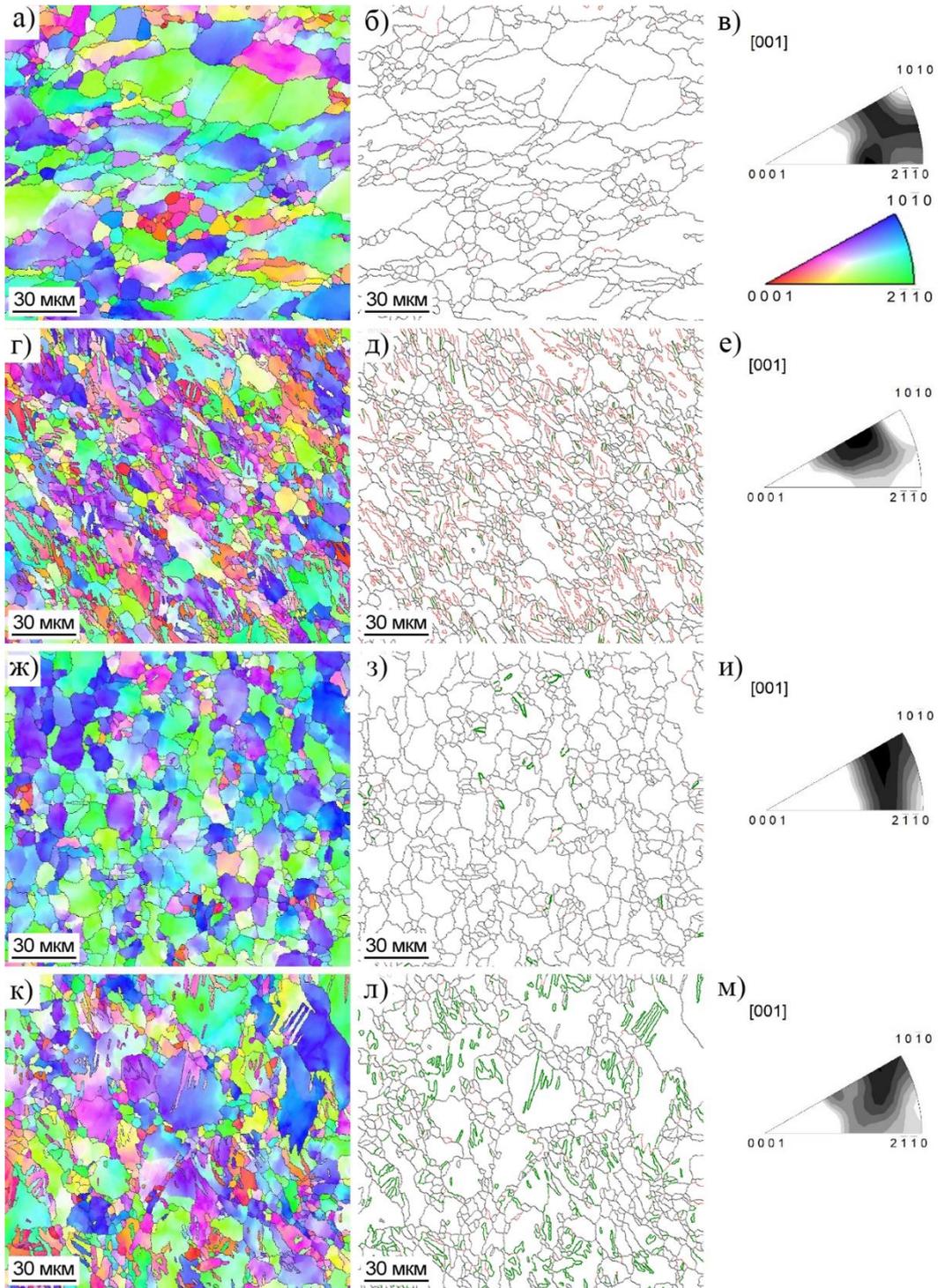


Рисунок 4.16 — Результаты EBSD-анализа деформационной микроструктуры сплава ZX10, испытанного при растяжении при 200 °С на различные деформации (все карты получены для плоскостей, перпендикулярных продольной оси образцов): (а-в) исходная структура  $e = 0$ , (г-е)  $e = 3\%$ , (ж-и)  $e = 5\%$  и (к-м)  $e = 10\%$ ; (а,г,ж,к). Карты EBSD кодируются цветами IPF, показанными в (в); на (б,д,з,л) показаны карты высокоугловых границ зерен с выделенным (красным цветом) диапазоном от 85 до 95°, двойники растяжения выделены зеленым цветом; (в,е,и,м). Полусные фигуры, указывают на эволюцию текстуры при растяжении

Как уже обсуждалось выше, деформация  $\varepsilon_{cr}^{AE}$ , вероятно, указывает на окончание процесса динамической рекристаллизации, когда образование зародышей мелких зерен уступает место укрупнению зерен, тем самым восстанавливая способность к дальнейшему приспособлению к

пластическим деформациям. В то время как не наблюдается двойникования в мелких зернах, двойники, которые имеют тенденцию к более легкому зарождению в крупных зернах [190], предполагается, что двойники реактивируются в выросших зернах. Эти рассуждения подтверждают рис. 4.15ж (в частности, в распределении углов разориентировки) и рис. 4.16 (где удлиненные двойники выделены на картах EBSD по границам зерен). При внимательном рассмотрении рисунка 4.12е видно, что через 18 с, при деформации, соответствующей примерно  $\varepsilon_{cr}^{AE}$ , наблюдается быстро возрастающая активность высокоамплитудных АЭ-всплесков, которые приписываются двойникованию [191; 192]. Это проиллюстрировано на рисунке 4.17, где активность высокоамплитудных сигналов нанесена на график (красная линия) вместе с  $E$  и  $f_m$  как функция деформации. Можно отметить, что эта активность была максимальной в первые 8 с нагружения (до 2% общей деформации). Затем она резко уменьшилась, что свидетельствовало об исчерпании механизма двойникования. Между 8 и 18 секундами высокоамплитудные переходные процессы перестали появляться. Средняя частота АЭ возросла, указывая на то, что смещение дислокации стало преобладающим режимом деформации в этот период. Следует отметить, что Барнетт [193] обнаружил, что двойникование, доминировавшее в пластическом потоке при сжатии AZ31 при низких температурах, сменилось скольжением как основным механизмом пластического течения при повышении температуры. Однако спустя 18 секунд активность сигналов вновь увеличилась, что свидетельствует о возобновлении деформационного двойникования в рекристаллизованных зернах.

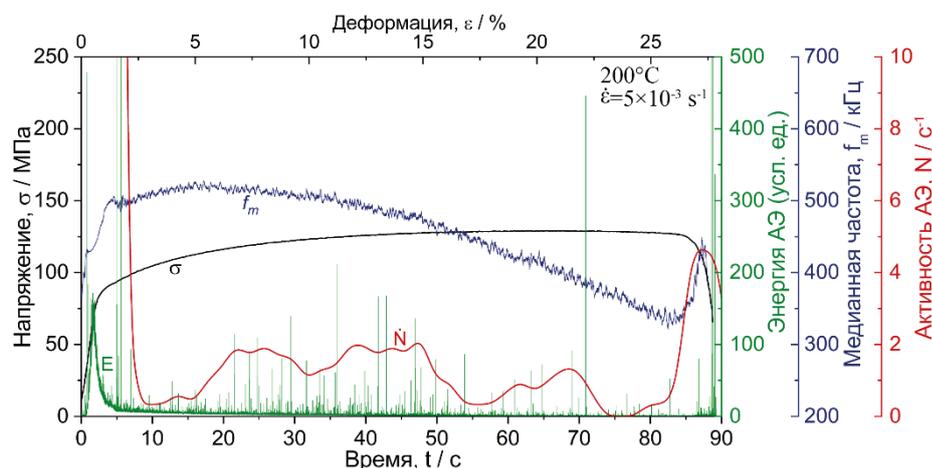


Рисунок 4.17 — Диаграмма акустической эмиссии сплава ZX10 была испытана при 200°C (сравни рисунок 2.3е) с наложением активности (количество сигналов в секунду, показанное красной линией) высокоамплитудных двойниковых всплесков АЭ

### 4.3.2 Сплав Mg-2Zn-0.1Ca

Как уже говорилось выше, для исследования общности результатов, полученных в разделе 4.3, аналогичные исследования, но в меньшем объеме, были проведены на полуфабрикате S15-VIK (Mg-2Zn-0.1Ca, ZX20), который описан в разделе 2.1.2.

#### 4.3.2.1. Исходная микроструктура

В исходном состоянии микроструктура состоит из относительно равноосных зерен со средним размером зерна  $10.8 \pm 6.4$  мкм, ориентированных случайным образом (рис. 4.18а, б). Распределение границ зерен по углам разориентировки также равномерное с небольшим пиком в области  $30^\circ$  (рис. 4.18в).

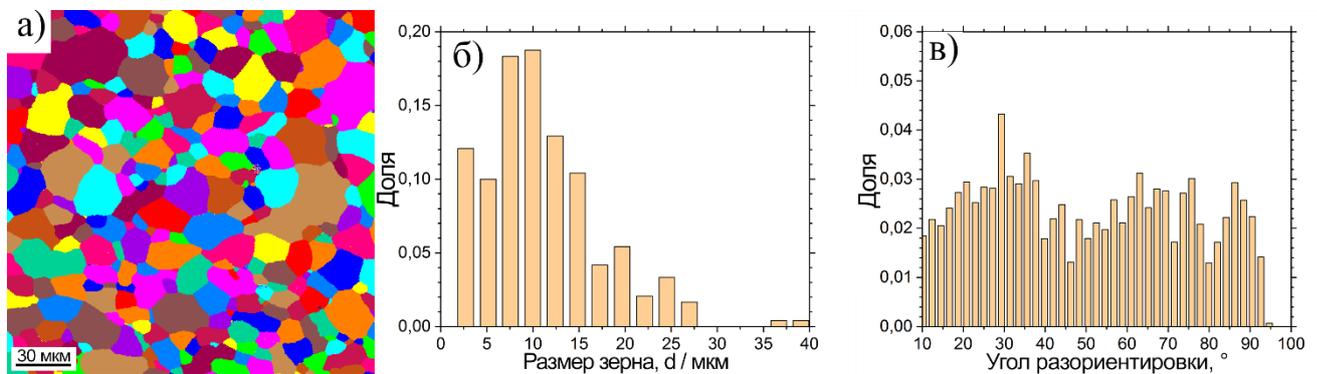


Рисунок 4.18 — Микроструктура (а), распределение зерен по размерам (б) и границ зерен по углам разориентировки (в) сплава ZX20 в исходном состоянии после ВИК

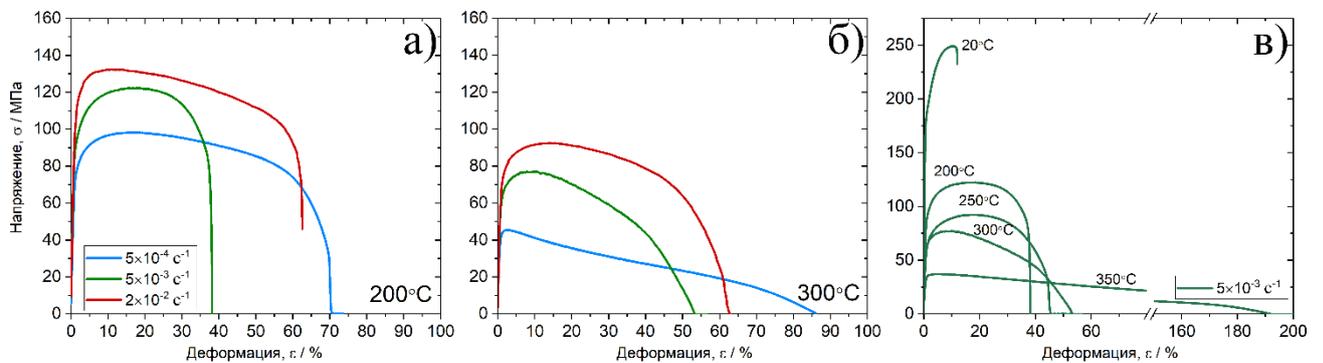
#### 4.3.2.2 Механические характеристики

Механические характеристики образцов, испытанных при температурах 20, 200, 250, 300 и  $350^\circ\text{C}$  при трех скоростях деформации приведены в таблице 4.3. Для наглядности на рисунке 4.19 показаны совместно диаграммы растяжения образцов, испытанных при температурах  $200^\circ\text{C}$  (рис. 4.19а) и  $300^\circ\text{C}$  (рис. 4.19б) с тремя скоростями деформации, а также совместно для всех температур со средней скоростью деформации  $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  (рис. 4.19в).

С увеличением температуры испытания закономерно уменьшается напряжение, необходимое для поддержания заданной скорости деформации — как предел текучести, так и прочности — в то время как относительное удлинение возрастает. Также при увеличении скорости деформации механическая диаграмма смещается в сторону более высоких напряжений. Однако относительное удлинение при большинстве температур оказалось минимальным не при высокой, а средней скоростях (см. рис. 4.19а, б и табл. 4.3).

Таблица 4.3 — Механические свойства сплава ZX20 при растяжении

Скорость деформации	Температура испытания	Предел текучести, МПа	Предел прочности, МПа	Деформация, %	$\varepsilon_{cr}^{AE}$ , %
$5 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$	200°C	70±3	96±5	70±12	-
	250°C	65±2	77±4	48±6	-
	300°C	38±3	46±4	85±16	-
$5 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$	20°C	170±4	248±5	11.2±1.5	-
	200°C	85±4	120±4	36±4	8
	250°C	55±2	92±4	44±5	2.7
	300°C	57±3	77±4	52±5	-
	350°C	32±2	37±3	188±18	-
$2 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}$	200°C	100±3	132±4	62±6	18
	250°C	61±2	97±4	40±5	10
	300°C	64±3	92±4	61±8	-
	350°C	31±3	44±4	220±23	-

Рисунок 4.19 — Механические диаграммы растяжения образцов сплава ZX20 при трех скоростях деформации при 200°C (а), 300°C (б) и при пяти температурах при скорости деформации  $5 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  (в)

#### 4.3.2.3 Акустическая эмиссия

Температурные испытания образцов с регистрацией акустической эмиссии (АЭ) проводили только при двух температурах (200°C и 250°C) и двух скоростях деформации: средней ( $5 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ ) и высокой ( $2 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}$ ). При более высоких температурах на АЭ оказывает значительное влияние система охлаждения пьезодатчика, повышая порог амплитудного дискриминатора, что при низкой скорости деформации – снижает чувствительность аппаратуры к низкоамплитудной АЭ. В качестве примера на рис. 4.20 приведены диаграммы энергии и медианной частоты АЭ, совмещенные с механической диаграммой для образца, испытанного при 200°C и скорости деформации  $2 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}$ .

Как и для большинства металлических материалов для сплава ZX20, в области перехода упругих деформаций к пластическим, наблюдается резкий пик энергии непрерывной АЭ, после которого энергия сигналов АЭ быстро падает. При этом медианная частота долгое время (до деформации  $\varepsilon_{cr}^{AE} \approx 18\%$ , на рисунке 4.20 отмечено пунктирной линией) практически не меняется,

после чего начинает снижаться примерно с постоянным углом наклона. Никаких дискретных сигналов, характерных для двойникования, не наблюдается. Аналогичные закономерности проявляются и для всех других образцов, испытанных с записью АЭ.

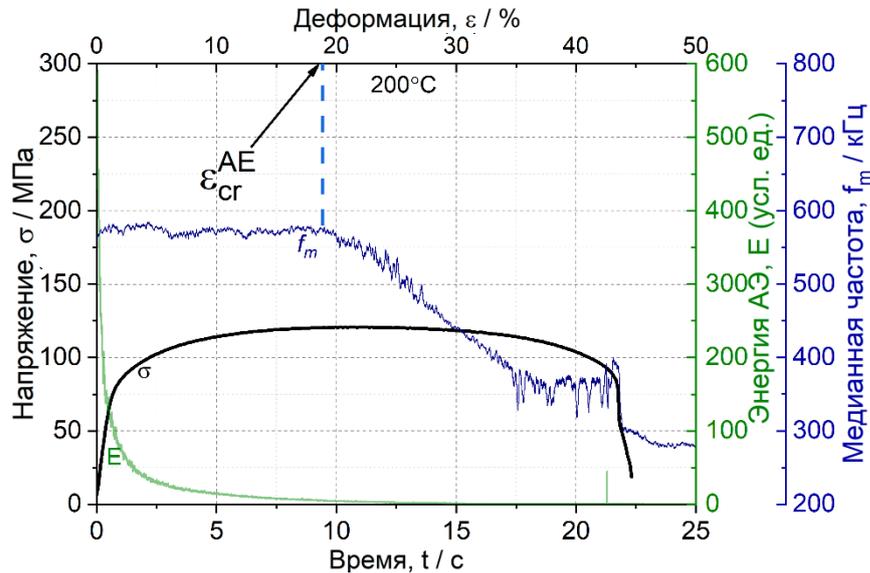


Рисунок 4.20 — Диаграммы энергии ( $E$ ) и медианной частоты ( $f_m$ ) АЭ, совмещенные с механической диаграммой испытания сплава ZX20 при  $200^\circ\text{C}$  и скорости деформации  $2 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}$

#### 4.3.2.4 Обсуждение

Как для сплава ZX20, так и для ZX10 в разделе 4.3, обнаружилось, что на графике зависимости медианной частоты от деформации при определённой деформации  $\varepsilon_{cr}^{AE}$  возникает перегиб. Экспериментальные данные показали, что это совпадает с началом активного процесса динамической рекристаллизации. С целью проверки выполнения этой закономерности для сплава ZX20, были проведены дополнительные эксперименты по испытанию образцов при  $200^\circ\text{C}$  со скоростями деформации  $5 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  и  $2 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}$  с остановкой нагружения до, во время и после  $\varepsilon_{cr}^{AE}$ , соответственно, при 3.5%, 8% и 20% для скорости  $5 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$  и 10%, 18% и 30% для скорости  $2 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}$ . При указанных деформациях было проведено исследование микроструктуры образцов в поперечных сечениях. Для обеих скоростей деформации результаты получились подобные, поэтому на рис. 4.21 они представлены только для скорости  $5 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ .

Согласно этим результатам, с увеличением степени деформации, вид распределения зерен по размерам (рис. 4.21а,б,в) постепенно изменяется от близкого к исходному состоянию (рис. 4.18б) к распределению с максимумом со стороны мелких зерен. При этом средний размер зерна изменяется незначительно и принимает значения:  $12 \pm 7.6$ ,  $11 \pm 6.7$  и  $8.6 \pm 5.7$  мкм, соответственно, при 3.5%, 8% и 20% деформации. Параллельно с этим с увеличением деформации претерпевает существенное изменение распределение границ зерен по углам разориентировки. При деформации до  $\varepsilon_{cr}^{AE}$  оно (рис. 4.21) близко к исходному (рис. 4.18в), при  $\varepsilon_{cr}^{AE}$  пик в распределении

смещается от  $\approx 30^\circ$  к  $\approx 45^\circ$  (рис. 4.21д). После  $\varepsilon_{cr}^{AE}$  распределение становится бимодальным: один пик возвращается к  $\approx 30^\circ$ , а второй смещается в сторону высокоугловых (рис. 4.21е). Исходя из найденных закономерностей трудно однозначно сделать вывод о том, какой процесс доминирует: динамическая рекристаллизация или динамический возврат (динамическая полигонизация).

Сплав ZX20 демонстрирует значимое отличие от ZX10 — почти полное отсутствие двойникования. Отсутствие границ двойников, которые обычно служат центрами рекристаллизации, тормозит процесс динамической рекристаллизации и способствует усилению механизма динамического возврата. В сплаве ZX20, по сравнению с ZX10, цинка содержится вдвое больше, что снижает энергию дефекта упаковки. Это осложняет процесс переползания дислокаций, что в том числе также подавляет динамическую рекристаллизацию.

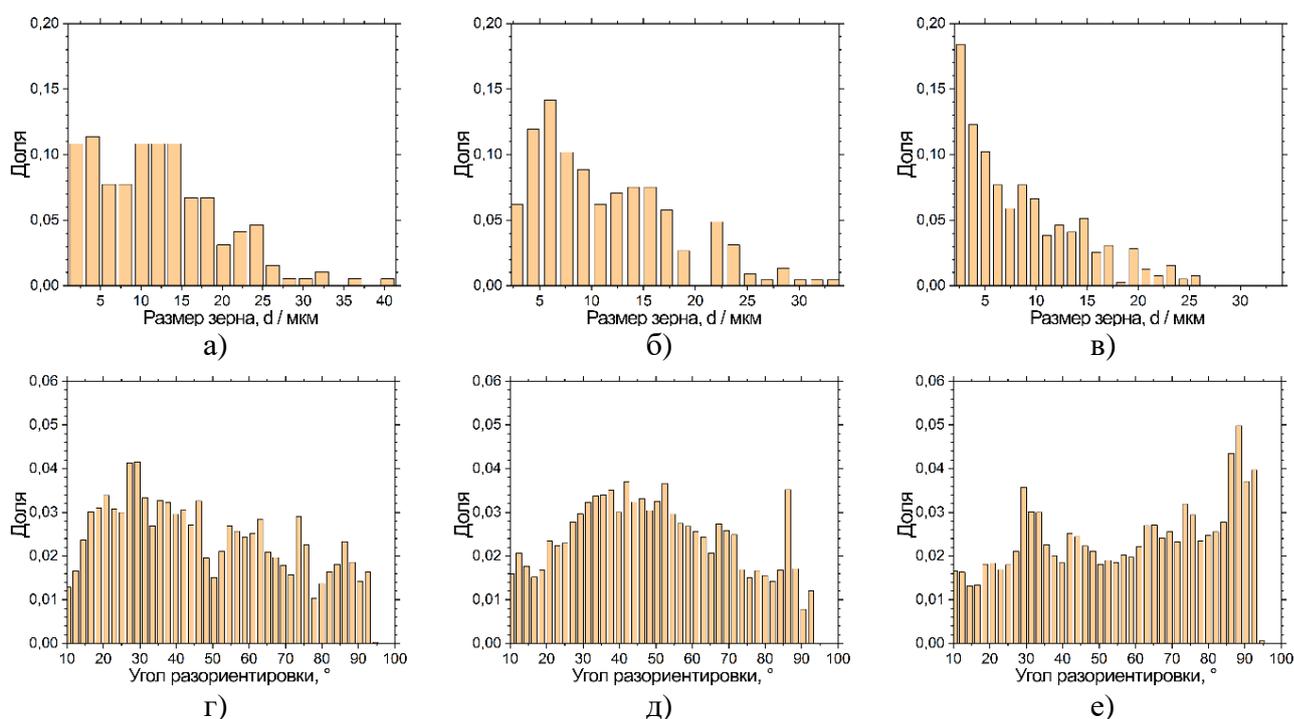


Рисунок 4.21 — Распределение зерен по размерам (а,б,в) и границ по углам разориентировки (г,д,е) при деформациях 3,5% (а,г), 8% (б,д) и 20% (в,е) в сплаве ZX20, испытанном при  $200^\circ\text{C}$  и скорости деформации  $5 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$

#### 4.4 Выводы к главе 4

В целях более глубокого изучения процессов деформации, определяющих механические свойства деформируемых магниевых сплавов в широком температурном диапазоне и при различных скоростях деформации, были проанализированы механические характеристики низколегированных мелкозернистых биомедицинских сплавов Mg-1Zn-0,2Ca, Mg-1Zn-0,15Ca (ZX10) и, для сравнительного анализа, Mg-2Zn-0,1Ca (ZX20). Они были произведены с использованием всесторонней изотермическойковки и подвергнуты испытаниям на растяжение

в обширном диапазоне температур и деформационных скоростей, с одновременной регистрацией широкополосной акустической эмиссии. Сделаны следующие выводы:

1. Микроструктура сплава Mg-1Zn-0.2Ca после процесса всесторонней изотермическойковки состоит из мелких зерен, полностью прошедших рекристаллизацию, с текстурой, свойственной равноканальному угловому прессованию. Дополнительная изотермическая прокатка способствует образованию специфической текстуры, где базисные плоскости располагаются перпендикулярно направлению деформации. Эта структура значительно острее, чем у сплава после ВИК, с пиками интенсивности 20 и 26 для плоскостей RD-ND и RD-TD соответственно. Наблюдалось общее снижение прочности и увеличение пластичности с повышением температуры испытаний; наиболее значительное изменение фиксировалось при 250 °С.
2. Установлено, что усовершенствованный широкополосный метод акустической эмиссии (АЭ) эффективно отражает изменения деформационного поведения, связанные с динамическим восстановлением и рекристаллизацией при высоких температурах.
3. Эволюция спектральной плотности АЭ при пластической деформации при повышенных температурах проявила специфическую динамику медианной частоты, достигающей пика при определенной деформации, где происходят динамическое восстановление и рекристаллизация. Такое немонотонное поведение АЭ-картины, резко отличающееся от низкотемпературных зависимостей деформации, указывает на прогресс динамической рекристаллизации. Это заметное и сильно немонотонное поведение АЭ-спектра, резко отличающееся от типичной зависимости деформации при низких температурах, указывает на развитие динамической рекристаллизации к её завершению. В исследуемом диапазоне скоростей деформации эффект динамической рекристаллизации проявлялся при 150 °С и выше.
4. Для сплава ZX10 активность механического двойникования уменьшается с повышением температуры, уступая место дислокационному скольжению. Однако при рекристаллизации и росте зерен с новыми зародышами вклад двойникования в пластический поток восстанавливался и оставался заметен даже при высоких температурах. В сплаве ZX20 двойникование не обнаружено.
5. Предложенная методика, основанная на современном методе АЭ, может быть эффективно адаптирована как для лабораторных исследований, так и в промышленных условиях, способствуя подбору оптимальных производственных процессов для номинально труднодеформируемых магниевых сплавов.
6. . Основные результаты, полученные в данной главе, опубликованы в работах [x5-x6].

## 5 РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПОЛУФАБРИКАТА В ВИДЕ ПРУТКА

### 5.1 Разработка Технических условий

Исходя из общих требований к биорезорбируемому материалу для имплантатов (см. раздел 1.15) и результатов, полученных в разделах 3 и 4, были разработаны Технические условия «Сплавы магниевые деформируемые медицинские» ТУ 24.45.30-001-55914968-2022 (Приложение А), в которых отражены сведения о свойствах, способах их оценки, видах и номенклатуре полуфабрикатов из магниевых медицинских сплавов.

### 5.2 Разработка технологической схемы производства прутка

В связи с тем, что наиболее отработанной как в Мире, так и в РФ практикой применения биорезорбируемых имплантатов из магниевых сплавов являются имплантаты, выпускаемые под брендом Magnezix® в виде различных винтов и спиц, то прежде всего требовалось наладить производство полуфабриката в виде прутка. В этом случае применять изотермическую прокатку после всесторонней изотермическойковки было не рационально, поэтому было принято решение заменить ее на экструзию. Разработанная схема общей технологической цепочки по изготовлению имплантатов цилиндрического типа приведена на рисунке 5.1.



Рисунок 5.1 – Технологическая цепочка изготовления биорезорбируемых имплантатов

Она реализуется следующим образом. Изготовленный слиток заданного химического состава подвергается неразрушающему контролю на предмет наличия внутренних недопустимых дефектов. Далее со слитка удаляется дефектный поверхностный слой, и такая заготовка поступает на проработку по схеме всесторонней изотермическойковки для формирования заданной микроструктуры. Далее поковка еще раз проходит неразрушающий

контроль на предмет обнаружения вновь образовавшихся внутренних дефектов. Следующим этапом является ответственная операция по экструзии прутка заданного диаметра. Такой пруток проходит окончательный контроль и поступает на специализированный стан для получения калиброванного прутка, который призван решить сразу две задачи: (1) собственно, обеспечить точную геометрию (диаметр и прямолинейность) под требования станка-автомата и (2) придать дополнительное деформационное упрочнение. Далее, калиброванный пруток поступает на револьверный станок-автомат для изготовления имплантатов необходимой номенклатуры по заданным чертежам. Готовые изделия промываются, стерилизуются и упаковываются.

С помощью финансовой поддержки ООО «Медицинская торговая компания» (МТК) было закуплено необходимое технологическое оборудование и приведенная на рис. 5.1 технологическая схема производства реализована в новом корпусе Учебно-лабораторных мастерских Тольяттинского государственного университета (рис. 5.2). Само производство прошло успешную процедуру сертификации на соответствие требованиям ГОСТ ISO 13485-2017 (Приложение Б).



Рисунок 5.2 – Учебно-производственные мастерские ТГУ

### 5.3 Проверка свойств полуфабриката в виде прутка

Для проверки качества прутков, изготавливаемых по разработанной технологии, было проведено специальное исследование.

На гидравлическом прессе ДЕ 2436 от ООО «Оренпресс» (Оренбург) (рис. 5.3), с применением штампового блока для всесторонней изотермической ковки производства ИПСМ РАН (Уфа) (рис. 5.4), был обработан слиток сплава Mg-1Zn-0.12Ca (ZX10 ВИК 2023г), изготовленный ООО «СОМЗ» (Соликамск), раздел 2.1.2. Процесс прошел по схеме рисунка 5.5 в интервале температур 425-350 °С, с шагом 25 °С. Было выполнено 16 циклов деформации (по 4 на каждую температуру), с общей степенью деформации в цикле 1,4.



Рисунок 5.3 – Гидравлический пресс ДЕ2436



Рисунок 5.4 – Штамповый блок для ВИК

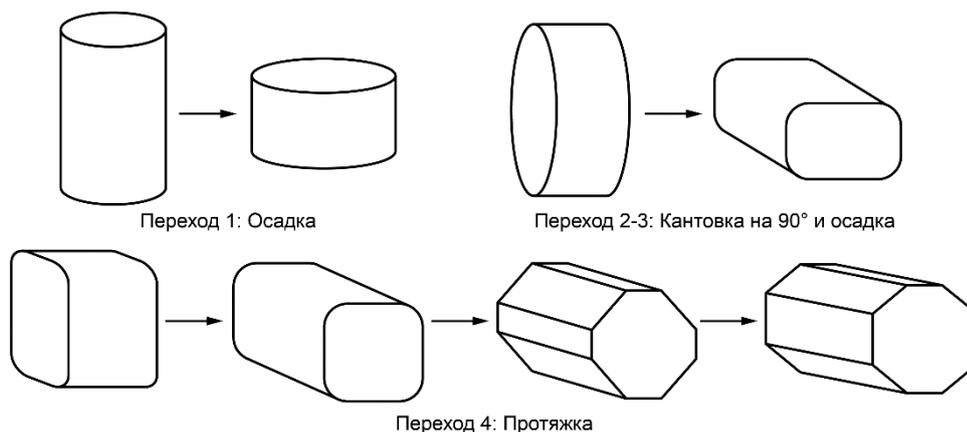


Рисунок 5.5 – Схема всесторонней изотермической ковки

Из поковки, обработанной методом всесторонней изотермической ковки, была вырезана цилиндрическая заготовка диаметром 16 мм с помощью электроискрового проволочно-вырезного станка Sodick AG400L LN2W. Затем на токарном станке её диаметр уменьшили до 15 мм и торцевали до длины 50 мм. После этого заготовка с этим размером подвергалась экструзии на указанном прессе с коэффициентом 30 при температуре 200 и 300 °С, а также при скорости

движения поршня 1 мм/с, до диаметра 2,7 мм (рис. 5.6). При этом согласно диаграмме динамической рекристаллизации (рис. 4.5г), ожидалось, что при 300 °С будет происходить динамическая рекристаллизация, тогда как при 200 °С она не прогнозировалась.

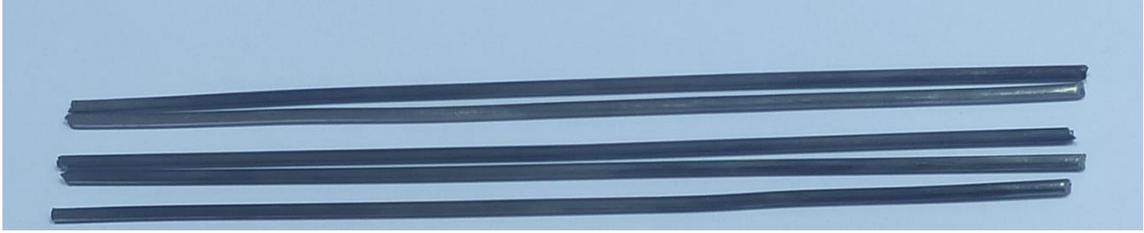


Рисунок 5.6 – Экструдированные прутки на диаметр 2,7 мм

### 5.3.1 Механические испытания

Образцы прутков подвергались одноосному растяжению с использованием электромеханической установки Tinius Olsen H50КТ, при этом скорость деформации составляла  $10^{-3} \text{ с}^{-1}$ . Диаграммы растяжения двух идентичных образцов прутка, экструдированного при 200 °С, приведены на рис. 5.7, а при 300 °С – на рис. 5.8.

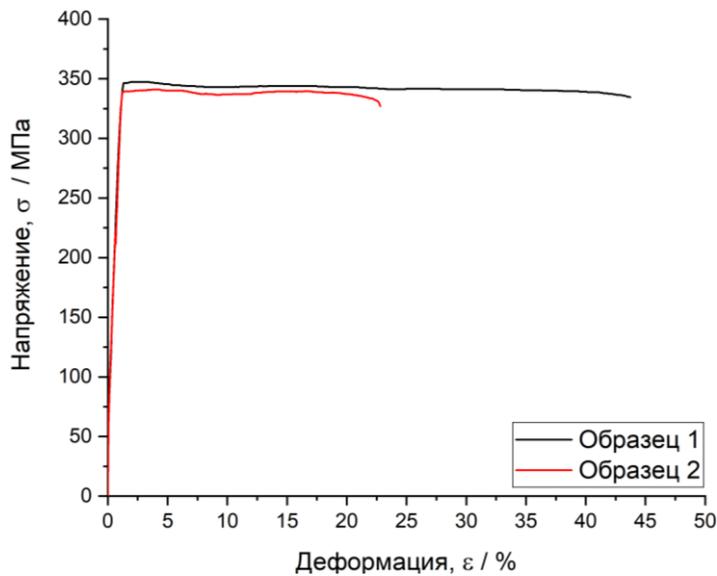


Рисунок 5.7 – Диаграммы испытания образцов прутка, экструдированного при 200 °С, на одноосное растяжение

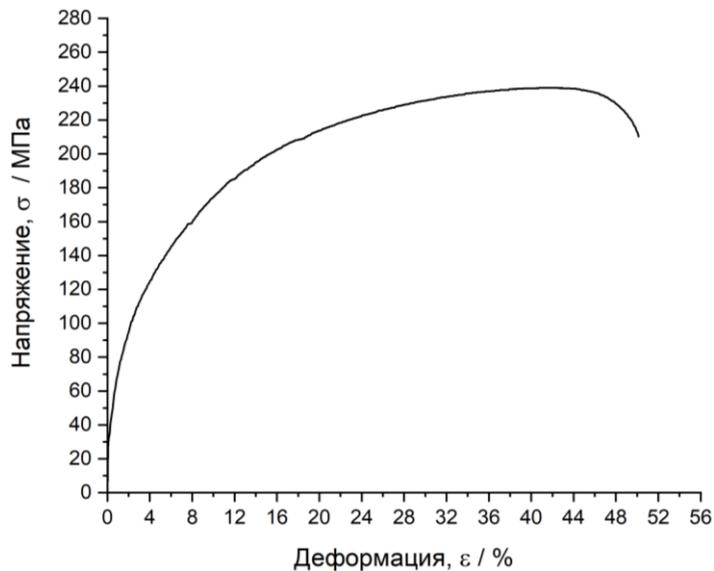


Рисунок 5.8 – Диаграммы испытания образцов прутка, экструдированного при 300 °С, на одноосное растяжение

Результаты испытаний на одноосное растяжение экструдированных прутков показали, что в первом случае при 200 °С прочность прутка достигает 340–347 МПа с относительным удлинением 21–42%. Эти показатели значительно превосходят ранее полученные данные для состояния ВИК+Изотермическая прокатка (табл. 3.1, рис. 3.1). А во втором при температуре 300 °С прочность составляет около 240 МПа, а пластичность достигает порядка 45%, что соответствует состоянию ВИК (табл. 3.1, рис. 3.1).

### 5.3.2. Исследование микроструктуры

Для исследования микроструктуры вырезанные образцы прутков проходили подготовку, подробное описание которой приведено в разделе 2.2. На рисунках 5.9 и 5.10 приведены результаты исследования микроструктуры прутков, экструдированных, соответственно, при 200 °С и 300 °С.

#### *Экструзия при 200 °С*

Микроструктура состоит из равноосных зерен в поперечном направлении (рис. 5.9а) и слегка вытянутых в продольном (рис. 5.9б) с нормальными законами распределением площади, занимаемых зернами одного размера, для обоих направлений. При этом максимум распределения для поперечного направления приходится на размер ~1,3 мкм (рис. 5.9в), а для продольного на ~1,5 мкм (рис. 5.9г). Распределения по количеству зерен одного размера для обоих направлений (рис. 5.9д,е) и распределения зерен по углам разориентировки направлений (рис. 5.9ж,з) свидетельствуют о полностью завершённом процессе рекристаллизации, который сохранился после предыдущей операции ВИК.

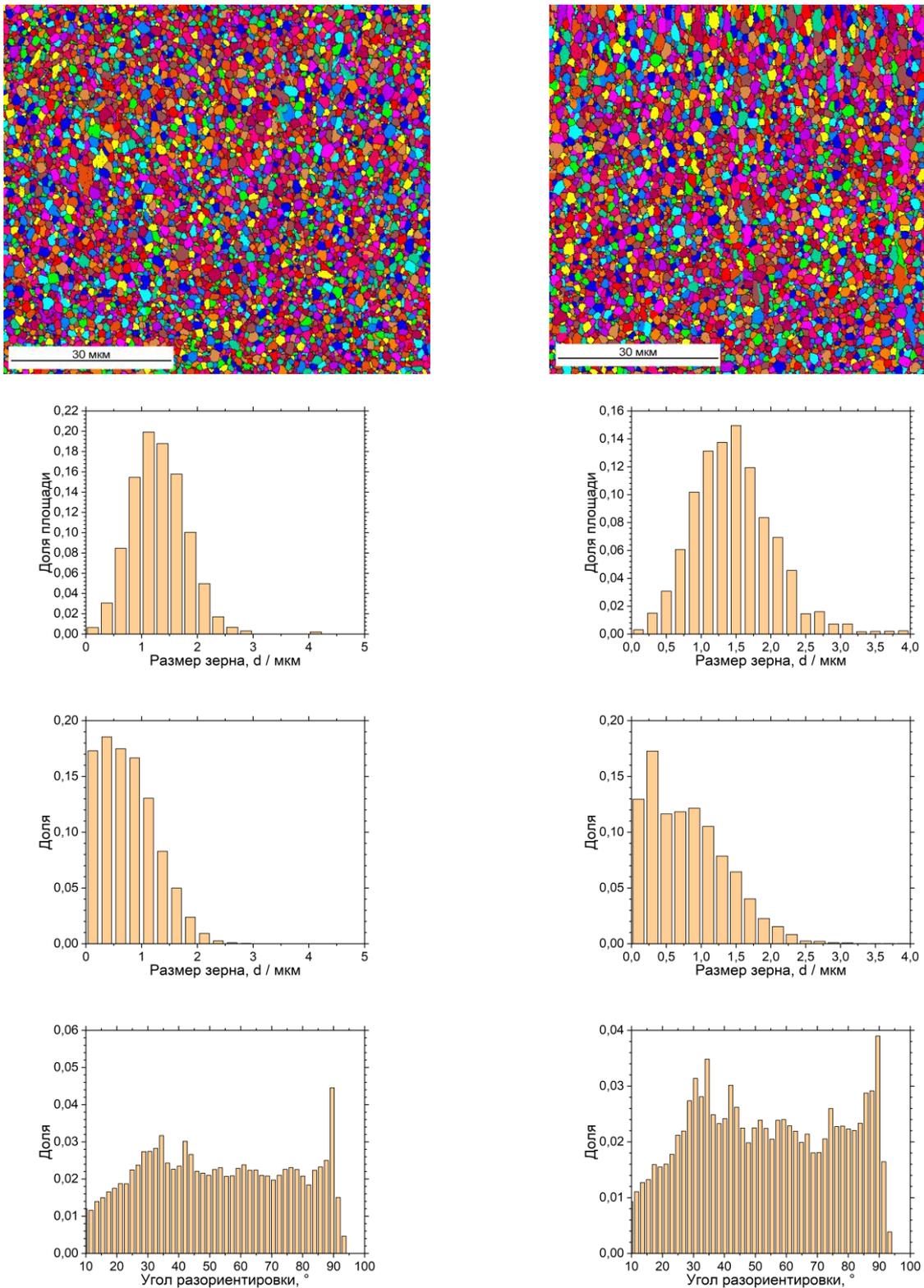


Рисунок 5.9 – Параметры микроструктуры после экструзии при 200 °С: а,б – зерновая микроструктура; в,г – распределение зерен по занимаемой площади; д,е – распределения зерен по количеству зерен данного размера; ж,з – распределение границ зерен по углам разориентировки. а, в, д, ж – поперечное сечение; б, г, е, з – продольное сечение

*Экструзия при 300 °С*

В отличие от экструзии, проводимой при 200 °С, после обработки при 300 °С микроструктура в обоих направлениях—поперечном (рис. 5.10а) и продольном (рис. 5.10б)—состоит из равноосных зерен с нормальным распределением площади для зерен одного размера. В поперечном направлении максимум распределения приходится на ~3,5 мкм (рис. 5.10в), что значительно превышает размер в продольном направлении, составляя ~2,5 мкм (рис. 5.10г). На распределениях по количеству зерен одного размера для обоих направлений (рис. 5.10д,е) резко выделяется фракция с самым мелкими еще не рекристаллизованными зернами. То есть данная структура соответствует ситуации незавершенной динамической рекристаллизации и состоит в основном из рекристаллизованных зерен большего размера, чем после экструзии при 200 °С, и большого числа мелких нерекристаллизованных зерен.

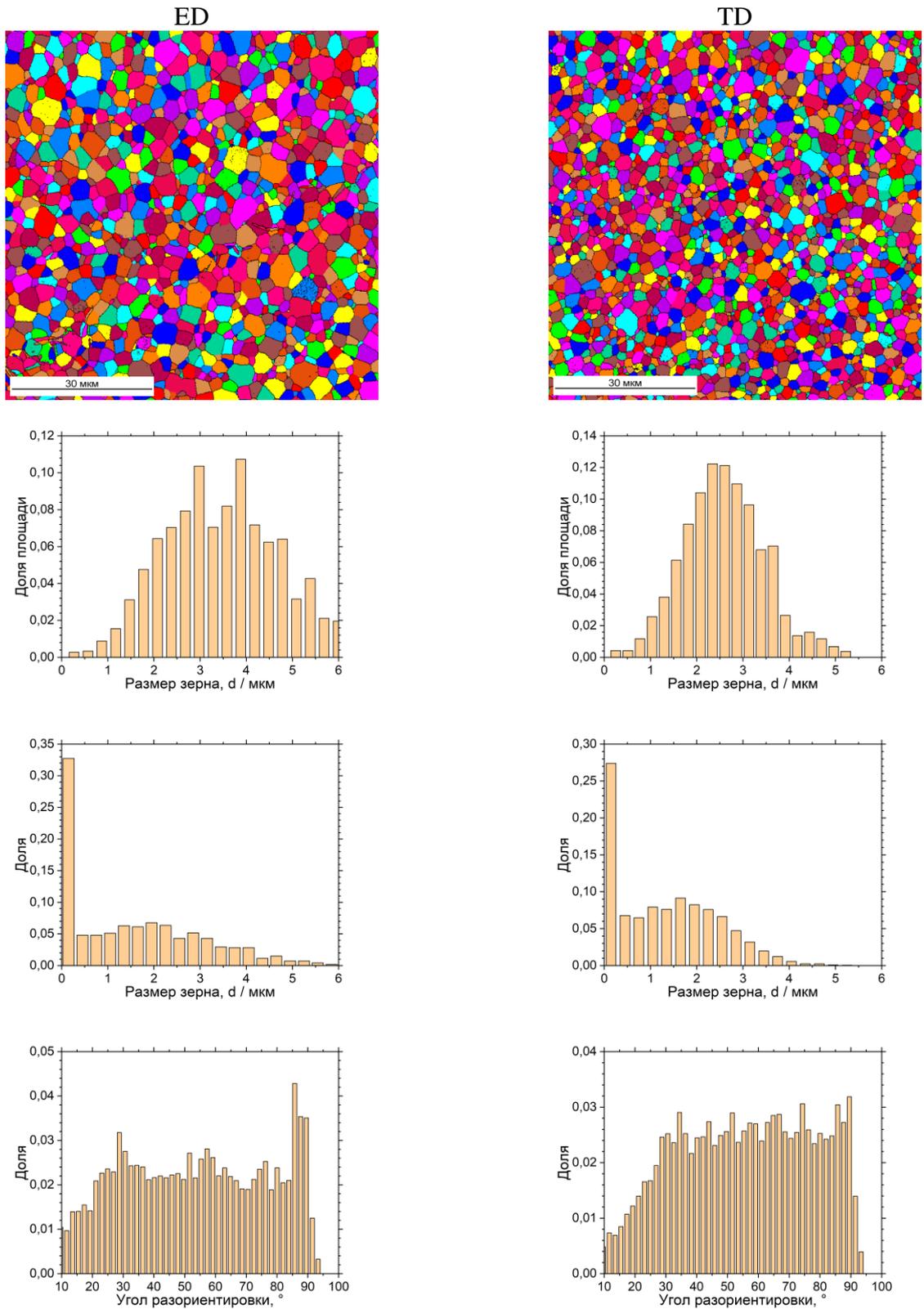


Рисунок 5.10 – Параметры микроструктуры после экструзии при 300 °С: а,б – зеренная микроструктура; в,г – распределение зерен по занимаемой площади; д,е – распределения зерен по количеству зерен данного размера; ж,з – распределение границ зерен по углам разориентировки. а, в, д, ж – поперечное сечение; б, г, е, з – продольное сечение

### 5.3.3. Исследование скорости коррозии (резорбции)

Для проверки влияния экструзии на скорость коррозии были проведены дополнительные коррозионные испытания, в том числе различными методами очистки поверхности. В качестве материалов были использованы:

- 1) Из поковки Mg-1Zn-0.12Ca, обработанной методом всесторонней изотермическойковки, была вырезана цилиндрическая заготовка диаметром 5 мм с помощью электроискрового проволочно-вырезного станка Sodick AG400L LN2W. Затем на токарном станке её диаметр, с помощью алмазного резца для предотвращения загрязнения поверхности, уменьшили до 2,7 мм. Полученную проволоку разделили на образцы длиной ~20 мм;
- 2) Экструдированный до Ø2,7мм пруток Mg-1Zn-0.12Ca при 200 °С, после промывки в изопропиловом спирте. Полученный пруток был выпрямлен в спицу и разделен на образцы длиной ~20 мм;
- 3) Экструдированный до Ø2,7мм пруток Mg-1Zn-0.12Ca при 200 °С. После промывки в изопропиловом спирте выпрямленный в спицу пруток подвергали электролитно-плазменной полировке (ЭПП) в течении 30 секунд. Состав электролита был следующий: 2,5% хлорида калия + 1% лимонной кислоты [194]. Напряжение полировки 250 вольт. Температура электролита изначально комнатная; в процессе работы из-за протекания тока увеличивалась до 60-70 °С. Полученная спица была разделена на образцы длиной ~20 мм;
- 4) Экструдированный до Ø2,7мм пруток Mg-1Zn-0.12Ca при 200 °С, после промывки в изопропиловом спирте. Полученная пруток была выпрямлен в спицу и разделен на образцы длиной ~20 мм, которые далее были обработаны химически чистой фтороводородистой (плавиковой) кислотой (45% HF) в ультразвуковой ванне в течении 15 мин;
- 5) Экструдированный до Ø2,7мм пруток Mg-1Zn-0.12Ca при 200 °С. После промывки в изопропиловом спирте, выпрямленный в спицу пруток, был сначала обработан химически чистой фтороводородистой (плавиковой) кислотой (45% HF) в течении 15 мин, а потом подвергнут электролитно-плазменной полировке в течении 30 секунд при тех же режимах, как в п.3. Полученная спица была разделена на образцы длиной ~20 мм;

После обработки поверхность образцов ВИКа представляет собой типичную проточенную поверхность с перпендикулярными неровностями. Исходная экструдированная проволока имеет шероховатую поверхность с небольшими задирами по всему прутку. После обработки в плавиковой кислоте, поверхность становится ярко черного цвета - свойственной поверхности

после травления. Поверхность образцов заканчивающаяся ЭПП является наиболее гладкой, полированной до зеркала, с ярким металлическим блеском. Вид поверхности образцов перед испытаниями – рисунок 5.11.



а)

б)

в)

г)

Рисунок 5.11 – Внешний вид образцов: а) ВИК после токарной обработки; б) Экструдированная проволока; в) После плавиковой кислоты; г) После ЭПП.

Коррозионные испытания проходили согласно методике, описанной в разделе 2.5. На рисунке 5.12 представлены кривые экстракции выхода водорода для каждой группы.

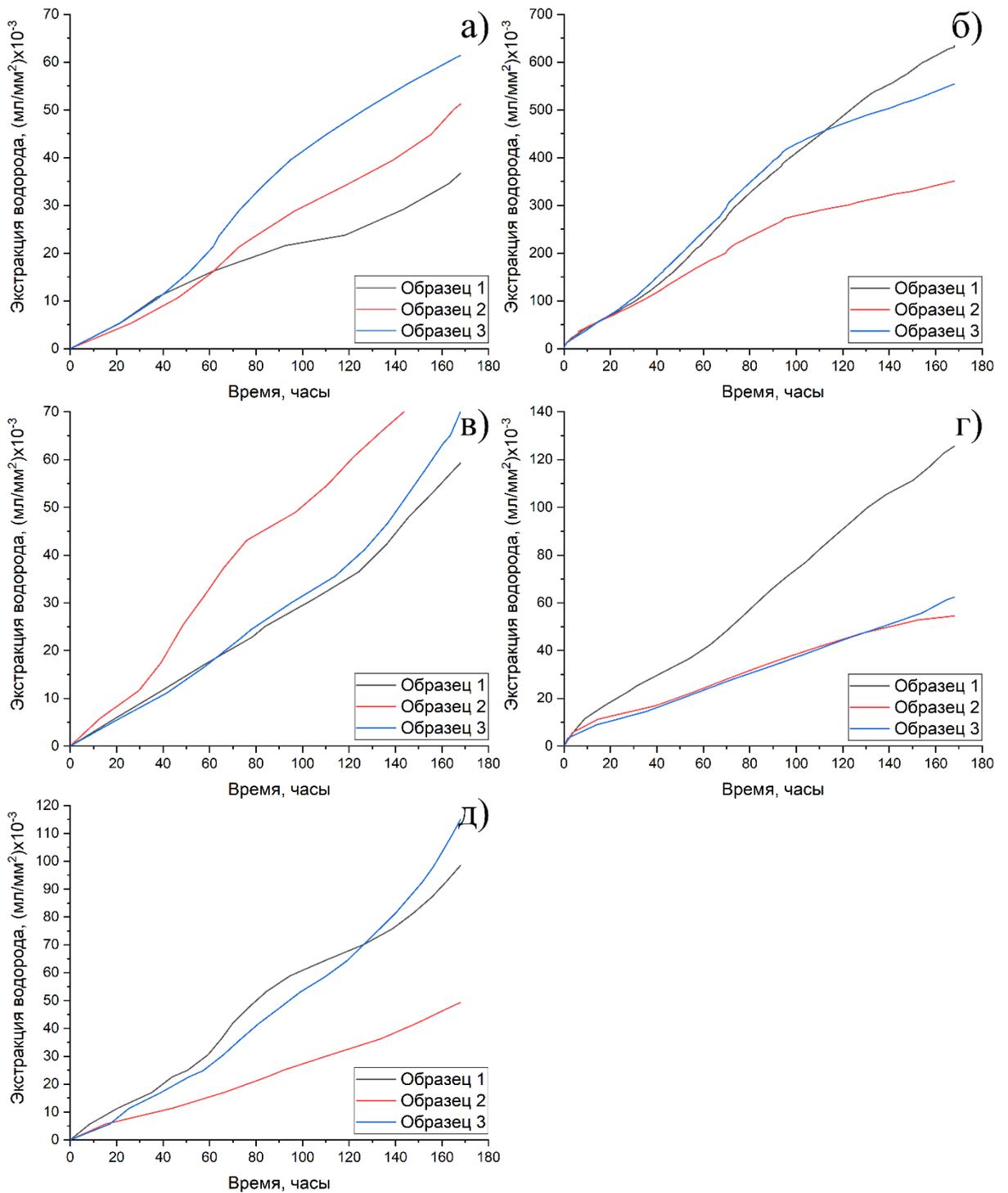


Рисунок 5.12 – Кривые экстракции выхода водорода: а) ВИК + обработка алмазным резцом; б) Экструзия; в) Экструзия + ЭПП; г) Экструзия + плавиковая кислота; д) Экструзия + плавиковая кислота + ЭПП.

Для измерения скорости коррозии (резорбции) применяли два метода гравиметрический (по уменьшению массы образца) и по объему выделившегося водорода, соответственно основными измеряемыми параметрами в процессе испытания являлись: разница массы образца до и после испытания; объем выделившегося в процессе испытаний водорода. По этим данным был рассчитан глубинный показатель коррозии – таблица 5.1.

Таблица 5.1– Значения глубинного показателя коррозии, рассчитанные разными методами

	Среднее значение глубинного показателя коррозии по массе - П, мм/год	Стандартное отклонение глубинного показателя коррозии через водород - П, мм/год	Среднее значение глубинного показателя коррозии через водород - П, мм/год	Стандартное отклонение глубинного показателя коррозии через водород - П, мм/год	Разница между методами, %
ВИК	2,6	0,29	1,5	0,37	-78
Экструзия	10,4	4,95	15,3	4,37	32
ВИК+Экструзия+ЭПП	3,1	0,38	2,1	0,33	-47
Экструзия + Плавиновая кислота	2,8	0,77	2,4	1,17	-15
Экструзия + Плавиновая кислота + ЭПП	2,6	1,01	2,6	1,02	-1

Для наглядности значения П, были отображены на гистограмме – рисунок 5.13.

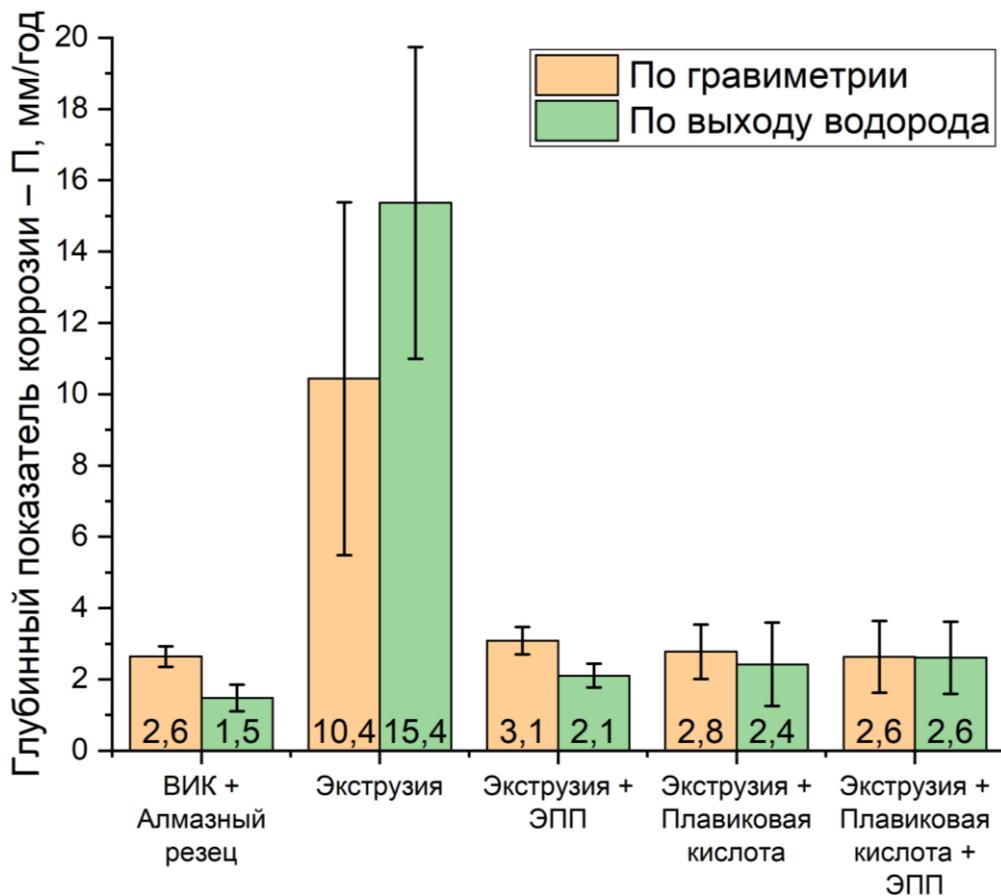


Рисунок 5.13 – Глубинный показатель коррозии

После снятия продуктов коррозии на стереографическом микроскопе были изучены все 15 образцов (5 вариантов по 3 образца) – рисунки 5.12-5.16, на которых представлены друг под другом обе противоположные боковые поверхности. Для всех образцов преобладает язвенная (сосредоточенная) коррозия. В одних случаях (ВИК, рис. 5.12 и Экструзия + плавик + ЭПП, рис. 5.16) она распределена по всей площади, а в других (экструзия, рис. 5.13; Экструзия + ЭПП, рис.

5.14 и Экструзия+плавиковая кислота, рис. 5.15) – распределена преимущественно только на одной из сторон, т.е. занимает только около половины общей площади.

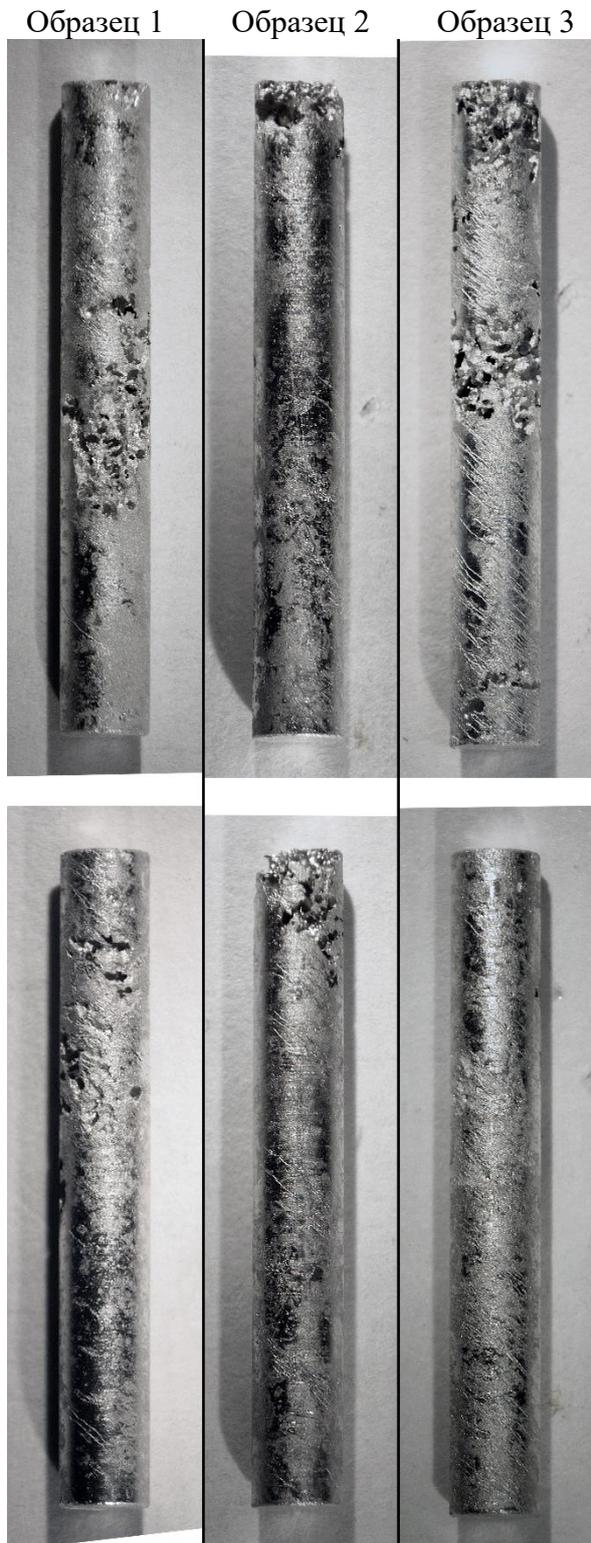


Рисунок 5.12- Вид поверхности образцов, обработанных по схеме ВИК, после коррозионных испытаний

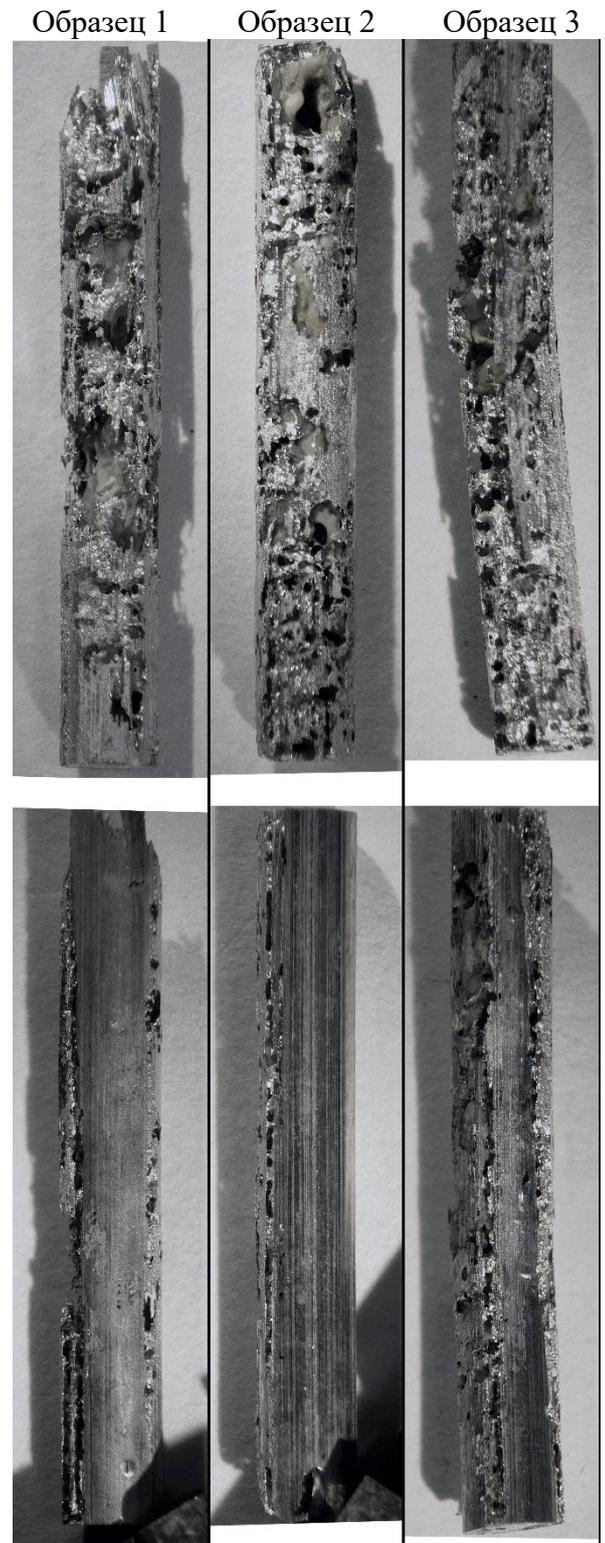


Рисунок 5.13 – Вид поверхности образцов, обработанных по схеме экструзии, после коррозионных испытаний

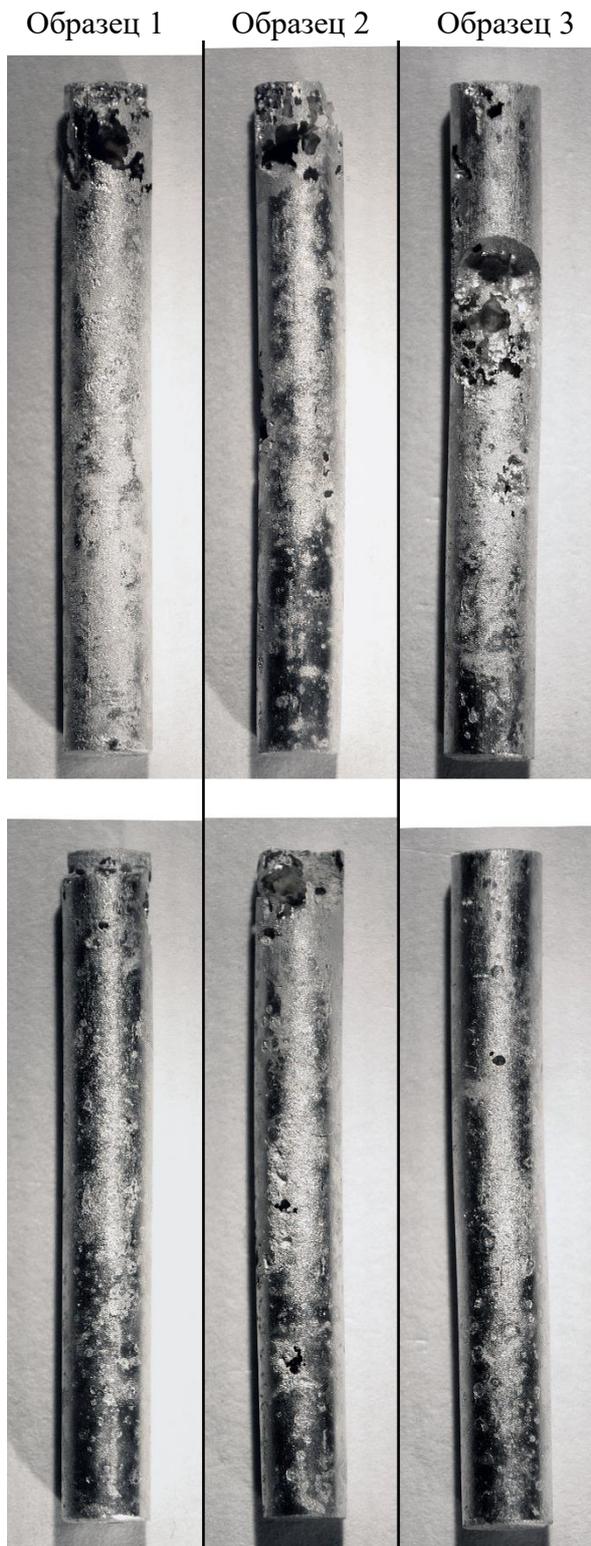


Рисунок 5.14 – Вид поверхности образцов, обработанных по схеме «экструзия + ЭПП», после коррозионных испытаний

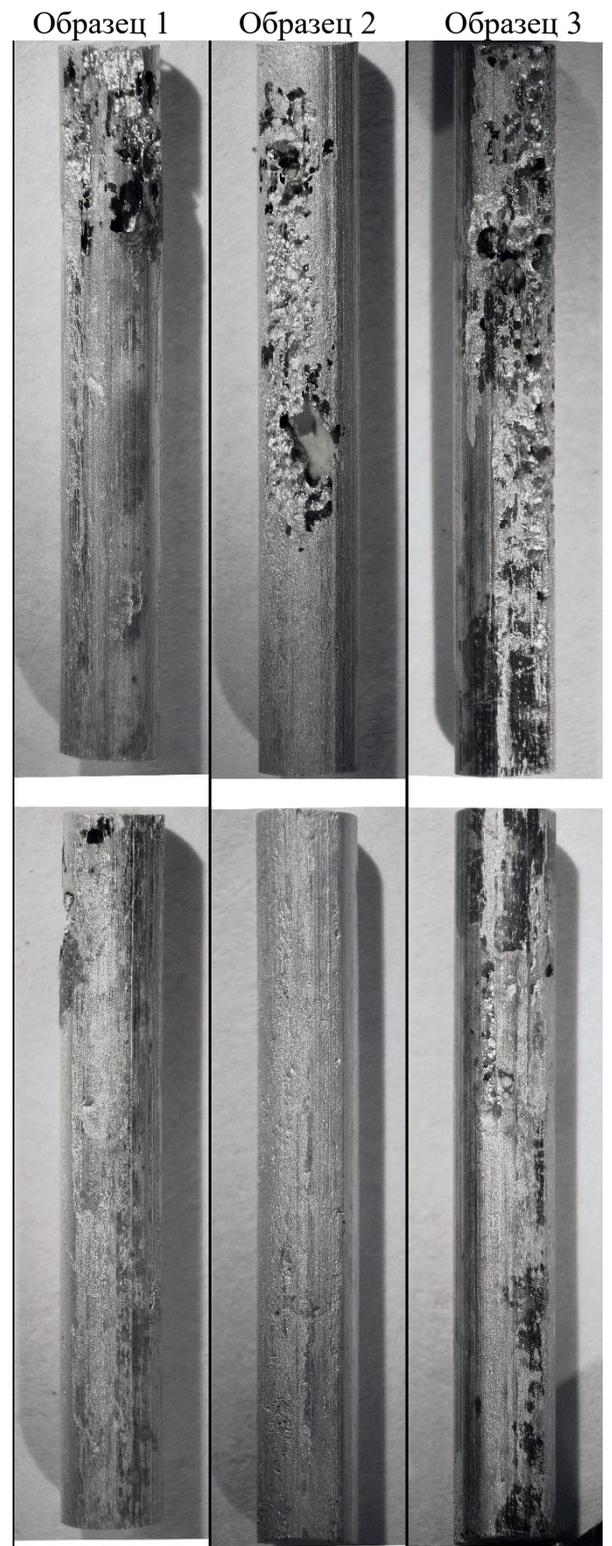


Рисунок 5.15 – Вид поверхности образцов, обработанных по схеме «экструзия + плавиковая кислота», после коррозионных испытаний

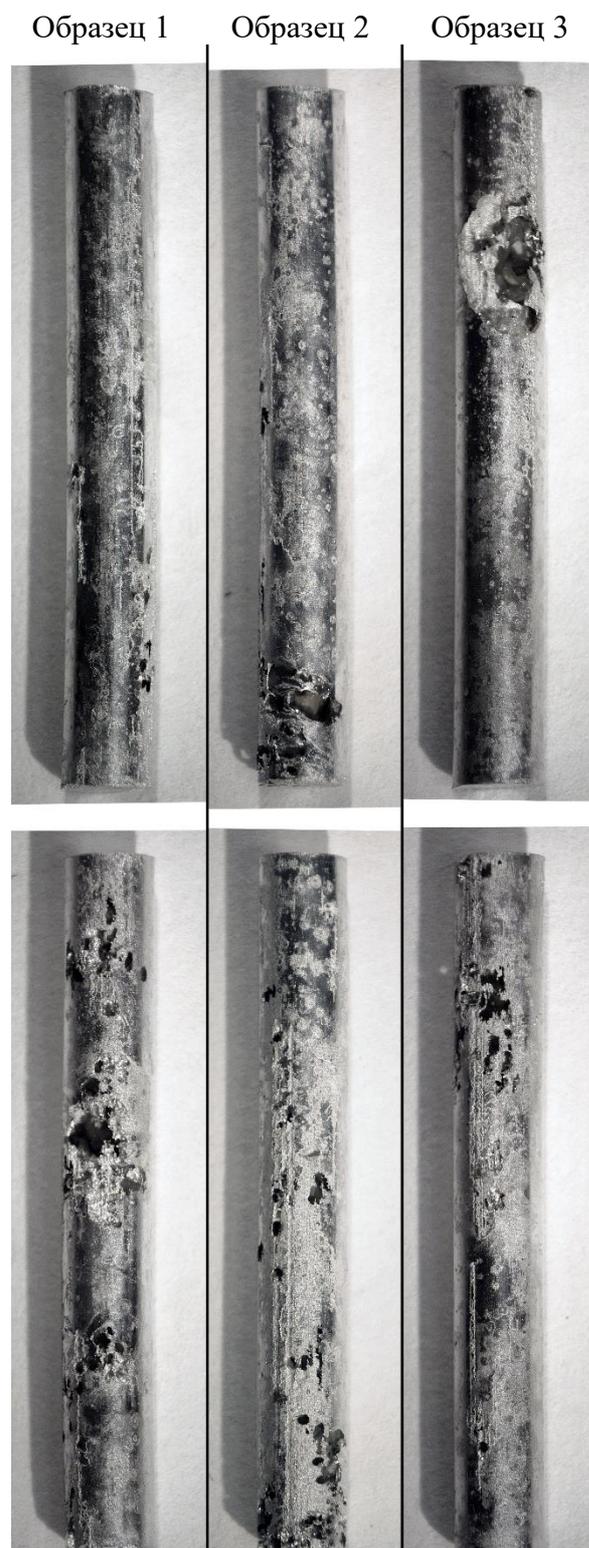


Рисунок 5.16 – Вид поверхности образцов, обработанных по схеме «экструзия + плавиковая кислота + ЭПП», после коррозионных испытаний

Наименьшей скоростью коррозии обладают образцы ВИК, обработанные алмазным резцом:  $2,64 \pm 0,29$  мм/год по гравиметрии и  $1,48 \pm 0,37$  мм/год по выходу водорода. Наибольшей скоростью коррозии по обоим методам обладают образцы после экструзии без каких-либо обработок, это  $10,43 \pm 4,95$  мм/год по гравиметрии и  $15,37 \pm 4,37$  мм/год по выходу водорода.

Для остальных экструдированных образцов дополнительные обработки заметно снижают скорость коррозии до близких для ВИК значений. Однако средние значения превышают установленную нами в разделе 3.2.4 для подобного сплава скорость коррозии на уровне  $1.1 \div 1.3$  мм/год. Можно предположить несколько причин почему так происходит:

- как уже говорилось выше (см рис. 5.12-5.16), основной особенностью проявления коррозии в данном случае является наличие язв и питтингов, расположенных резко локально и близко друг к другу. Это способствует их соединению в большие поры и полости, из-за чего при снятии продуктов коррозии могут отделяться частички «живого» испытуемого материала, что увеличивает значение глубинного показателя коррозии через гравиметрию;
- во время экструзии, при выходе проволоки из экструдера она касается матрицы, что приводит к ее загрязнению Fe и, соответственно, к возникновению эффекта гальвано пары;
- но основной причиной увеличенной скорости коррозии, по нашему мнению, является отличие сплавов по химическому составу. В таблице 5.2 сведены в одном месте химические составы трех разных плавок.

Таблица 5.2– Химический состав сплавов типа ZX10 разных плавок

Главы	Марк и-ровка	Легир. элементы/	Mg	Zn	Ca	Zr	Al	Fe	Cu	Ni	Si
		Сплав									
3	S11	Mg-0.9Zn-0.2Ca	98,9	0,85	0,218	<0,0001	0,009	0,007	0,001	0,0014	0,007
4	S13	Mg-1Zn-0.15Ca	98,81	0,85	0,155	0,012	0,022	0,005 4	0,0006	0	0,0083
5	ZX10 VIK 2023г	Mg-1Zn-0.12Ca	98,87	0,97	0,112	0,002	0,01	0,003 7	0,0024	0,0002	0,005

Как видно, основное отличие химического состава сплава, исследуемого в настоящей главе, от сплава третьей главы заключается почти в два раза меньшем содержании кальция, и незначительно большем содержании цинка.

Таким образом, изготовленные по разработанной технологии полуфабрикаты в виде прутков полностью соответствуют критериям, приведенным в разделе 1.15, и Технических условиях ТУ 24.45.30-001-55914968-2022 (см. раздел 5.1).

#### **5.4. Регистрация медицинских изделий**

Совместно с МТК был подготовлен необходимый пакет документов и в январе 2024 года получено регистрационное удостоверение на медицинское изделие «Имплантаты для остеосинтеза биodeградируемые», производимое на производственной площадке Тольяттинского государственного университета (Приложение В).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационного исследования получены следующие основные результаты.

1. На основе литературных данных сформулированы основные требования к магниевым сплавам для изготовления биорезорбируемых имплантатов.
2. В результате анализа трёх групп перспективных магниевых сплавов систем Mg-Zn-Ca, Mg-Zn-Y и Mg-Zn-Zr, исследованных в различных микроструктурных состояниях, полученных путем применения разнообразных термомеханических обработок, в том числе инновационных схем интенсивной пластической деформации, ранее не применявшихся к этим сплавам, установлено, что наилучшее сочетание механических характеристик (прочность/пластичность) продемонстрировали сплавы, обработанные методами ИПД: S9 (РКУП), ZK60 FG (Экструзия +РКУП), S3-VIK3 (ВИК), S11-VIK1P (ВИК + изотермическая прокатка) и U5x (ВИК). Среди них наиболее низкой скоростью коррозии (резорбции) в растворе Рингера обладают сплавы системы Mg-Zn-Ca, причём у сплава Mg-1Zn-0.2Ca скорость коррозии почти вдвое меньше по сравнению с сплавом Mg-4Zn-0.15Ca с более высоким содержанием цинка.
3. Применение комбинированной обработки: всесторонняя изотермическая ковка + изотермическая прокатка, - позволяет для сплава Mg-1Zn-0,2Ca получить требуемый для изготовления биорезорбируемых имплантатов комплекс свойств: предел прочности – 270 МПа, относительное удлинение – 20%, скорость коррозии в среде Рингера – 1,3 мм/год, предел коррозионной усталости в среде Рингера на базе циклов  $10^6$  – 80 МПа; положительные тесты на цитотоксичность, адгезию клеток и доклинические испытания на животных;
4. Для сплава Mg-1Zn-0.15Ca установлены температурные-скоростные зависимости диаграмм растяжения. По положению точки перегиба на зависимости медианной частоты акустической эмиссии от деформации можно судить об интенсификации процесса динамической рекристаллизации в магниевых сплавах. Благодаря этим данным построена карта динамической рекристаллизации в зависимости от температурно-скоростных режимов деформирования.
5. Разработаны: Технические условия «Сплавы магниевые деформируемые медицинские»; Технологическая схема производства биорезорбируемых магниевых сплавов; организовано и лицензировано производство биорезорбируемых имплантатов из разработанного магниевого сплава; из разработанного сплава изготовлен полуфабрикат в виде прутка, полностью удовлетворяющий требованиям Технических условий. Получено

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие «Имплантаты для остеосинтеза биodeградируемые», производимое на производственной площадке Тольяттинского государственного университета. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», а разработанное ТУ «Сплавы магниевые деформируемые медицинские» в производстве биорезорбируемых имплантатов.

## Благодарности

Искренне хочу поблагодарить своего научного руководителя Дмитрия Львовича Мерсона за проявленное понимание, терпение и всестороннюю помощь на протяжении всего трудового и научного пути. Кроме того, хотелось бы выразить признательность всему коллективу НИО-2 НИИПТ за проявленное чувство товарищества, поддержку и переданный опыт, в особенности Линдерову Михаилу Леонидовичу, Данюку Алексею Валерьевичу, Мягких Павлу Николаевичу, Афанасьеву Максиму Анатольевичу, Васильеву Евгению Викторовичу. В ходе работы над диссертацией тяжело заболела и скончалась моя мама — Брилевская Елена Васильевна, эту работу я посвящаю ее памяти.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**

- x1. Merson, D. The functional properties of Mg-Zn-X biodegradable magnesium alloys / D. Merson, A. Brilevsky, P. Myagkikh, A. Tarkova и др. // *Materials*. – 2020. – Т. 13. – № 3. DOI: 10.3390/ma13030544.
- x2. Merson, D.L.L. Effect of deformation processing of the dilute Mg-1Zn-0.2Ca alloy on the mechanical properties and corrosion rate in a simulated body fluid / D.L.L. Merson, A.I.I. Brilevsky, P.N.N. Myagkikh, M.V. V. Markushev, A. Vinogradov // *Letters on Materials*. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 217-222. DOI: 10.22226/2410-3535-2020-2-217-222.
- x3. Vinogradov, A. High Performance Fine-Grained Biodegradable Mg-Zn-Ca Alloys Processed by Severe Plastic Deformation / A. Vinogradov, E. Vasilev, V. Kopylov, A.I. Brilevsky и др. // *Metals*. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 186. DOI: 10.3390/met9020186.
- x4. Vasilev, E.V. High strength and fatigue properties of Mg-Zn-Ca alloys after severe plastic deformation / E.V. Vasilev, V.I. Kopylov, M.L. Linderov, A.I. Brilevsky и др. // *Letters on Materials*. – 2019. – Т. 9. – № 2. DOI: 10.22226/2410-3535-2019-2-157-161.
- x5. Merson, D. Monitoring Dynamic Recrystallisation in Bioresorbable Alloy Mg-1Zn-0.2Ca by Means of an In Situ Acoustic Emission Technique / D. Merson, M. Linderov, A. Brilevsky, A. Danyuk, A. Vinogradov // *Materials*. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 328. DOI: 10.3390/ma15010328.
- x6. Merson, D.L. The effect of temperature and strain rate on tensile behaviour the Mg-2Zn-0.1Ca alloy / D.L. Merson, I.S. Yasnikov, A.I. Brilevsky, M.L. Linderov и др. // *Letters on Materials*. – 2023. – Т. 13. – № 3. – С. 185-190. DOI: 10.22226/2410-3535-2023-3-185-190.
- x7. Vinogradov, A. Attaining High Functional Performance in Biodegradable Mg-Alloys: An Overview of Challenges and Prospects for the Mg-Zn-Ca System / E. Merson, P. Myagkikh, A.I. Brilevsky и др. // *Materials*. – 2023. – Т. 16. – № 3. – С. 1324. DOI: 10.3390/ma16031324.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. James, J. Recent advancements in magnesium implants for orthopedic application and associated infections / J. James // *Clinical Trials in Orthopedic Disorders*. – 2016. – Т. 1. – № 4. – С. 138. DOI: 10.4103/2542-4157.194813.
2. Moravej, M. Biodegradable metals for cardiovascular stent application: Interests and new opportunities / M. Moravej, D. Mantovani // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2011. – Т. 12. – № 7. – С. 4250-4270. DOI: 10.3390/ijms12074250.
3. Zhang, S. Research on an Mg-Zn alloy as a degradable biomaterial / S. Zhang, X. Zhang, C. Zhao и др. // *Acta Biomaterialia*. – 2010. – Т. 6. – № 2. – С. 626-640. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.06.028.
4. Peuster, M. A novel approach to temporary stenting: Degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal - Results 6-18 months after implantation into New Zealand white rabbits / M. Peuster, P. Wohlsein, M. Brüggemann и др. // *Heart*. – 2001. – Т. 86. – № 5. – С. 563-569. DOI: 10.1136/heart.86.5.563.
5. Vojtěch, D. Mechanical and corrosion properties of newly developed biodegradable Zn-based alloys for bone fixation / D. Vojtěch, J. Kubásek, J. Šerák, P. Novák // *Acta Biomaterialia*. – 2011. – Т. 7. – № 9. – С. 3515-3522. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.05.008.
6. Purnama, A. Assessing the biocompatibility of degradable metallic materials: State-of-the-art and focus on the potential of genetic regulation / A. Purnama, H. Hermawan, J. Couet, D. Mantovani // *Acta Biomaterialia*. – 2010. – Т. 6. – № 5. – С. 1800-1807. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.02.027.
7. Das, P. Corrosion, stress corrosion cracking and corrosion fatigue behavior of magnesium alloy bioimplants / P. Das, T.S.S. Kumar, K.K. Sahu, S. Gollapudi // *Corrosion Reviews*. – 2022. – Т. 40. – № 4. – С. 289-333. DOI: 10.1515/corrrev-2021-0088.
8. Zhao, D. Current status on clinical applications of magnesium-based orthopaedic implants: A review from clinical translational perspective / D. Zhao, F. Witte, F. Lu и др. // *Biomaterials*. – 2017. – Т. 112. – С. 287-302. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.017.
9. ГОСТ ISO 10993-6-2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации» Межгосударственный стандарт.
10. Gad, S.C. Safety evaluation of medical devices / S.C. Gad. – CRC Press, 2001. – 504 с.
11. Treiser, M. Degradable and Resorbable Biomaterials / M. Treiser, S. Abramson, R. Langer, J. Kohn // *Biomaterials Science: An Introduction to Materials: Third Edition*. – Elsevier, 2013. – С. 179-195.

12. Zheng, Y.F. Biodegradable metals / Y.F. Zheng, X.N. Gu, F. Witte // *Materials Science and Engineering R: Reports*. – 2014. – Т. 77. – С. 1-34. DOI: 10.1016/j.mser.2014.01.001.
13. Chen, Y. Recent advances on the development of magnesium alloys for biodegradable implants / Y. Chen, Z. Xu, C. Smith, J. Sankar // *Acta Biomaterialia*. – 2014. – Т. 10. – № 11. – С. 4561-4573. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.07.005.
14. Witte, F. The history of biodegradable magnesium implants: A review / F. Witte // *Acta Biomaterialia*. – 2010. – Т. 6. – № 5. – С. 1680-1692. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.02.028.
15. Payr E. Zur Verwendung des Magnesiums für resorbierbare Darmknöpfe und andere chirurgisch-technische Zwecke // *Centralblatt Chir.* – 1901. – Т. 28. – №. 20. – С. 513-515.
16. Payr E. Beiträge zur Technik der Blutgefäss und Nervennaht nebst Mittheilungen die Verwendung eines Resorbierbaren Metalles in der Chirurgie // *Arch. Klin. Chir.* – 1900. – Т. 62. – С. 67-71.
17. Verbrugge J. L'utilisation du magnésium dans le traitement chirurgical des fractures // *Bull Mém Soc Nat Cir.* – 1937. – Т. 59. – №. 59. – С. 813-823.
18. Lambotte A. Technique et indication des prothèses dans le traitement des fractures // *Presse med.* – 1909. – Т. 17. – С. 321.
19. Verbrugge J. Le Matériel métallique résorbable en chirurgie osseuse, par Jean Verbrugge.. – Masson, 1934.
20. McBride, E.D. Magnesium screw and nail transfixion in fractures / E.D. McBride // *Southern Medical Journal*. – 1938. – Т. 31. – № 5. – С. 508-515. DOI: 10.1097/00007611-193805000-00010.
21. Maier, O. Über die Verwendbarkeit von Leichtmetallen in der Chirurgie (metallisches Magnesium als Reizmittel zur Knochenneubildung) / O. Maier // *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*. – 1940. – Т. 253. – № 8-9. – С. 552-556. DOI: 10.1007/BF02794837.
22. Троицкий В. В., Цитрин Д. Н. Рассасывающийся металлический сплав «Остеосинтезит» как материал для скрепления кости при переломах // *Хирургия*. – 1944. – Т. 4. – С. 41-44.
23. Знаменский М. С. Металлический остеосинтез посредством аппаратуры из рассасывающегося металла // *Хирургия*. – 1945. – Т. 12. – С. 60-63.
24. Сомов А. А. Остеосинтез рассасывающимся металлом // *Хирургия*. – 1956. – Т. 1. – С. 36-42.
25. Kasaeian-Naeini, M. Severe plastic deformation (SPD) of biodegradable magnesium alloys and composites: A review of developments and prospects / M. Kasaeian-Naeini, M. Sedighi, R. Hashemi // *Journal of Magnesium and Alloys*. – 2022. – Т. 10. – № 4. – С. 938-955. DOI: 10.1016/j.jma.2021.11.006.

26. Browner B. D. Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction. – Elsevier Health Sciences, 2009. – Т. 1. No Title.
27. Hench, L.L. Third-generation biomedical materials / L.L. Hench, J.M. Polak // Science. – 2002. – Т. 295. – № 5557. – С. 1014-1017. DOI: 10.1126/science.1067404.
28. Chen, Q. Metallic implant biomaterials / Q. Chen, G.A. Thouas // Materials Science and Engineering: R: Reports. – 2015. – Т. 87. – С. 1-57. DOI: 10.1016/j.mser.2014.10.001.
29. Lin, B. Preparation and characterization of dopamine-induced biomimetic hydroxyapatite coatings on the AZ31 magnesium alloy / B. Lin, M. Zhong, C. Zheng и др. // Surface and Coatings Technology. – 2015. – Т. 281. – С. 82-88. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2015.09.033.
30. Nawrot, C.F. A Chromatographic Study of the Relative Affinities of Rat Bone and Skin Collagen  $\alpha 1$  Chains for Hydroxyapatite / C.F. Nawrot, D.J. Campbell // Journal of Dental Research. – 1977. – Т. 56. – № 8. – С. 1017-1022. DOI: 10.1177/00220345770560080401.
31. Neuman W. F. et al. The chemical dynamics of bone mineral // The chemical dynamics of bone mineral. – 1958.
32. Eddy Jai Poinern, G. Biomedical Magnesium Alloys: A Review of Material Properties, Surface Modifications and Potential as a Biodegradable Orthopaedic Implant / G. Eddy Jai Poinern, S. Brundavanam, D. Fawcett // American Journal of Biomedical Engineering. – 2013. – Т. 2. – № 6. – С. 218-240. DOI: 10.5923/j.ajbe.20120206.02.
33. Zheng, Y.F.F. Biodegradable metals / Y.F.F. Zheng, X.N.N. Gu, F. Witte // Materials Science and Engineering: R: Reports. – 2014. – Т. 77. – С. 1-34. DOI: 10.1016/j.mser.2014.01.001.
34. Witte, F. Evaluation of the skin sensitizing potential of biodegradable magnesium alloys / F. Witte, I. Abeln, E. Switzer и др. // Journal of Biomedical Materials Research - Part A. – 2008. – Т. 86. – № 4. – С. 1041-1047. DOI: 10.1002/jbm.a.31713.
35. Yun, Y.H. Biodegradable Mg corrosion and osteoblast cell culture studies / Y.H. Yun, Z. Dong, D. Yang и др. // Materials Science and Engineering C. – 2009. – Т. 29. – № 6. – С. 1814-1821. DOI: 10.1016/j.msec.2009.02.008.
36. Brar, H.S. Magnesium as a biodegradable and bioabsorbable material for medical implants / H.S. Brar, M.O. Platt, M. Sarntinoranont и др. // Jom. – 2009. – Т. 61. – № 9. – С. 31-34. DOI: 10.1007/s11837-009-0129-0.
37. López, H.Y. In Vitro Bioactivity Assessment of Metallic Magnesium / H.Y. López, D.A. Cortés-Hernández, S. Escobedo, D. Mantovani // Key Engineering Materials. – 2006. – Т. 309-311. – С. 453-456. DOI: 10.4028/www.scientific.net/kem.309-311.453.
38. Ng, W.F. Effect of pH on the in vitro corrosion rate of magnesium degradable implant material / W.F. Ng, K.Y. Chiu, F.T. Cheng // Materials Science and Engineering C. – 2010. – Т. 30. – № 6. – С. 898-903. DOI: 10.1016/j.msec.2010.04.003.

39. Chiu, K.Y. Characterization and corrosion studies of fluoride conversion coating on degradable Mg implants / K.Y. Chiu, M.H. Wong, F.T. Cheng, H.C. Man // *Surface and Coatings Technology*. – 2007. – Т. 202. – № 3. – С. 590-598. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2007.06.035.
40. Avedesian, M.M. *ASM Speciality Handbook Magnesium and Magnesium Alloys* / M.M. Avedesian, H.H. Baker. – 1999.
41. Emley, E.F. *Principles of Magnesium Technology* Pergamon Press / E.F. Emley // New York, London. – 1966. – С. 1034.
42. Kirkland, N.T. Synthesis and properties of topologically ordered porous magnesium / N.T. Kirkland, I. Kolbeinsson, T. Woodfield и др. // *Materials Science and Engineering B: Solid-State Materials for Advanced Technology*. – 2011. – Т. 176. – № 20. – С. 1666-1672. DOI: 10.1016/j.mseb.2011.04.006.
43. Kirkland, N.T. Processing-property relationships of As-Cast magnesium foams with controllable architecture / N.T. Kirkland, I. Kolbeinsson, T. Woodfield и др. // *International Journal of Modern Physics B*. – 2009. – Т. 23. – № 6-7. – С. 1002-1008. DOI: 10.1142/s0217979209060373.
44. Macmillan's chemical and physical data. – 1992.
45. Richards, A.M. Bone Density and Cortical Thickness in Normal, Osteopenic, and Osteoporotic Sacra / A.M. Richards, N.W. Coleman, T.A. Knight и др. // *Journal of Osteoporosis*. – 2010. – Т. 2010. – С. 1-5. DOI: 10.4061/2010/504078.
46. Aşık, E.E. Fatigue behavior of Ti-6Al-4V foams processed by magnesium space holder technique / E.E. Aşık, Ş. Bor // *Materials Science and Engineering: A*. – 2015. – Т. 621. – С. 157-165. DOI: 10.1016/j.msea.2014.10.068.
47. Hermawan, H. Degradable metallic biomaterials: Design and development of Fe-Mn alloys for stents / H. Hermawan, D. Dubé, D. Mantovani // *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*. – 2010. – Т. 93. – № 1. – С. 1-11. DOI: 10.1002/jbm.a.32224.
48. Hermawan, H. Development of degradable Fe-35Mn alloy for biomedical application / H. Hermawan, D. Dubé, D. Mantovani // *Advanced Materials Research*. – 2007. – Т. 15-17. – С. 107-112. DOI: 10.4028/www.scientific.net/amr.15-17.107.
49. Choueka, J. Canine bone response to tyrosine-derived polycarbonates and poly(L-lactic acid) / J. Choueka, J.L. Charvet, K.J. Koval и др. // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 1996. – Т. 31. – № 1. – С. 35-41. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4636(199605)31:1<35::AID-JBM5>3.0.CO;2-R.
50. Hooper, K.A. Comparative histological evaluation of new tyrosine-derived polymers and poly(L-lactic acid) as a function of polymer degradation / K.A. Hooper, N.D. Macon, J. Kohn // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 1998. – Т. 41. – № 3. – С. 443-454. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4636(19980905)41:3<443::AID-JBM14>3.0.CO;2-J.
51. James, K. Small changes in polymer chemistry have a large effect on the bone-implant

interface: Evaluation of a series of degradable tyrosine-derived polycarbonates in bone defects / K. James, H. Levene, J. Russell Parsons, J. Kohn // *Biomaterials*. – 1999. – Т. 20. – № 23-24. – С. 2203-2212. DOI: 10.1016/S0142-9612(99)00151-9.

52. Kumar, S. Nanotechnology-based biomaterials for orthopaedic applications: Recent advances and future prospects / S. Kumar, M. Nehra, D. Kedia и др. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2020. – Т. 106. – С. 110154. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110154.

53. Matias, T.B. Processing and characterization of amorphous magnesium based alloy for application in biomedical implants / T.B. Matias, G.H. Asato, B.T. Ramasco и др. // *Journal of Materials Research and Technology*. – 2014. – Т. 3. – № 3. – С. 203-209. DOI: 10.1016/j.jmrt.2014.03.007.

54. Jafari, S. A Review of Stress-Corrosion Cracking and Corrosion Fatigue of Magnesium Alloys for Biodegradable Implant Applications / S. Jafari, S.E. Harandi, R.K. Singh Raman // *JOM*. – 2015. – Т. 67. – № 5. – С. 1143-1153. DOI: 10.1007/s11837-015-1366-z.

55. Agarwal, S. Biodegradable magnesium alloys for orthopaedic applications: A review on corrosion, biocompatibility and surface modifications / S. Agarwal, J. Curtin, B. Duffy, S. Jaiswal // *Materials Science and Engineering C*. – 2016. – Т. 68. – С. 948-963. DOI: 10.1016/j.msec.2016.06.020.

56. Hanawa, T. Materials for metallic stents / T. Hanawa // *Journal of Artificial Organs*. – 2009. – Т. 12. – № 2. – С. 73-79. DOI: 10.1007/s10047-008-0456-x.

57. Gu, X.-N. A review on magnesium alloys as biodegradable materials / X.-N. Gu, Y.-F. Zheng // *Frontiers of Materials Science in China*. – 2010. – Т. 4. – № 2. – С. 111-115. DOI: 10.1007/s11706-010-0024-1.

58. Qi, P. Current status of research and application in vascular stents / P. Qi, Y. Yang, F.M. Maitz, N. Huang // *Chinese Science Bulletin*. – 2013. – Т. 58. – № 35. – С. 4362-4370. DOI: 10.1007/s11434-013-6070-1.

59. Wiebe, J. Current Status of Bioresorbable Scaffolds in the Treatment of Coronary Artery Disease / J. Wiebe, H.M. Nef, C.W. Hamm // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Т. 64. – № 23. – С. 2541-2551. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.041.

60. Waksman, R. Promise and challenges of bioabsorbable stents / R. Waksman // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2007. – Т. 70. – № 3. – С. 407-414. DOI: 10.1002/ccd.21176.

61. Tenekecioglu, E. Bioresorbable scaffolds: a new paradigm in percutaneous coronary intervention / E. Tenekecioglu, V. Farooq, C. V. Bourantas и др. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2016. – Т. 16. – № 1. – С. 38. DOI: 10.1186/s12872-016-0207-5.

62. Gu, X.N. In vitro and in vivo studies on a Mg–Sr binary alloy system developed as a new kind of biodegradable metal / X.N. Gu, X.H. Xie, N. Li и др. // *Acta Biomaterialia*. – 2012. – Т. 8. – № 6. – С. 2360-2374. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.02.018.

63. Ali, Y. The influence of CaO addition on grain refinement of cast magnesium alloys / Y. Ali, D. Qiu, B. Jiang и др. // *Scripta Materialia*. – 2016. – Т. 114. – С. 103-107. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2015.12.015.
64. Wolff, M. Magnesium Powder Injection Molding (MIM) of Orthopedic Implants for Biomedical Applications / M. Wolff, J.G. Schaper, M.R. Suckert и др. // *JOM*. – 2016. – Т. 68. – № 4. – С. 1191-1197. DOI: 10.1007/s11837-016-1837-x.
65. Yang, Y. Metal organic frameworks as a compatible reinforcement in a biopolymer bone scaffold / Y. Yang, J. Zan, W. Yang и др. // *Materials Chemistry Frontiers*. – 2020. – Т. 4. – № 3. – С. 973-984. DOI: 10.1039/C9QM00772E.
66. Yang, Y. Mg bone implant: Features, developments and perspectives / Y. Yang, C. He, Dianyu E и др. // *Materials & Design*. – 2020. – Т. 185. – С. 108259. DOI: 10.1016/j.matdes.2019.108259.
67. Dutta, S. Mechanical and in vitro degradation behavior of magnesium-bioactive glass composites prepared by SPS for biomedical applications / S. Dutta, K.B. Devi, S. Gupta и др. // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2019. – Т. 107. – № 2. – С. 352-365. DOI: 10.1002/jbm.b.34127.
68. Narita, K. Degradation behaviors and cytocompatibility of Mg/ $\beta$ -tricalcium phosphate composites produced by spark plasma sintering / K. Narita, Q. Tian, I. Johnson и др. // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2019. – Т. 107. – № 7. – С. 2238-2253. DOI: 10.1002/jbm.b.34316.
69. Karasoglu, M. Mechanical properties of Mg-based materials fabricated by mechanical milling and spark plasma sintering / M. Karasoglu, S. Karaoglu, G. Arslan // *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part L: Journal of Materials: Design and Applications*. – 2019. – Т. 233. – № 10. – С. 1972-1984. DOI: 10.1177/1464420718805119.
70. Gu, X. In vitro corrosion and biocompatibility of binary magnesium alloys / X. Gu, Y. Zheng, Y. Cheng и др. // *Biomaterials*. – 2009. – Т. 30. – № 4. – С. 484-498. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.10.021.
71. Chen, Y.J. Microstructure evolution of commercial pure titanium during equal channel angular pressing / Y.J. Chen, Y.J. Li, J.C. Walmsley и др. // *Materials Science and Engineering: A*. – 2010. – Т. 527. – № 3. – С. 789-796. DOI: 10.1016/j.msea.2009.09.005.
72. Nakamura, Y. Differences in Behavior among the Chlorides of Seven Rare Earth Elements Administered Intravenously to Rats / Y. Nakamura, Y. Tsumura, Y. Tonogai и др. // *Toxicological Sciences*. – 1997. – Т. 37. – № 2. – С. 106-116. DOI: 10.1093/toxsci/37.2.106.
73. Elin, R.J. Assessment of magnesium status. / R.J. Elin // *Clinical Chemistry*. – 1987. – Т. 33. – № 11. – С. 1965-1970. DOI: 10.1093/clinchem/33.11.1965.

74. Staiger, M.P. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: A review / M.P. Staiger, A.M. Pietak, J. Huadmai, G. Dias // *Biomaterials*. – 2006. – Т. 27. – № 9. – С. 1728-1734. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.10.003.
75. Seal, C.K. Biodegradable surgical implants based on magnesium alloys – A review of current research / C.K. Seal, K. Vince, M.A. Hodgson // *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. – 2009. – Т. 4. – С. 012011. DOI: 10.1088/1757-899X/4/1/012011.
76. Salahshoor, M. Biodegradable Orthopedic Magnesium-Calcium (MgCa) Alloys, Processing, and Corrosion Performance / M. Salahshoor, Y. Guo // *Materials*. – 2012. – Т. 5. – № 12. – С. 135-155. DOI: 10.3390/ma5010135.
77. Witte, F. In vitro and in vivo corrosion measurements of magnesium alloys / F. Witte, J. Fischer, J. Nellesen и др. // *Biomaterials*. – 2006. – Т. 27. – № 7. – С. 1013-1018. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.07.037.
78. Foerster, G.S. Paper G-T75-112 / G.S. Foerster // *Trans. 8th SDCE Int. Die Casting Exposition and Congress, Detroit, MI*. – 1975.
79. Nayeb-Hashemi, A.A. Phase diagrams of magnesium alloys / A.A. Nayeb-Hashemi, J.B.C. Binary // *Materials Park, Ohio, USA: ASM International*. – 1988. – С. 94.
80. Mahurpawar, M. EFFECTS OF HEAVY METALS ON HUMAN HEALTH EFFECTS OF HEAVY METALS ON HUMAN HEALTH / M. Mahurpawar // *International Journal of Research - GRANTHAALAYAH*. – 2015. – Т. 3. – № 9SE. – С. 1-7. DOI: 10.29121/granthaalayah.v3.i9SE.2015.3282.
81. Friedrich, H.E. Magnesium Technology: Metallurgy, Design Data, Automotive Applications : Springer ebook collection / Chemistry and Materials Science 2005-2008 / H.E. Friedrich, B.L. Mordike. – Springer Berlin Heidelberg, 2006.
82. We, E. Elektron We43 / E. We, L.M.E.L. Technologies // *Alloy Digest*. – 2009. – Т. 58. – № 3. DOI: 10.31399/asm.ad.mg0076.
83. Qe, E. Elektron Rare Earth Hardeners / E. Qe, E. Ze.
84. Rokhlin, L.L. Magnesium Alloys Containing Rare Earth Metals: Structure and Properties : Advances in Metallic Alloys / L.L. Rokhlin. – Taylor & Francis, 2003.
85. Brar, H.S. Design considerations for developing biodegradable and bioabsorbable magnesium implants / H.S. Brar, B.G. Keselowsky, M. Sarntinoranont, M. V. Manuel // *JOM*. – 2011. – Т. 63. – № 4. – С. 100-104. DOI: 10.1007/s11837-011-0048-8.
86. Perrault, G.G. The potential-pH diagram of the magnesium-water system / G.G. Perrault // *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*. – 1974. – Т. 51. – № 1. – С. 107-119. DOI: 10.1016/S0022-0728(74)80298-6.
87. Witte, F. Degradable biomaterials based on magnesium corrosion / F. Witte, N. Hort, C.

Vogt и др. // *Current Opinion in Solid State and Materials Science*. – 2008. – Т. 12. – № 5-6. – С. 63-72. DOI: 10.1016/j.cossms.2009.04.001.

88. Persaud-Sharma, D. Biodegradable Magnesium Alloys: A Review of Material Development and Applications / D. Persaud-Sharma, A. McGoron // *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Tissue Engineering*. – 2012. – Т. 12. – С. 25-39. DOI: 10.4028/www.scientific.net/JBBTE.12.25.

89. Wang, H. Bio-corrosion of a magnesium alloy with different processing histories / H. Wang, Y. Estrin, Z. Zúberová // *Materials Letters*. – 2008. – Т. 62. – № 16. – С. 2476-2479. DOI: 10.1016/j.matlet.2007.12.052.

90. Zhang, X. Microstructure, mechanical properties, biocorrosion behavior, and cytotoxicity of as-extruded Mg–Nd–Zn–Zr alloy with different extrusion ratios / X. Zhang, G. Yuan, J. Niu и др. // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2012. – Т. 9. – С. 153-162. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2012.02.002.

91. Li, Z. The development of binary Mg–Ca alloys for use as biodegradable materials within bone / Z. Li, X. Gu, S. Lou, Y. Zheng // *Biomaterials*. – 2008. – Т. 29. – № 10. – С. 1329-1344. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.12.021.

92. Gu, X.N. In vitro degradation performance and biological response of a Mg–Zn–Zr alloy / X.N. Gu, N. Li, Y.F. Zheng, L. Ruan // *Materials Science and Engineering: B*. – 2011. – Т. 176. – № 20. – С. 1778-1784. DOI: 10.1016/j.mseb.2011.05.032.

93. Ralston, K.D. Revealing the relationship between grain size and corrosion rate of metals / K.D. Ralston, N. Birbilis, C.H.J. Davies // *Scripta Materialia*. – 2010. – Т. 63. – № 12. – С. 1201-1204. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2010.08.035.

94. Farè, S. Evaluation of material properties and design requirements for biodegradable magnesium stents / S. Farè, Q. Ge, M. Vedani и др. // *Matéria (Rio de Janeiro)*. – 2010. – Т. 15. – № 2. – С. 96-103. DOI: 10.1590/S1517-70762010000200002.

95. Wen, Z. Corrosion behaviors of Mg and its alloys with different Al contents in a modified simulated body fluid / Z. Wen, C. Wu, C. Dai, F. Yang // *Journal of Alloys and Compounds*. – 2009. – Т. 488. – № 1. – С. 392-399. DOI: 10.1016/j.jallcom.2009.08.147.

96. CHENG, Y. Comparison of corrosion behaviors of AZ31, AZ91, AM60 and ZK60 magnesium alloys / Y. CHENG, T. QIN, H. WANG, Z. ZHANG // *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*. – 2009. – Т. 19. – № 3. – С. 517-524. DOI: 10.1016/S1003-6326(08)60305-2.

97. Zhang, E. Microstructure, mechanical properties and bio-corrosion properties of Mg–Si(–Ca, Zn) alloy for biomedical application / E. Zhang, L. Yang, J. Xu, H. Chen // *Acta Biomaterialia*. – 2010. – Т. 6. – № 5. – С. 1756-1762. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.11.024.

98. Zhang, B. Mechanical properties, degradation performance and cytotoxicity of Mg–Zn–

Ca biomedical alloys with different compositions / B. Zhang, Y. Hou, X. Wang и др. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2011. – Т. 31. – № 8. – С. 1667-1673. DOI: 10.1016/j.msec.2011.07.015.

99. Li, Y. Mg–Zr–Sr alloys as biodegradable implant materials / Y. Li, C. Wen, D. Mushahary и др. // *Acta Biomaterialia*. – 2012. – Т. 8. – № 8. – С. 3177-3188. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.04.028.

100. Zhang, W. Effects of Sr and Sn on microstructure and corrosion resistance of Mg–Zr–Ca magnesium alloy for biomedical applications / W. Zhang, M. Li, Q. Chen и др. // *Materials & Design*. – 2012. – Т. 39. – С. 379-383. DOI: 10.1016/j.matdes.2012.03.006.

101. Zhang, X. Effects of extrusion and heat treatment on the mechanical properties and biocorrosion behaviors of a Mg–Nd–Zn–Zr alloy / X. Zhang, G. Yuan, L. Mao и др. // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2012. – Т. 7. – С. 77-86. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2011.05.026.

102. Hort, N. Magnesium alloys as implant materials – Principles of property design for Mg–RE alloys / N. Hort, Y. Huang, D. Fechner и др. // *Acta Biomaterialia*. – 2010. – Т. 6. – № 5. – С. 1714-1725. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.09.010.

103. Yang, L. Influence of ageing treatment on microstructure, mechanical and bio-corrosion properties of Mg–Dy alloys / L. Yang, Y. Huang, F. Feyerabend и др. // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2012. – Т. 13. – С. 36-44. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2012.04.007.

104. Wu, G. Surface design of biodegradable magnesium alloys — A review / G. Wu, J.M. Ibrahim, P.K. Chu // *Surface and Coatings Technology*. – 2013. – Т. 233. – С. 2-12. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2012.10.009.

105. Shadanbaz, S. Calcium phosphate coatings on magnesium alloys for biomedical applications: A review / S. Shadanbaz, G.J. Dias // *Acta Biomaterialia*. – 2012. – Т. 8. – № 1. – С. 20-30. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.10.016.

106. Antunes, R.A.A. Corrosion fatigue of biomedical metallic alloys: Mechanisms and mitigation / R.A.A. Antunes, M.C.L.C.L. de Oliveira // *Acta Biomaterialia*. – 2012. – Т. 8. – № 3. – С. 937-962. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.09.012.

107. Gu, X.N. Corrosion fatigue behaviors of two biomedical Mg alloys - AZ91D and WE43 - In simulated body fluid / X.N. Gu, W.R. Zhou, Y.F. Zheng и др. // *Acta Biomaterialia*. – 2010. – Т. 6. – № 12. – С. 4605-4613. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.07.026.

108. NAN, Z. Corrosion fatigue behavior of extruded magnesium alloy AZ31 in sodium chloride solution / Z. NAN, S. ISHIHARA, T. GOSHIMA // *International Journal of Fatigue*. – 2008. – Т. 30. – № 7. – С. 1181-1188. DOI: 10.1016/j.ijfatigue.2007.09.005.

109. Bhuiyan, M. Corrosion fatigue behavior of extruded magnesium alloy AZ61 under three different corrosive environments / M. Bhuiyan, Y. Mutoh, T. Murai, S. Iwakami // *International Journal*

of Fatigue. – 2008. – Т. 30. – № 10-11. – С. 1756-1765. DOI: 10.1016/j.ijfatigue.2008.02.012.

110. Kirkland, N.T. Performance-driven design of Biocompatible Mg alloys / N.T. Kirkland, M.P. Staiger, D. Nisbet и др. // JOM. – 2011. – Т. 63. – № 6. – С. 28-34. DOI: 10.1007/s11837-011-0089-z.

111. Li, N. Novel Magnesium Alloys Developed for Biomedical Application: A Review / N. Li, Y. Zheng // Journal of Materials Science & Technology. – 2013. – Т. 29. – № 6. – С. 489-502. DOI: 10.1016/j.jmst.2013.02.005.

112. Drynda, A. Rare earth metals used in biodegradable magnesium-based stents do not interfere with proliferation of smooth muscle cells but do induce the upregulation of inflammatory genes / A. Drynda, N. Deinet, N. Braun, M. Peuster // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2009. – Т. 91A. – № 2. – С. 360-369. DOI: 10.1002/jbm.a.32235.

113. Feyerabend, F. Evaluation of short-term effects of rare earth and other elements used in magnesium alloys on primary cells and cell lines / F. Feyerabend, J. Fischer, J. Holtz и др. // Acta Biomaterialia. – 2010. – Т. 6. – № 5. – С. 1834-1842. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.09.024.

114. Jablonská, E. The in vitro effect of alloying elements used in biodegradable magnesium implants on eukaryotic cell metabolism / E. Jablonská, J. Kubásek, M. Schwarz и др. – Metal, 2015.

115. Zhang, B.P. Research on Mg-Zn-Ca Alloy as Degradable Biomaterial / B.P. Zhang, Y. Wang, L. Geng // Biomaterials - Physics and Chemistry. – InTech, 2011.

116. Kirkland, N.T. In-vitro dissolution of magnesium-calcium binary alloys: Clarifying the unique role of calcium additions in bioresorbable magnesium implant alloys / N.T. Kirkland, N. Birbilis, J. Walker и др. // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2010. – Т. 95B. – № 1. – С. 91-100. DOI: 10.1002/jbm.b.31687.

117. Kim, W.-C. Influence of Ca on the corrosion properties of magnesium for biomaterials / W.-C. Kim, J.-G. Kim, J.-Y. Lee, H.-K. Seok // Materials Letters. – 2008. – Т. 62. – № 25. – С. 4146-4148. DOI: 10.1016/j.matlet.2008.06.028.

118. Koleini, S. Influence of hot rolling parameters on microstructure and biodegradability of Mg–1Ca alloy in simulated body fluid / S. Koleini, M.H. Idris, H. Jafari // Materials & Design. – 2012. – Т. 33. – С. 20-25. DOI: 10.1016/j.matdes.2011.06.063.

119. Li, Y. The effects of calcium and yttrium additions on the microstructure, mechanical properties and biocompatibility of biodegradable magnesium alloys / Y. Li, P.D. Hodgson, C. Wen // Journal of Materials Science. – 2011. – Т. 46. – № 2. – С. 365-371. DOI: 10.1007/s10853-010-4843-3.

120. Wan, Y. Preparation and characterization of a new biomedical magnesium–calcium alloy / Y. Wan, G. Xiong, H. Luo и др. // Materials & Design. – 2008. – Т. 29. – № 10. – С. 2034-2037. DOI: 10.1016/j.matdes.2008.04.017.

121. Yang, G.-F. In vitro dynamic degradation behavior of new magnesium alloy for

orthopedic applications / G.-F. Yang, Y.-C. Kim, H.-S. Han и др. // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2015. – Т. 103. – № 4. – С. 807-815. DOI: 10.1002/jbm.b.33259.

122. Cha, P.-R. Biodegradability engineering of biodegradable Mg alloys: Tailoring the electrochemical properties and microstructure of constituent phases / P.-R. Cha, H.-S. Han, G.-F. Yang и др. // Scientific Reports. – 2013. – Т. 3. – № 1. – С. 2367. DOI: 10.1038/srep02367.

123. Bornapour, M. Magnesium implant alloy with low levels of strontium and calcium: The third element effect and phase selection improve bio-corrosion resistance and mechanical performance / M. Bornapour, M. Celikin, M. Cerruti, M. Pekguleryuz // Materials Science and Engineering: C. – 2014. – Т. 35. – С. 267-282. DOI: 10.1016/j.msec.2013.11.011.

124. Fang, D. Electrochemical Corrosion Behavior of Backward Extruded Mg-Zn-Ca Alloys in Different Media / D. Fang, X. Li, H. Li, Q. Peng // International Journal of Electrochemical Science. – 2013. – Т. 8. – № 2. – С. 2551-2565. DOI: 10.1016/S1452-3981(23)14331-8.

125. Bakhsheshi-Rad, H.R. Relationship between the corrosion behavior and the thermal characteristics and microstructure of Mg-0.5Ca-xZn alloys / H.R. Bakhsheshi-Rad, M.R. Abdul-Kadir, M.H. Idris, S. Farahany // Corrosion Science. – 2012. – Т. 64. – С. 184-197. DOI: 10.1016/j.corsci.2012.07.015.

126. Yin, P. Effects of Ca on microstructure, mechanical and corrosion properties and biocompatibility of Mg-Zn-Ca alloys / P. Yin, N.F. Li, T. Lei и др. // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2013. – Т. 24. – № 6. – С. 1365-1373. DOI: 10.1007/s10856-013-4856-y.

127. Lu, Y. Effects of secondary phase and grain size on the corrosion of biodegradable Mg-Zn-Ca alloys / Y. Lu, A.R. Bradshaw, Y.L. Chiu, I.P. Jones // Materials Science and Engineering C. – 2015. – Т. 48. – С. 480-486. DOI: 10.1016/j.msec.2014.12.049.

128. Zander, D. Influence of Ca and Zn on the microstructure and corrosion of biodegradable Mg-Ca-Zn alloys / D. Zander, N.A. Zumdick // Corrosion Science. – 2015. – Т. 93. – С. 222-233. DOI: 10.1016/j.corsci.2015.01.027.

129. Hallem, S.M.A. El. Effect of Ultrasonic and Mechanical Vibration on the Corrosion Behavior of Mg-3Zn-0.8Ca Biodegradable Alloy / S.M.A. El Hallem, I. Ghayad, M. Eisaa и др. // International Journal of Electrochemical Science. – 2014. – Т. 9. – № 4. – С. 2005-2015. DOI: 10.1016/S1452-3981(23)07906-3.

130. Li, H. Microstructures, mechanical and cytocompatibility of degradable Mg-Zn based orthopedic biomaterials / H. Li, Q. Peng, X. Li и др. // Materials & Design. – 2014. – Т. 58. – С. 43-51. DOI: 10.1016/j.matdes.2014.01.031.

131. Brar, H.S. Investigation of the mechanical and degradation properties of Mg-Sr and Mg-Zn-Sr alloys for use as potential biodegradable implant materials / H.S. Brar, J. Wong, M. V. Manuel //

Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. – 2012. – Т. 7. – С. 87-95. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2011.07.018.

132. Ibrahim, H. Microstructural, mechanical and corrosion characteristics of heat-treated Mg-1.2Zn-0.5Ca (wt%) alloy for use as resorbable bone fixation material / H. Ibrahim, A.D. Klarner, B. Poorganji и др. // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. – 2017. – Т. 69. – С. 203-212. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.01.005.

133. Zakiyuddin, A. Effect of a small addition of zinc and manganese to Mg–Ca based alloys on degradation behavior in physiological media / A. Zakiyuddin, K. Lee // Journal of Alloys and Compounds. – 2015. – Т. 629. – С. 274-283. DOI: 10.1016/j.jallcom.2014.12.181.

134. Zhang, E. Microstructure, mechanical properties and bio-corrosion properties of Mg–Zn–Mn–Ca alloy for biomedical application / E. Zhang, L. Yang // Materials Science and Engineering: A. – 2008. – Т. 497. – № 1-2. – С. 111-118. DOI: 10.1016/j.msea.2008.06.019.

135. Cao, F. Influence of hot rolling on the corrosion behavior of several Mg–X alloys / F. Cao, Z. Shi, G.-L. Song и др. // Corrosion Science. – 2015. – Т. 90. – С. 176-191. DOI: 10.1016/j.corsci.2014.10.012.

136. Yao, H. Extrusion temperature impacts on biometallic Mg-2.0Zn-0.5Zr-3.0Gd (wt%) solid-solution alloy / H. Yao, J. Wen, Y. Xiong и др. // Journal of Alloys and Compounds. – 2018. – Т. 739. – С. 468-480. DOI: 10.1016/j.jallcom.2017.12.225.

137. Qiao, X.G. Hardening mechanism of commercially pure Mg processed by high pressure torsion at room temperature / X.G. Qiao, Y.W. Zhao, W.M. Gan и др. // Materials Science and Engineering: A. – 2014. – Т. 619. – С. 95-106. DOI: 10.1016/j.msea.2014.09.068.

138. Zúberová, Z. Fatigue and Tensile Behavior of Cast, Hot-Rolled, and Severely Plastically Deformed AZ31 Magnesium Alloy / Z. Zúberová, L. Kunz, T.T. Lamark и др. // Metallurgical and Materials Transactions A. – 2007. – Т. 38. – № 9. – С. 1934-1940. DOI: 10.1007/s11661-007-9109-6.

139. Gu, X.N. Microstructure, biocorrosion and cytotoxicity evaluations of rapid solidified Mg–3Ca alloy ribbons as a biodegradable material / X.N. Gu, X.L. Li, W.R. Zhou и др. // Biomedical Materials. – 2010. – Т. 5. – № 3. – С. 035013. DOI: 10.1088/1748-6041/5/3/035013.

140. Gao, J.H. Homogeneous corrosion of high pressure torsion treated Mg–Zn–Ca alloy in simulated body fluid / J.H. Gao, S.K. Guan, Z.W. Ren и др. // Materials Letters. – 2011. – Т. 65. – № 4. – С. 691-693. DOI: 10.1016/j.matlet.2010.11.015.

141. Xu, Z. Development and microstructural characterizations of Mg–Zn–Ca alloys for biomedical applications / Z. Xu, C. Smith, S. Chen, J. Sankar // Materials Science and Engineering: B. – 2011. – Т. 176. – № 20. – С. 1660-1665. DOI: 10.1016/j.mseb.2011.06.008.

142. Pereda, M.D. Corrosion inhibition of powder metallurgy Mg by fluoride treatments / M.D. Pereda, C. Alonso, L. Burgos-Asperilla и др. // Acta Biomaterialia. – 2010. – Т. 6. – № 5. –

C. 1772-1782. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.11.004.

143. Pereda, M.D. Comparative study of fluoride conversion coatings formed on biodegradable powder metallurgy Mg: The effect of chlorides at physiological level / M.D. Pereda, C. Alonso, M. Gamero и др. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2011. – Т. 31. – № 5. – С. 858-865. DOI: 10.1016/j.msec.2011.01.010.

144. Diez, M. Improving the mechanical properties of pure magnesium by three-roll planetary milling / M. Diez, H.-E. Kim, V. Serebryany и др. // *Materials Science and Engineering: A*. – 2014. – Т. 612. – С. 287-292. DOI: 10.1016/j.msea.2014.06.061.

145. SUN, H. Microstructures and mechanical properties of pure magnesium bars by high ratio extrusion and its subsequent annealing treatment / H. SUN, C. LI, Y. XIE, W. FANG // *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*. – 2012. – Т. 22. – С. s445-s449. DOI: 10.1016/S1003-6326(12)61744-0.

146. Pan, Y. In vitro degradation and electrochemical corrosion evaluations of microarc oxidized pure Mg, Mg–Ca and Mg–Ca–Zn alloys for biomedical applications / Y. Pan, S. He, D. Wang и др. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2015. – Т. 47. – С. 85-96. DOI: 10.1016/j.msec.2014.11.048.

147. Ratna Sunil, B. In vitro and in vivo studies of biodegradable fine grained AZ31 magnesium alloy produced by equal channel angular pressing / B. Ratna Sunil, T.S. Sampath Kumar, U. Chakkingal и др. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2016. – Т. 59. – С. 356-367. DOI: 10.1016/j.msec.2015.10.028.

148. Nayak, S. Strengthening of Mg based alloy through grain refinement for orthopaedic application / S. Nayak, B. Bhushan, R. Jayaganthan и др. // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2016. – Т. 59. – С. 57-70. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2015.12.010.

149. Guo, X.F. Reciprocating extrusion of rapidly solidified Mg–6Zn–1Y–0.6Ce–0.6Zr alloy / X.F. Guo, D. Shechtman // *Journal of Materials Processing Technology*. – 2007. – Тт. 187-188. – С. 640-644. DOI: 10.1016/j.jmatprotec.2006.11.056.

150. Kang, F. Equal Channel Angular Pressing of a Mg-3Al-1Zn Alloy with Back Pressure / F. Kang, J.Q. Liu, J.T. Wang, X. Zhao // *Advanced Engineering Materials*. – 2010. – Т. 12. – № 8. – С. 730-734. DOI: 10.1002/adem.201000014.

151. WANG, X. THE HIP STRESS LEVEL ANALYSIS FOR HUMAN ROUTINE ACTIVITIES / X. WANG, T. WANG, F. JIANG, Y. DUAN // *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*. – 2005. – Т. 17. – № 03. – С. 153-158. DOI: 10.4015/S101623720500024X.

152. Somekawa, H. Effect of grain refinement on fracture toughness in extruded pure magnesium / H. Somekawa, T. Mukai // *Scripta Materialia*. – 2005. – Т. 53. – № 9. – С. 1059-1064.

DOI: 10.1016/j.scriptamat.2005.07.001.

153. Liao, J. Enhanced impact toughness of magnesium alloy by grain refinement / J. Liao, M. Hotta, K. Kaneko, K. Kondoh // *Scripta Materialia*. – 2009. – Т. 61. – № 2. – С. 208-211. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2009.03.044.

154. Yuan, G.Y. Microstructure refinement of Mg–Al–Zn–Si alloys / G.Y. Yuan, Z.L. Liu, Q.D. Wang, W.J. Ding // *Materials Letters*. – 2002. – Т. 56. – № 1-2. – С. 53-58. DOI: 10.1016/S0167-577X(02)00417-2.

155. Somekawa, H. Fracture toughness in Mg–Al–Zn alloy processed by equal-channel-angular extrusion / H. Somekawa, T. Mukai // *Scripta Materialia*. – 2006. – Т. 54. – № 4. – С. 633-638. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2005.10.029.

156. Somekawa, H. High strength and fracture toughness balance on the extruded Mg–Ca–Zn alloy / H. Somekawa, T. Mukai // *Materials Science and Engineering: A*. – 2007. – Т. 459. – № 1-2. – С. 366-370. DOI: 10.1016/j.msea.2007.01.021.

157. Somekawa, H. Effect of solid-solution strengthening on fracture toughness in extruded Mg–Zn alloys / H. Somekawa, Y. Osawa, T. Mukai // *Scripta Materialia*. – 2006. – Т. 55. – № 7. – С. 593-596. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2006.06.013.

158. Somekawa, H. High fracture toughness of extruded Mg–Zn–Y alloy by the synergistic effect of grain refinement and dispersion of quasicrystalline phase / H. Somekawa, A. Singh, T. Mukai // *Scripta Materialia*. – 2007. – Т. 56. – № 12. – С. 1091-1094. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2007.02.024.

159. Smallman, R.E. Chapter 10-Surfaces, grain boundaries and interfaces / R.E. Smallman, A.H.W. Ngan // *Modern physical metallurgy, Eighth Edition edn*. Butterworth-Heinemann, Oxford. – 2014. – С. 415-442.

160. Prasad, N.S. Fracture behavior of magnesium alloys – Role of tensile twinning / N.S. Prasad, N. Naveen Kumar, R. Narasimhan, S. Suwas // *Acta Materialia*. – 2015. – Т. 94. – С. 281-293. DOI: 10.1016/j.actamat.2015.04.054.

161. Somekawa, H. Effect of precipitate shapes on fracture toughness in extruded Mg–Zn–Zr magnesium alloys / H. Somekawa, A. Singh, T. Mukai // *Journal of Materials Research*. – 2007. – Т. 22. – № 4. – С. 965-973. DOI: 10.1557/jmr.2007.0112.

162. Windhagen, H. Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study / H. Windhagen, K. Radtke, A. Weizbauer и др. // *BioMedical Engineering OnLine*. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 62. DOI: 10.1186/1475-925X-12-62.

163. Lee, J.-W. Long-term clinical study and multiscale analysis of in vivo biodegradation mechanism of Mg alloy / J.-W. Lee, H.-S. Han, K.-J. Han и др. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2016. – Т. 113. – № 3. – С. 716-721. DOI: 10.1073/pnas.1518238113.

164. Zhao, D. Vascularized bone grafting fixed by biodegradable magnesium screw for treating osteonecrosis of the femoral head / D. Zhao, S. Huang, F. Lu и др. // *Biomaterials*. – 2016. – Т. 81. – С. 84-92. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.038.
165. Yu, X. Biodegradable magnesium screws and vascularized iliac grafting for displaced femoral neck fracture in young adults / X. Yu, D. Zhao, S. Huang и др. // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2015. – Т. 16. – № 1. – С. 329. DOI: 10.1186/s12891-015-0790-0.
166. Heiple, C.R. Acoustic emission produced by deformation of metals and alloys - A review. / C.R. Heiple, S.H. Carpenter // *Journal of Acoustic Emission*. – 1987. – Т. 6. – С. 177-204.
167. Vinogradov, A. Stochastic dislocation kinetics and fractal structures in deforming metals probed by acoustic emission and surface topography measurements / A. Vinogradov, I.S. Yasnikov, Y. Estrin // *Journal of Applied Physics*. – 2014. – Т. 115. – № 23. – С. 233506. DOI: 10.1063/1.4884682.
168. Vinogradov, A. Continuous acoustic emission during intermittent plastic flow in  $\alpha$ -brass / A. Vinogradov, A. Lazarev // *Scripta Materialia*. – 2012. – Т. 66. – № 10. – С. 745-748. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2012.01.053.
169. McCrory, J.P. Acoustic Emission Monitoring of Metals / J.P. McCrory, A. Vinogradov, M.R. Pearson и др. // *Acoustic Emission Testing: Basics for Research -- Applications in Engineering*. – Springer International Publishing, 2022. – С. 529-565.
170. Vinogradov, A. Effect of grain size on the mechanisms of plastic deformation in wrought Mg–Zn–Zr alloy revealed by acoustic emission measurements / A. Vinogradov, D. Orlov, A. Danyuk, Y. Estrin // *Acta Materialia*. – 2013. – Т. 61. – № 6. – С. 2044-2056. DOI: 10.1016/j.actamat.2012.12.024.
171. Vinogradov, A. Deformation mechanisms underlying tension–compression asymmetry in magnesium alloy ZK60 revealed by acoustic emission monitoring / A. Vinogradov, D. Orlov, A. Danyuk, Y. Estrin // *Materials Science and Engineering: A*. – 2015. – Т. 621. – С. 243-251. DOI: 10.1016/j.msea.2014.10.081.
172. Vinogradov, A. Kinetics of cyclically-induced mechanical twinning in  $\gamma$ -TiAl unveiled by a combination of acoustic emission, neutron diffraction and electron microscopy / A. Vinogradov, M. Heczko, V. Mazánová и др. // *Acta Materialia*. – 2021. – Т. 212. – С. 116921. DOI: 10.1016/j.actamat.2021.116921.
173. Vinogradov, A. Kinetics of deformation processes in high-alloyed cast transformation-induced plasticity/twinning-induced plasticity steels determined by acoustic emission and scanning electron microscopy: Influence of austenite stability on deformation mechanisms / A. Vinogradov, A. Lazarev, M. Linderov и др. // *Acta Materialia*. – 2013. – Т. 61. – № 7. – С. 2434-2449. DOI: 10.1016/j.actamat.2013.01.016.
174. Linderov, M. Deformation mechanisms in austenitic TRIP/TWIP steels at room and

elevated temperature investigated by acoustic emission and scanning electron microscopy / M. Linderov, C. Segel, A. Weidner и др. // *Materials Science and Engineering: A*. – 2014. – Т. 597. – С. 183-193. DOI: 10.1016/j.msea.2013.12.094.

175. Vinogradov, A. Spectral analysis of acoustic emission during cyclic deformation of copper single crystals / A. Vinogradov, V. Patlan, S. Hashimoto // *Philosophical Magazine A*. – 2001. – Т. 81. – № 6. – С. 1427-1446. DOI: 10.1080/01418610108214356.

176. Vinogradov, A. Stochastic dislocation kinetics and fractal structures in deforming metals probed by acoustic emission and surface topography measurements / A. Vinogradov, I.S. Yasnikov, Y. Estrin // *Journal of Applied Physics*. – 2014. – Т. 115. – № 23. – С. 233506. DOI: 10.1063/1.4884682.

177. Vinogradov, A. Continuous acoustic emission during intermittent plastic flow in  $\alpha$ -brass / A. Vinogradov, A. Lazarev // *Scripta Materialia*. – 2012. – Т. 66. – № 10. – С. 745-748. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2012.01.053.

178. Agnew, S.R. Deformation mechanisms of magnesium alloys / S.R. Agnew // *Advances in Wrought Magnesium Alloys*. – Virginia, USA : Elsevier, 2012. – С. 63-104.

179. Barnett, M.R. Influence of grain size on the compressive deformation of wrought Mg–3Al–1Zn / M.R. Barnett, Z. Keshavarz, A.G. Beer, D. Atwell // *Acta Materialia*. – 2004. – Т. 52. – № 17. – С. 5093-5103. DOI: 10.1016/j.actamat.2004.07.015.

180. Kleiner, S. Mechanical anisotropy of extruded Mg–6% Al–1% Zn alloy / S. Kleiner, P. Uggowitzer // *Materials Science and Engineering: A*. – 2004. – Т. 379. – № 1-2. – С. 258-263. DOI: 10.1016/j.msea.2004.02.020.

181. Koike, J. Enhanced deformation mechanisms by anisotropic plasticity in polycrystalline Mg alloys at room temperature / J. Koike // *Metallurgical and Materials Transactions A*. – 2005. – Т. 36. – № 7. – С. 1689-1696. DOI: 10.1007/s11661-005-0032-4.

182. CHINO, Y. Enhanced stretch formability of Mg–Al–Zn alloy sheets rolled at high temperature (723K) / Y. CHINO, M. MABUCHI // *Scripta Materialia*. – 2009. – Т. 60. – № 6. – С. 447-450. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2008.11.029.

183. Chapuis, A. Temperature dependency of slip and twinning in plane strain compressed magnesium single crystals / A. Chapuis, J.H. Driver // *Acta Materialia*. – 2011. – Т. 59. – № 5. – С. 1986-1994. DOI: 10.1016/j.actamat.2010.11.064.

184. Hutchinson, W.B. Effective values of critical resolved shear stress for slip in polycrystalline magnesium and other hcp metals / W.B. Hutchinson, M.R. Barnett // *Scripta Materialia*. – 2010. – Т. 63. – № 7. – С. 737-740. DOI: 10.1016/j.scriptamat.2010.05.047.

185. Jain, A. Modeling the temperature dependent effect of twinning on the behavior of magnesium alloy AZ31B sheet / A. Jain, S.R. Agnew // *Materials Science and Engineering: A*. – 2007. – Т. 462. – № 1-2. – С. 29-36. DOI: 10.1016/j.msea.2006.03.160.

186. Chapuis, A. Investigating the temperature dependency of plastic deformation in a Mg-3Al-1Zn alloy / A. Chapuis, Q. Liu // *Materials Science and Engineering: A*. – 2018. – Т. 725. – С. 108-118. DOI: 10.1016/j.msea.2018.04.019.
187. Zhang, H.K. A critical assessment of experimental investigation of dynamic recrystallization of metallic materials / H.K. Zhang, H. Xiao, X.W. Fang и др. // *Materials & Design*. – 2020. – Т. 193. – С. 108873. DOI: 10.1016/j.matdes.2020.108873.
188. Humphreys, F.J. *Recrystallization and Related Annealing Phenomena* / F.J. Humphreys, M. Hatherly. – 2nd. – Amsterdam, The Netherlands : Elsevier, 2004.
189. Sakai, T. Dynamic and post-dynamic recrystallization under hot, cold and severe plastic deformation conditions / T. Sakai, A. Belyakov, R. Kaibyshev и др. // *Progress in Materials Science*. – 2014. – Т. 60. – С. 130-207. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2013.09.002.
190. Vinogradov, A. A Phenomenological Model of Twinning Kinetics / A. Vinogradov, E. Vasilev, D. Merson, Y. Estrin // *Advanced Engineering Materials*. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 1600092. DOI: 10.1002/adem.201600092.
191. Vinogradov, A. On the limits of acoustic emission detectability for twinning / A. Vinogradov, E. Vasilev, M. Seleznev и др. // *Materials Letters*. – 2016. – Т. 183. – С. 417-419. DOI: 10.1016/j.matlet.2016.07.063.
192. Vinogradov, A. Acoustic Emission as a Tool for Exploring Deformation Mechanisms in Magnesium and Its Alloys In Situ / A. Vinogradov, K. Máthis // *JOM*. – 2016. – Т. 68. – № 12. – С. 3057-3062. DOI: 10.1007/s11837-016-1966-2.
193. Barnett, M.R. Influence of grain size on the compressive deformation of wrought Mg-3Al-1Zn / M.R. Barnett, Z. Keshavarz, A.G. Beer, D. Atwell // *Acta Materialia*. – 2004. – Т. 52. – № 17. – С. 5093-5103. DOI: 10.1016/j.actamat.2004.07.015.
194. Патент № 15388 Республика Беларусь, МПК C25F 3/18 (2006.01). Способ электролитно-плазменной обработки магния и магниевых сплавов, в том числе перед нанесением покрытий: N а 20101217: заявлено 2010.08.12: опубл. 28.02.2012 / Куликов И. С., Каменев А. Я., К.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тольяттинский государственный университет»

ОКПД 2 24.45.30.148

ОКС 77.120.20

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО «Тольяттинский  
государственный университет»

М.М. Криштал

« 6 » 12 2022 г.



**СПЛАВЫ МАГНИЕВЫЕ ДЕФОРМИРУЕМЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ**

**Технические условия**

**ТУ 24.45.30-001-55914968-2022**

(Введены впервые)

Держатель подлинника: ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет»

Дата введения в действие – 12.12.2022

Без ограничения срока действия

Самарская обл., г.Тольятти  
2022

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

**Орган по сертификации интегрированных систем менеджмента "Энергия плюс"  
Общества с ограниченной ответственностью "Энергия плюс"  
141090, Московская обл., г. Королев, ул. Сосновая аллея, дом 6 пом. VI  
№ РОСС RU.0001.13ФК54**

**№ 00018**

## СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ

**Выдан организации федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Тольяттинский государственный университет" (ТГУ)**

Юридический адрес: 445020, Самарская область, г. Тольятти, ул. Белорусская, д. 14  
Производственная площадка: Самарская область, г. Тольятти, ул. Белорусская, д. 14В, 1 этаж

**НАСТОЯЩИЙ СЕРТИФИКАТ УДОСТОВЕРЯЕТ:**

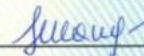
система менеджмента качества применительно к  
производству медицинских изделий - неактивные ортопедические имплантаты  
Имплантаты для остеосинтеза биodeградируемые по ТУ 32.50.22-001-15718039-2022  
**СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ**  
**ГОСТ ISO 13485-2017**

**Регистрационный № РОСС RU.ФК54.К00032**

**Дата регистрации** 30.11.2023 **Срок действия до** 30.11.2026 \*

\*По достижении дат, указанных ниже, совместно с сертификатом соответствия должны предоставляться решения о подтверждении действия сертификата соответствия:

29.11.2024 – по результатам первого планового надзорного аудита (инспекционного контроля);  
29.11.2025 – по результатам второго планового надзорного аудита (инспекционного контроля).

**Заместитель руководителя органа по сертификации**  **М.В. Шандова**

**Руководитель группы аудита**  **Р.П. Резвухин**



## ПРИЛОЖЕНИЕ В



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ  
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**  
от 24 января 2024 года № РЗН 2024/21929

На медицинское изделие  
**Имплантаты для остеосинтеза биodeградируемые**  
по ТУ 32.50.22-001-15718039-2022

Настоящее регистрационное удостоверение выдано  
**Общество с ограниченной ответственностью "МЕДИЦИНСКАЯ ТОРГОВАЯ  
КОМПАНИЯ"**  
(ООО "МЕДИЦИНСКАЯ ТОРГОВАЯ КОМПАНИЯ"), Россия,  
195271, Санкт-Петербург, вл.тер.г. муниципальный округ Пискаревка,  
пр-кт Кондратьевский, д. 68, к. 1, лит. И, помещ. 27-Н, офис 27-Н

Производитель  
**Общество с ограниченной ответственностью "МЕДИЦИНСКАЯ ТОРГОВАЯ  
КОМПАНИЯ"**  
(ООО "МЕДИЦИНСКАЯ ТОРГОВАЯ КОМПАНИЯ"), Россия,  
195271, Санкт-Петербург, вл.тер.г. муниципальный округ Пискаревка,  
пр-кт Кондратьевский, д. 68, к. 1, лит. И, помещ. 27-Н, офис 27-Н

Место производства медицинского изделия  
**ФГБОУ ВО "Тольяттинский Государственный Университет", Россия, 445020,  
Самарская область, г. Тольятти, ул. Белорусская, д. 14 В**

Номер регистрационного досье № РД-57799/71770 от 07.09.2023

Класс потенциального риска применения медицинского изделия 3

Код Общероссийского классификатора продукции по видам экономической  
деятельности 32.50.22.110

Настоящее регистрационное удостоверение имеет приложение на 2 листах  
приказом Росздравнадзора от 24 января 2024 года № 239  
допущено к обращению на территории Российской Федерации.

**Руководитель Федеральной службы  
по надзору в сфере здравоохранения**

  
А.В. Самойлова

0074977

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г



**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**  
 федеральное государственное бюджетное  
 образовательное учреждение высшего образования  
 «Тольяттинский государственный университет»  
 (ТГУ)

ОКПО 55914968 ул. Белорусская, 14, г. Тольятти,  
 ОГРН 1036300997567 Самарской обл., 445020  
 ИНН 6320013673 Телефон (8482) 54-64-24  
 КПП 632401001 Факс (8482) 53-95-22  
 E-mail: [office@ttsu.ru](mailto:office@ttsu.ru)  
<http://www.ttsu.ru>

15.05.2024 № \_\_\_\_\_  
 на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## АКТ

о внедрении результатов диссертационного исследования в учебный процесс

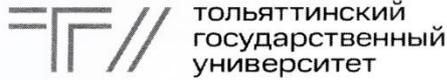
Результаты диссертационного исследования соискателя ученой степени Брилевского Александра Игоревича «Разработка магниевого сплава с повышенным комплексом механических и функциональных свойств для производства биорезорбируемых имплантатов», выполненного на базе научно-исследовательского института прогрессивных технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тольяттинский государственный университет» включены в учебный курс по дисциплине «Материаловедение и технологии современных и перспективных материалов» направления подготовки магистров 22.04.01 «Материаловедение и технологии материалов».

Директор Института машиностроения



А.С. Селиванов

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д



ТОЛЬЯТТИНСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**  
федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Тольяттинский государственный университет»  
(ТГУ)

ОКПО 55914968 ул. Белорусская, 14, г. Тольятти,  
ОГРН 1036300997567 Самарской обл., 445020  
ИНН 6320013673 Телефон (8482) 54-64-24  
КПП 632401001 Факс (8482) 53-95-22  
E-mail: [office@ttsu.ru](mailto:office@ttsu.ru)  
<http://www.ttsu.ru>

18.03.2024 № \_\_\_\_\_  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы

Настоящий акт подтверждает, что в Технических условиях «Сплавы магниевые деформируемые медицинские ТУ 24.4530-001-55914968-2022», разработанных авторским коллективом, включающим Брилевского Александра Игоревича, вошли результаты, полученные в ходе выполнения его диссертационной работы на тему «Разработка магниевого сплава с повышенным комплексом механических и функциональных свойств для производства биорезорбируемых имплантатов». ТУ 24.4530-001-55914968-2022 в 2024 году внедрено в НИИ Прогрессивных технологий Тольяттинского государственного университета в производстве биорезорбируемых имплантатов

Проректор по НИИ



С.Х. Петерайтис