

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ БИОДЕГРАДАЦИИ ИЗДЕЛИЙ
НА ОСНОВЕ МАГНИЕВЫХ СПЛАВОВ: КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VIVO***



РЕДЬКО Н.А.,

к.м.н., ассистент кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, dr.redko@mail.ru



КУНИЖЕВ К.А.,

аспирант кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, kumizhev@gmail.com



ЛЕЖНЕВ Д.А.,

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, профессор кафедры терапевтической стоматологии имени профессора В.С. Иванова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, lezhnev@mail.ru



ЕГОРОВА Е.А.,

д.м.н., профессор, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, tylsit@mail.ru



ДРОБЫШЕВ А.Ю.,

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, dr.drobyshev@gmail.com

Современная медицина активно развивает биodeградируемые имплантаты, устраняющие необходимость повторных операций. Особое место занимают магниевые сплавы, сочетающие прочность, биосовместимость и контролируемую деградацию. Однако их применение осложняется образованием газовых полостей при коррозии. Целью исследования стала прижизненная оценка объёма газовой полости, формирующейся в зоне установки мини-винтов из магниевого сплава с отламывающейся головкой, предназначенных для остеосинтеза в челюстно-лицевой хирургии. В эксперименте с 26 крысами использовались мультисрезовая компьютерная томография и 3D-реконструкция на 1–4 неделях. Исследование проведено в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет– 2030».

Ключевые слова: имплантируемые винты, имплантат из магниевого сплава, газовая полость, мультисрезовая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование.

**MODERN APPROACHES
TO THE ASSESSMENT
OF BIODEGENERATION
OF MAGNESIUM ALLOY DEVICES:
A COMPREHENSIVE STUDY *IN VIVO***

Redko N., Kunizhev K., Lezhnev D.,
Egorova E., Drobyshev A.

Modern medicine is actively developing biodegradable implants eliminating the need for reoperations. Magnesium alloys which combine durability, biocompatibility and controlled degradation are of particular importance. However, their use is complicated by formation of the gas cavities in the corrosion

process. The purpose of the study was to make lifetime assessment of the volume of gas cavity formed in the area around magnesium alloy miniscrews with chipping-off heads in maxillofacial surgery for osteosynthesis. In the experiment with 26 rats multi-slice computed tomography and 3D-reconstruction were used in the course of 1–4 weeks.

Key words: implantable screws, magnesium alloy implant, gas cavity, multi-slice computed tomography, magnetic resonance tomography, ultrasound examination.

Введение

Современные тенденции в биомедицинской инженерии направлены на создание временных имплантатов, способных безопасно рассасываться после выполнения механической функции. Магниевого сплавы являются перспективным материалом благодаря уникальному сочетанию прочности, биосовместимости и биоразлагаемости, что особенно важно для остеосинтеза в челюстно-лицевой, ортопедической и педиатрической практике [1].

Особый интерес представляют мини-винты из магниевых сплавов с отламываемой головкой. Головка выполнена в виде удлиненной призмы, обеспечивающей надежную фиксацию при установке. После достижения необходимого уровня вкручивания она отламывается, оставляя винт полностью утопленным в кости, что исключает травмирование окружающих тканей.

Однако клиническое применение сдерживается образованием газовых полостей при биокоррозии, что может нарушать остеointegrацию и удлинять сроки заживления [3, 7, 8]. Особое значение имеет оценка влияния дополнительной поверхности разрушения (после отлома головки) на газоразделение в ранний период [2].

Большинство исследований проводится *in vitro* [4, 10], тогда как *in vivo* мониторинг требует точных методов визуализации. Мультирезонансная компьютерная томография (МСКТ) с программным анализом позволяет количественно оценить динамику газовых полостей, превосходя по точности другие методы [5, 6, 9, 11, 13].

Настоящее исследование направлено на сравнительный анализ существующих методов визуализации газовых полостей (УЗИ, МРТ, КТ), а также разработку

и апробацию метода числовой прижизненной оценки объема газовой полости (с использованием данных МСКТ), формирующейся при имплантации магниевых мини-винтов с отламываемой головкой, а также на изучение динамики изменений этого объема в ранние сроки после вмешательства. Полученные данные позволяют судить о биодеградационном поведении имплантата и степени его взаимодействия с окружающими тканями, а также дадут возможность объективно оценить безопасность и перспективность подобной конструкции для клинического применения.

Цель исследования

Прижизненно оценить объем газовой полости, формирующейся в зоне установки мини-винтов из магниевых сплавов с отламываемой головкой, предназначенных для остеосинтеза, при этом основное внимание уделить ранним стадиям деградации имплантатов, в особенности периоду после отлома головки, сопровождающемуся потенциальным усилением газоразделения из-за дополнительной площади коррозии.

Материалы и методы

Эксперимент проводился в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (ETS № 123, 1986). Протокол утверждён межвузовским комитетом по этике (№ 04 от 11.04.2024).

Экспериментальная модель

В исследовании были использованы 26 белых лабораторных крыс (линия Wistar) обоего пола, возрастом от 6 мес. до 1 года, массой тела 300–400 г. Все животные содержались в стандартных условиях вивария с контролируемым температурным режимом ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), влажностью ($55 \pm 10\%$) и циклом освещения (12/12 час.). Животные были собраны в одну экспериментальную группу, в которую имплантировались магниевые мини-винты без покрытия, изготовленные с отламываемой головкой призматической формы.

Конструкция имплантатов

В качестве имплантатов использовались мини-винты из биодеградируемого магниевых сплавов (Mg–Zn–Ga), разработанные



Рис. 1. Дизайн мини-винта для остеосинтеза из магниевого сплава (Mg-Zn-Ga).

специально для остеосинтеза (рис. 1). Винт имел призматическое удлинение на головке, предназначенное для установки с помощью специальной отвертки. При достижении заданного усилия фиксации головка механически отламывалась при достижении усилия в 35 Н/м, оставляя тело винта полностью заглубленным в кость.

Все винты изготавливались из одного и того же сплава и не имели покрытий, что обеспечивало однородность условий для оценки биокоррозии.

Хирургический протокол

Под наркозом (в/м введение Золетила 100 [Virbac, Каррос, Франция] – 20 мг/кг и флексопрофена 2,5% [VIC, Москва, Россия] – 10 мг/кг) выполнялся кожный разрез на латеральной поверхности бедренной кости. После препаровки мягких тканей, обнажения бедренной кости проводилось формирование ложа под установку винта. Далее вживлялись по два магневых мини-винта в бедренную кость животного. Установка проводилась с использованием специальной отвертки, при этом отламывающаяся головка отделялась после достижения необ-

ходимых глубины и усилия. Рана ушивалась Викрилом 4-0 (Ethicon, Нью-Джерси, США), область вмешательства обрабатывалась аэрозолем «Тетрациклин» (Zoetis, Парсиппани, США), а профилактика инфекционных осложнений осуществлялась внутримышечным введением препарата Convenia (Zoetis, Италия), рис. 2 а, б.

Методы визуализации и измерения

Оценка объема газовой полости проводилась через 1, 2, 3 и 4 недели после имплантации с помощью 64-срезового МСКТ (Incisive CT, Philips; параметры: 30 мА, 120 кВ, 15 мин.) под общей анестезией. DICOM-файлы обрабатывались в программе Dolphin Imaging (Dolphin Imaging & Management Solutions, Chatsworth, CA, USA), создавая 3D-реконструкции с выделением зоны низкой плотности (воздуха) и расчётом объёма по воксельной маске в трёх плоскостях. Чувствительность фильтрации стандартизировали.

Статистическая обработка

Данные анализировались с использованием программ Microsoft Excel и Statistica v.13. Параметры газовой полости представлены как среднее ± стандартное отклонение. Для выявления достоверных изменений по времени применялись непараметрические методы: критерий Фридмана и post-hoc анализ с поправкой Бонферрони. Уровень значимости установлен на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование подтвердило преимущества МСКТ для оценки объёма газовых полостей вокруг магневых имплантатов. Выявлены существенные различия между методами визуализации.

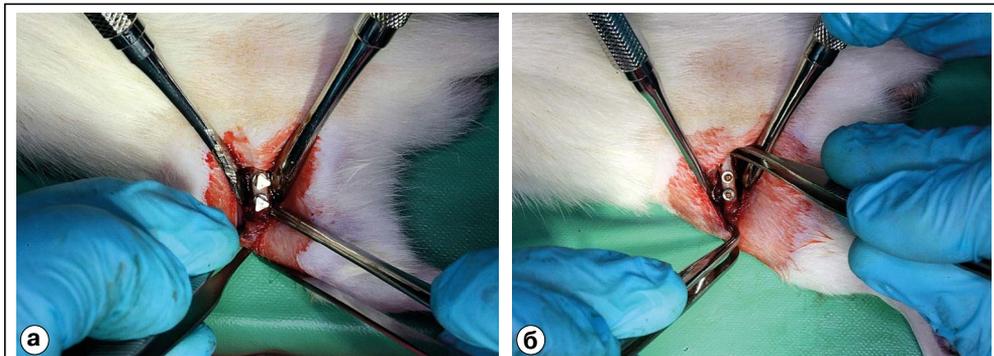


Рис. 2. Интраоперационные фотографии при имплантации винтов из магневых сплавов в бедренную кость крысы: до отлома головок (а); после отлома головок (б).

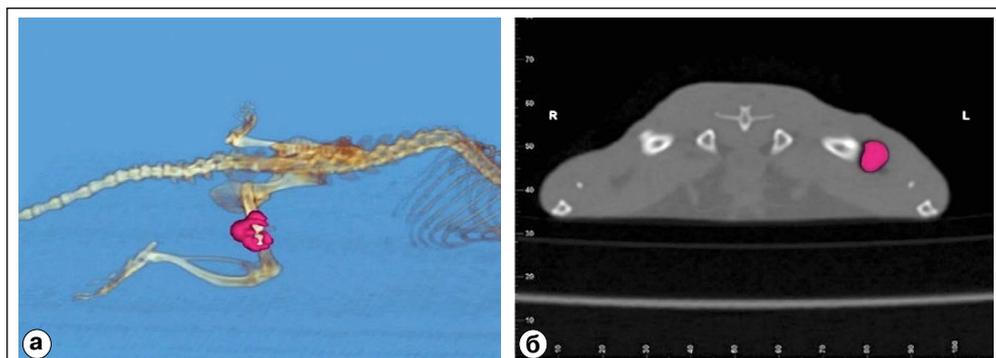


Рис. 3. Компьютерные томограммы: непосредственное измерение объема газовой полости (выделена розовым цветом): а) 3D-реконструкция; б) аксиальный срез.

МСКТ и МРТ

В рамках проведения работы авторы столкнулись с ограничениями МРТ при оценке 3D-объема газовых полостей у крыс по следующим ключевым причинам:

- низкого пространственного разрешения (толщина среза 3–5 мм);
- «ступенчатых» 3D-реконструкций из-за ограниченного разрешения по оси Z;
- артефактов между срезами (особенно для небольших или сложных по форме полостей) и потери данных.

Несмотря на отсутствие рентгенологического излучения и хорошую мягкотканную контрастность, МРТ оказалась непригодной для задач, требующих субмиллиметровой точности в трёх измерениях.

МСКТ и УЗИ

Ультразвуковая диагностика, несмотря на доступность, продемонстрировала высокую зависимость от навыков оператора и низкую воспроизводимость. В работе *D. Noviana et al. (2015)* УЗИ использовалось для мониторинга газовых полостей у крыс, но точность измерений колебалась в пределах 75–85%, а для глубоко расположенных имплантатов (например, в бедренной кости) метод оказался малоинформативным.

Ключевые проблемы УЗИ:

- невозможность 3D-реконструкции;
- артефакты акустического затемнения

(газ блокирует прохождение ультразвука);

- трудности с измерением длин в одних и тех же местах на протяжении всего эксперимента.

Результаты анализа прижизненной МСКТ, выполненной на 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделях после установки магниевых мини-винтов с отламывающейся головкой, продемонстрировали последовательную динамику образования и изменения объема газовой полости в окружающих тканях (см. рис. 3 а, б; таблицу).

На 1-й неделе после имплантации отмечалось формирование газовой полости объемом $328,4 \pm 10,2 \text{ мм}^3$, что превышало показатели для винтов без головки, вероятно, из-за дополнительной поверхности разрушения после отлома верхней части. На 2-й неделе объем увеличился до $648,3 \pm 14,1 \text{ мм}^3$, достигнув максимума на 3-й неделе ($711,7 \pm 12,5 \text{ мм}^3$). К 4-й неделе наблюдалось снижение объема до $492,5 \pm 10,9 \text{ мм}^3$, что свидетельствует о стабилизации коррозионных процессов и адаптации тканей.

Визуализация и особенности морфологии газовой полости

Визуализация в программе Dolphin Imaging позволила с высокой точностью локализовать область газовой полости, построить её 3D-модель и рассчитать объем. Газовые включения располагались преимущественно в области латерального выхода

Динамическое наблюдение объема газовой полости

| Срок наблюдения | Объем газовой полости (мм³) |
|-----------------|-----------------------------|
| 1-я неделя | 328,4±10,2 |
| 2-я неделя | 648,3±14,1 |
| 3-я неделя | 711,7±12,5 |
| 4-я неделя | 492,5±10,9 |

винта из костной ткани в направлении мягких тканей, что косвенно подтверждает путь наименьшего сопротивления для диффузии водорода.

Форма полости в ранние сроки была неравномерной, с участками множественных мелких скоплений газа, сливающихся в более крупные конгломераты на 2–3 неделях. К 4 неделе отмечалась более компактная и упорядоченная структура, вероятно, связанная с уменьшением скорости выделения газа.

Сравнение динамики газообразования

Наибольший объем газовой полости в данном эксперименте был зафиксирован на 3-й неделе ($711,7 \pm 12,5 \text{ мм}^3$), после чего к 4-й неделе наблюдалось снижение ($492,5 \pm 10,9 \text{ мм}^3$). Эта динамика согласуется с результатами *J. Kuhlmann et al.* [4], которые также отмечали пик газообразования на 2–3 неделях с последующей стабилизацией у крыс. Однако в их работе максимальный объем полости был меньше (около 600 мм^3), что может объясняться различиями в составе сплава (в данном случае – Mg–Zn–Ga) и геометрии имплантата (наличие отламывающейся головки). В отличие от исследования *L. Zhang et al.* [15], где газовые полости сохраняли значительный объем до 6 недель, настоящие данные указывают на более раннюю стабилизацию процесса, вероятно, благодаря адаптации тканей и образованию защитного слоя на поверхности сплава [14].

Влияние конструкции имплантата

Конструкция мини-винта с отламывающейся головкой, изученная в данной работе, привела к более интенсивному газообразованию в первые недели по сравнению с традиционными винтами [1]. Это согласуется с гипотезой о дополнительной коррозионной активности в зоне излома. Аналогичные выводы были сделаны *S.O. Rogachev et al.* [12], которые подчеркивали важность минимизации незащищенных поверхностей при проектировании имплантатов.

Методы визуализации

Настоящее исследование подтвердило преимущества МСКТ для точной 3D-оценки объема газовых полостей [13]. В отличие от МРТ, которая неинформативна, как показали *A. Ishikawa et al.* [10], в оценке мелких объектов из-за артефактов металла МСКТ обеспечила высокую дета-

лизацию. УЗИ, по данным *H. Li et al.* [16], оказалось менее надежным из-за зависимости от оператора и ограниченной возможности 3D-реконструкции, что также наблюдалось в данном эксперименте.

Ограничения

Как и в исследовании *D. Mei et al.* [7], ограничением настоящей работы является использование модели крыс, что не всегда полностью соответствует условиям человеческого организма. Кроме того, отсутствие покрытия на имплантатах могло усилить газообразование по сравнению с модифицированными сплавами [14].

Разработанная методика прижизненной количественной оценки объема газовой полости показала свою высокую информативность и может использоваться как надежный инструмент для оценки раннего биодеградационного поведения конструкций из магния, особенно с нестандартными элементами конструкции – такими, как отламывающаяся головка.

Заключение

Винты на основе биодеградируемого сплава магния с отламывающейся головкой представляют собой инновационную технологию, сочетающую удобство установки, биосовместимость с костью и окружающими мягкими тканями и отсутствие необходимости их удаления в будущем.

Дальнейшие исследования на крупных животных откроют путь к широкому клиническому применению этих конструкций, что особенно актуально для областей медицины, требующих фиксации с последующим безопасным рассасыванием.

Авторский коллектив благодарит сотрудников кафедры лучевой диагностики Российского университета медицины Минздрава России к.м.н., доцента Доброхотову М.О., старших лаборантов Циммермана А.В. и Плиеву Л.А. за высококвалифицированное проведение исследований и помощь в интерпретации полученных данных.

Литература

