

Biodegradable metallic materials for medicine**Биоразлагаемые металлические материалы для медицины**

E. D. Khafizova^{1a}, *R. K. Islamgaliev*¹, *E. I. Fakhretdinova*¹,
*H. Yilmazer*², *M. V. Polenok*¹

Э. Д. Хафизова^{1a}, *Р. К. Исламгалиев*¹, *Э. И. Фахретдинова*¹,
*Х. Йылмазер*², *М. В. Поленок*¹

¹ Ufa State Aviation Technical University, K. Marx Str. 12, Ufa, 450008, Russia

² Технический университет Йылдыз, Турция, 34220, Стамбул

^a eIa.90@mail.ru

¹ Уфимский государственный авиационный технический университет, Россия, 450008, Уфа,
ул. К. Маркса, 12

² Yildiz Technical University, Istanbul, 34220, Turkey

^a eIa.90@mail.ru

ABSTRACT

Biodegradable metallic materials are new and very promising materials for producing medical implants, which completely dissolve in the human body. Such materials include Mg and Zn alloys, as well as Fe-based alloys. A combination of various alloying elements in the alloys and the processing conditions have led to a wide variety of materials with adjustable mechanical properties and corrosion rate.

Most magnesium alloys have a very high corrosion rate, which leads to a rapid loss of the mechanical strength of the material and implantation problems. Alloys with Fe, on the contrary, can remain in the human body for a long time, even after the completion of their function. Zinc and its alloys have shown ideal corrosion rates. During rapid corrosion, hydrogen is released and hydrogen cavities may form which may interfere with the initial bone healing process, resulting in a callus and cortical defects. This paper presents the most recent advances in the development of biodegradable Mg-, Zn- and Fe-based alloys for biomedical implants.

KEYWORDS

Biodegradable, biocompatible, biomedical implant; corrosion; strength; zinc.

АННОТАЦИЯ

Биоразлагаемые металлические материалы — это новые и перспективные материалы для изготовления медицинских имплантатов, которые имеют свойство полностью растворяться в организме. К таким материалам относятся сплавы на основе Mg, Zn и Fe. Сочетание различных легирующих элементов в сплавах и разных условий обработки привело к появлению большого разнообразия материалов с регулируемыми механическими свойствами и скоростью коррозии.

Большинство магниевых сплавов имеют высокую скорость коррозии, что приводит к быстрой потере механической прочности материала и проблем с имплантацией. Сплавы с Fe, наоборот, могут оставаться в организме человека в течение длительного времени даже после завершения своей функции. Цинк и его сплавы показали идеальную скорость коррозии. Во время быстрой коррозии происходит выделение водорода и могут образоваться водородные полости, которые могут мешать начальному процессу заживления кости, что приводит к образованию костной мозоли и кортикальным дефектам.

В этой работе представлены последние достижения в разработке биodeградируемых сплавов на основе магния, цинка и железа для биомедицинских имплантатов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Биоразлагаемый, биосовместимый, биомедицинский имплантат; коррозия; прочность; цинк.

По мере старения населения планеты заболевания костно-суставного аппарата, травматические повреждения вышли на четвертое место по значимости среди неинфекционных заболеваний, уступая лишь сердечно-сосудистым, онкологическим заболеваниям и сахарному диабету. В связи с увеличением значимости данной проблемы, увеличилась и потребность в биоматериале для замещения различных дефектов. Устройства для восстановления или замены поврежденных костей и мягких тканей называются эндопротезами.

Имплантат – это эндопротез, предмет искусственного происхождения из биосовместимого материала. Вводится в организм хирургическим путем для замены какого-либо органа или его части, выполняет утраченную этим органом функцию или эстетику, а также используется для временной фиксации при переломах. Биосовместимым называется имплантат, который является нетоксичным при длительном нахождении в организме.

В настоящее время в качестве биоматериалов используют четыре типа материалов – это металлы, керамика, полимеры и их композиты. Большое преимущество в качестве биоматериалов из-за их высокой механической прочности и целостности имеют металлические материалы.

В последнее время огромный интерес вызывают биodeградируемые материалы для применения в качестве материала для имплантатов. Биodeградируемые имплантаты используют для выравнивания и фиксации при переломах, остеотомии и имеют свойство полностью рассасываться в организме в течение определенного времени. Имплантаты, такие как костные пластины и сосудистые стенты, используются для замены или фиксации тканей человека, и механические свойства имплантатов должны соответствовать механическим свойствам заменяемых местных тканей или органов.

Биodeградируемые материалы должны иметь высокие механические свойства в течение нужного времени для восстановления костей, суставов и мягких тканей. При переломах кости костный имплантат должен сохранять свои механические свойства в первые 3–4 месяца после имплантации, чтобы избежать возникновения повторного перелома [1]. При применении в качестве стента, имплантат должен оказывать достаточную поддержку сосуду длительностью до 6 месяцев.

При применении биodeградируемых имплантов отпадает необходимость в повторной операции и повторном наркозе, которые показаны при использовании обычных металлических спиц и винтов. С течением времени импланты рассасываются и усваиваются организмом, причем происходит это совершенно безопасно и безболезненно.

В настоящее время огромный интерес вызывают биоразлагаемые металлы на основе Mg [2–5], Fe [6–10] и Zn [11–14]. В данной работе рассмотрены сплавы на основе Mg, Fe и Zn, проведен анализ литературных данных. Показано, что сочетание различных легирующих элементов в данных сплавах и разные условия обработки привели к появлению большого разнообразия материалов на их основе.

1. Магниевого сплавы

Mg является наиболее предпочтительным в качестве биоразлагаемого металлического материала из-за его низкой плотности и модуля упругости (см. табл. 1), которые по величинам ближе к человеческой кости. Другим основным преимуществом магния является его превосходная биосовместимость. Mg – четвертый по содержанию элемент в организме человека. Распределение Mg в организме человека в основном сосредоточено в костях (60–70%), а остальное – в клетках и кровеносных сосудах [1, 15–17]. Также данные сплавы не мешают обычным методам визуализации для послеоперационного ухода, таким как МРТ и КТ.

Плотность и модуль упругости биоразлагаемых материалов

Density and elastic modulus of biodegradable materials

Материал / Material	Плотность / Density	Модуля упругости / Elastic modulus	Магнитная (объемная) восприимчивость / Magnetic (volume) susceptibility
human bone	1,8 g/cm ³	2–20 GPa	
Mg	1,78 g/cm ³	45 GPa	+11,7*10 ⁶
Fe	7,87 g/cm ³	200 GPa	+0,2*10 ⁶
Zn	7,13 g/cm ³	80 GPa	-15,7*10 ⁶

Первое предложение применения сплавов на основе магния в качестве биоматериалов было уже в 1878 году [18]. Эксперименты *in vivo* показали, что у магния очень высокая скорость коррозии, это приводит к быстрой потере механической прочности материала, что в дальнейшем может привести к преждевременному разрушению имплантата. Во время коррозии происходит выделение водорода и могут образоваться вредные водородные полости, которые препятствуют хорошему соединению остеоцитов, мешают начальному процессу заживления кости, что приводит к образованию костной мозоли и кортикальным дефектам [18–20].

Чистый Mg имеет очень низкий предел прочности при растяжении – около 21 МПа – для литого, 90–105 МПа – для экструдированного и 115–140 МПа для прокатанного состояний [21]. Скорость его разложения в значительной степени зависит от количества примесей. Исследования показали, что скорость разложения можно регулировать путем изменения состава, где скорость может варьироваться на три порядка [22, 23]. От состава сплава зависят пластичность, прочность и коррозионные свойства материала [24, 25]. Наиболее часто используемые легирующие элементы включают Ag, Al, Ca, Li, Mn, Si, Sn, Sr, Y, Zn, Zr [23]. Для многих материалов, в том числе и сплавов Mg, улучшение последних двух из этих характеристик связано, прежде всего, с изменениями микроструктуры, и, в частно-

сти, с уменьшением размера зерна по сравнению с чистым Mg [26, 27]

Высокая концентрация ионов Mg приводит к активации костных клеток, так исследование имплантатов из магниевого сплава в бедренные кости морских свинок [3] показали, что для всех исследованных сплавов Mg коррозионный слой, который находился в непосредственном контакте с окружающей костью, демонстрировал накопление биологических фосфатов кальция.

Разработан сплав на основе Mg–Ag [28], который объединяет благоприятные свойства Mg с хорошо известными антибактериальными свойствами Ag. Наблюдается тенденция к увеличению антибактериальной активности с увеличением атомного отношения Ag в сплавах, и сплав Mg–6Ag был идентифицирован как наиболее мощный антибактериальный материал.

Добавление Zn в Mg снижает скорость коррозии [29]. Он также может непрерывно увеличивать прочность до достижения максимальной растворимости (в бинарном сплаве Mg–Zn, составляет 6,2 масс.% [30]) за счет механизма упрочнения твердого раствора. При увеличении содержания Zn до 4 масс.% механические свойства достигают максимального значения: предел текучести (YS) – 58,1 МПа, предел прочности (UTS) – 216,85 МПа и относительное удлинение составляет 15,8. Но более высокое содержание Zn отрицательно сказывается на механических и коррозионных свойствах сплава [31].

Добавление третьих легирующих элементов, включая Ca [31, 32], Mn [33], Sr [34], Y [35] и Zr [36], может дополнительно улучшить механическую прочность сплавов на основе Mg–Zn. Введение Ca, Sr и Y улучшает микроструктуру, но мало способствует механической прочности сплавов Mg–2Zn [34, 31, 32, 35]. Добавление Mn немного увеличивает механическую прочность сплавов Mg–Zn, но основное преимущество его заключается в улучшении коррозионной стойкости за счет удаления Fe и других элементов тяжелых металлов [30]. Zr является наиболее эффективным элементом измельчения зерна, который улучшает прочностные свойства сплавов Mg–Zn, при добавлении лишь 0,4–0,6 масс.% Zr к сплавам Mg–3Zn и Mg–6Zn образовывается очень мелкозернистая структура с улучшенными прочностными свойствами (YS = 215 МПа, UTS = 300 МПа, удлинение = 9% и YS = 235 МПа, UTS = 315 МПа, удлинение = 8%).

Чтобы уменьшить проблему коррозии и уменьшить выделение газообразного водорода, ученые приложили три основных подхода: 1 – разработка инновационного состава сплава [34, 37, 38, 25], 2 – разработка различных защитных покрытий и методов обработки [39–41], 3 – синтез металлических стекол на основе Mg [42, 43].

2. Сплавы на основе Fe

Помимо магния, альтернативным кандидатом для использования в качестве биоразлагаемого материала имплантата является железо, благодаря его высокой прочности и превосходной биосовместимости. Механические свойства железа сопоставимы с материалом постоянного имплантата, таким как нержавеющая сталь (см. табл.1). Однако, в отличие от постоянных имплантатов, железо со временем разрушается, но гораздо медленнее по сравнению с другими металлическими имплантатами.

Самые ранние исследования чистого железа в качестве биоразлагаемых материалов были проведены в 2001 г. [6]: железные стенты имплантировали в нисходящую аорту

16 новозеландским белым кроликам для наблюдения биобезопасности и железных стентов при деградации. Результаты подтвердили биобезопасность железных стентов, они были полностью покрыты клетками после 6 месяцев имплантации. В течение 6–18 месяцев после операции осложнений не было. Этот эксперимент на животных предварительно подтвердил безопасность биоразлагаемых стентов из чистого железа, а также, очень низкую скорость разложения чистого железа, чтобы соответствовать клиническим требованиям, так как после 1-летней имплантации железные стенты не изменились.

Использование железа в виде разлагающегося медицинского имплантата продемонстрировано на исследованиях *in vivo*, где стенты, разработанные с использованием чистого железа, были имплантированы в аорту свиньи [8]. Однако скорость разложения Fe очень маленькая, соответственно, материал работает аналогично постоянным имплантатам. Чтобы преодолеть эту проблему, железо легируют марганцем с целью повышения скорости коррозии [44].

В работе [45] имплантировали железную проволоку в просвет и в стенки артерий мыши, чтобы моделировать коррозионное поведение железных стентов в различных сосудистых средах, например, при контакте железа с кровью и железа при контакте со стенками сосудов. Результаты показали, что металлические стенты корродируют быстрее при контакте с тканями стенки сосудов, чем при контакте с кровью.

Легирование с последующей обработкой и термообработкой – распространенный подход к регулированию механических свойств, коррозионного поведения и ферромагнетизма железа. В настоящее время к недавно разработанным разлагаемым сплавам железа в основном относятся Fe–Mn [7, 46–50], Fe–X (X = Mn, Co, Al, W, Sn, B, C, S) [10], Fe–2 масс.% X (X = Pd, Ag и C) [8, 51], Fe–Mn–Si [8, 52, 53], Fe–Mn–C, Fe–Mn–Pd [8] и Fe–Mn–C–(Pd) [54–56], Fe–21Mn–1C [57], Fe–P [58, 59] и сплавы Fe/P–Mn [11].

Реакцию продуктов коррозии чистого железа с окружающими костными тканями и токсичность этих продуктов для костных тканей еще предстоит изучить. Для того, чтобы приблизиться к клиническому применению биоразлагаемых материалов на основе железа, ученые в настоящее время сосредотачивают свое внимание на легирование, новых методах подготовки, композитах и модификации поверхности.

3. Цинковые сплавы

В первых работах [60] при имплантировании проволоки из чистого цинка в брюшную аорту крыс сроком до 6 месяцев говорится, что цинковая проволока сохраняет свою механическую целостность в течении 4 месяцев *in vivo*, а после этого срока скорость разрушения быстро увеличивается, демонстрируя превосходные коррозионные свойства. В статье [61] продемонстрирована более низкая скорость коррозии чистого Zn (0,011 мм в год), чем у чистого Mg (0,15 мм в год). Помимо превосходной биосовместимости [12, 62, 63] и коррозионных свойств, Zn имеет низкую температуру плавления (420 °C) и может плавиться и подвергаться горячей обработке на воздухе при относительно низких температурах, в отличие от Mg. Zn также является одним из немногих металлов с высокой совместимостью с магнитно-резонансной томографией (магнитную восприимчивость см. в табл. 1 [64]).

Многие публикации отмечают, что цинковые сплавы имеют хороший потенциал для преодоления проблем сплавов Fe и Mg. Прогресс Zn и сплавов на их основе за последние несколько лет был обобщен в серии обзоров литературы [65–68].

Проведены эксперименты *in vitro* и *in vivo* с чистым Zn и Zn-0,05Mg (масс.%) [12], где продемонстрирована гомогенная скорость разложения и отсутствие воспалительной реакции после имплантации в бедренной кости кролика до 6 месяцев. В аналогичном исследовании [62] показано, что имплантированные в кости мышцей сплавы Zn-1X (масс.%) (X = Mg, Ca, Sr) способствовали индуцирова-

нию остеогенеза, то есть образованию и реконструкции новой кости.

Литой чистый цинк имеет невысокие механические свойства, включая твердость, предел прочности при растяжении, поэтому в настоящее время исследователи улучшают свойства материала легированием и ищут другие пути повышения прочностных свойств, включая различные методы деформации [69–72, 12].

В работе [70] рассмотрен сплав Zn–3Mg после деформации равноканальным угловым прессованием (РКУП). Литой сплав Zn–3Mg гомогенизировали при 370 °C в течение 15 ч и закаляли в воду, прежде чем подвергнуть двухступенчатому процессу РКУП. Результаты показали, что после 2-х проходов РКУП при 200 °C размер зерна заметно уменьшился (от 48 мкм в литом состоянии до 1,8 мкм). Наблюдается значительное увеличение предела текучести, предела прочности на разрыв и относительного удлинения от 65 МПа, 84 МПа и 1,3% (в литом состоянии) до 205 МПа, 220 МПа и 6,3% (2-РКУП) соответственно. Скорость коррозии сплава существенно изменилась от 0,30 мм/год (литье) до 0,24 мм/год (2-ЕСАР).

Двухфазный сплав цинк–алюминий (Zn–8 масс.%Al) был подвергнут интенсивной пластической деформации посредством равноканальной угловой экструзии (РКУЭ) [71]. Проводилась обработка РКУЭ по разным маршрутам (A, Bc, C, B_A, E) с разным количеством проходов (1, 2, 8) и при температурах 80 и 100 °C. Выявлено, что после 2 проходов при 80 °C по маршруту Bc наблюдаются наилучшие показатели предела прочности (371±1 МПа) и относительного удлинения (34,5±7,5%) по сравнению с исходными 217±9 МПа и 0,6±0,05%.

Влияние количественного содержания Ag на механические и коррозионные свойства в трех сплавах системы Zn–Ag с содержанием Ag от 2,5 до 7,0 масс.% была проведена в [72]. Образцы были получены методом литья и гомогенизированы при 410 °C в течение 6 и 12 ч с последующей горячей экструзией при 250 °C с коэффициентом экструзии 14:1.

Поведение сплавов оценивается с помощью электрохимических и статических испытаний в модифицированном растворе Хэнка. Микроструктурный анализ показал, что горячая экструзия значительно уменьшает размер зерна сплавов. Сплав Zn–7,0%Ag имеет умеренно равноосную и значительно улучшенную микроструктуру со средним размером зерна 1,5 мкм. Статические испытания на растяжение при комнатной температуре показали, что с увеличением количественного содержания Ag постоянно увеличивается предел прочности, но пластичность не меняется. Сплав Zn–7,0%Ag показал высокий предел текучести и предел прочности при растяжении 236 и 287 МПа соответственно, что связано с измельчением зерна и большой объемной долей мелких частиц $AgZn_3$, осаждающихся вдоль границ зерен в процессе экструзии. Среди всех этих сплавов Zn–7,0%Ag проявил сверхпластичность в широком диапазоне скоростей деформации (от $5 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $1,0 \times 10^{-2} \text{ с}^{-1}$), обеспечивая возможность использования процессов формования с высокой скоростью и/или даже при более низких температурах. Кроме того, экструдированные сплавы демонстрируют высокую скорость разложения, чем недеформированные. Микрогальваническая коррозия более выражена на сплавах с более высоким содержанием Ag из-за более высокой объемной доли частиц $AgZn_3$.

Некоторые бинарные сплавы [12] проявляют сверхпластичность при сжатии, а именно, Zn–Mg, Zn–Ca, Zn–Sr. В работе [14] исследования бинарных сплавов Zn с легирующими элементами Mg, Ca, Sr, Li, Mn, Fe, Cu и Ag, показали, что Li проявляет наиболее эффективную упрочняющую роль в Zn, за ним следует Mg. Добавление элементов Mg, Ca, Sr и Li к Zn может улучшить цитосовместимость, остеогенез и остеоинтеграцию. Ca, Fe и Sr до 0,8% мало влияют на прочность и пластичность. В работе провели оптимизацию системы тройного сплава Zn–Li и получили максимальный предел прочности при растяжении до 646 МПа у сплава Zn–0,8Li–0,4Mg

и с относительным удлинением $103,27 \pm 20\%$ у сплава Zn–0,8Li–0,8Mn.

Вследствие этого, биосовместимые материалы на основе цинка с высокой прочностью, близкой к чистому Ti и нержавеющей стали, являются многообещающими материалами для медицинского применения в качестве имплантатов.

Выводы

Биомедицинские сплавы могут быть разработаны так, что материал будет разлагаться с желаемой скоростью, что позволит регенерировать окружающие мягкие или твердые ткани. Эта контролируемая деградация идеальна для функциональной тканевой инженерии, так как она может быть разработана для обеспечения контролируемого высвобождения лекарства с течением времени для улучшения заживления. Создание новых уникальных материалов, которые могут сшивать раздробленную кость и прочно держать ее, будут помогать ей сжиматься и растягиваться при нагрузке, амортизировать эту нагрузку, нести дополнительные покрытия, которые обеспечат надежную защиту от инфекций, и, в конце концов, имплантат растворится в человеческом организме, не причиняя никакого вреда. Появление таких имплантатов значительно снизит потребность в дорогостоящих и рискованных дополнительных операциях для замены или удаления имплантата, что часто требуется в существующих постоянных имплантатах.

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ 21-53-46017 СТ_а «Исследования по изготовлению и аттестации новых ультрамелкозернистых биodeградируемых уретральных стентов».

Работа М. В. Поленок выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «УГАТУ» (соглашение № 075-03-2021-014/4) молодежная научно-исследовательская лаборатория НОЦ «Металлы и сплавы при экстремальных воздействиях».

The research was carried out with financial support RFBR 21-53-46017 ST_a "Investigation on fabrication and characterization of novel ultrafine grained biodegradable ureteral stents".

This work M. V. Polenok was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the governmental order for USATU (contract № 075-03-2021-014/4) youth research laboratory REC "Metals and Alloys under Extreme Impacts".

Список литературы

1. Magnesium-based alloys and nanocomposites for biomedical application / Magesh Sankar et al. // *Applications of Nanocomposite Materials in Orthopedics*. 2019. P. 83–109. DOI: 10.1016/B978-0-12-813740-6.00005-3.
2. Li L. C., Gao J. C., Wang Y. Evaluation of cyto-toxicity and corrosion behavior of alkali-heat-treated magnesium in simulated body fluid // *SurfCoatTech*. 2004. V. 185, Iss. 1. P. 92–98. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2004.01.004.
3. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response / F. Witte et al. // *Biomaterials*. 2005. V. 26, Iss. 17. P. 3557–3563. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.049.
4. Surface modification of magnesium by NaHCO₃ and corrosion behavior in Hank's solution for new biomaterial applications / Y. Al-Abdullat et al. // *Mater. Trans*. 2001. V. 42, Iss. 8. P. 1777–1780. DOI: 10.2320/matertrans.42.1777.
5. Surface coating reduces degradation rate of magnesium alloy developed for orthopaedic applications / J. Tang et al. // *Journal of Orthopaedic Translation*. 2013. V. 1, Iss. 1. P. 41–48. DOI: 10.1016/j.jot.2013.06.003.
6. 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 et al. // *Heart*. 2001. V. 86, Iss. 5. P. 563–569. DOI: 10.1136/heart.86.5.563.
7. Hermawan H., Dubé D., Mantovani D. Degradable metallic biomaterials: design and development of Fe–Mn alloys for stents // *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2010. V. 93 A, Iss.1. P. 1–11. DOI: 10.1002/jbm.a.32224.
8. Design strategy for biodegradable Fe-based alloys for medical applications / M. Schinhammer et al. // *Acta Biomater*. 2010. V. 6, Iss. 5. P. 1705–1713. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.07.039.
9. Cheng J., Zheng Y. In vitro study on newly designed biodegradable Fe-X composites (X = W, CNT) prepared by spark plasma sintering // *Journal of Biomedical Materials Research. Part B: Applied Biomaterials*. 2013. V. 101B, Iss. 4. P. 485–497. DOI: 10.1002/jbm.b.32783.
10. Liu B. and Zheng Y. Effects of alloying elements (Mn, Co, Al, W, Sn, B, C and S) on biodegradability and in vitro biocompatibility of pure iron // *Acta Biomater*. 2011. V. 7, Iss. 3. P. 1407–1420. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.11.001.
11. Bowen P. K., Drelich J., Goldman J. Zinc exhibits ideal physiological corrosion behavior for bioabsorbable stents // *Adv. Mater*. 2013. V. 25, Iss. 18. P. 2577–2582. DOI: 10.1002/adma.201300226.
12. Development of biodegradable Zn-1X binary alloys with nutrient alloying elements Mg, Ca and Sr / F. Li et al. // *Scientific Reports*. 2015. V. 5. Article number 12190. DOI: 10.1038/srep12190.
13. Current status and perspectives of zinc-based absorbable alloys for biomedical applications / D. Hernández-Escobar et al. // *Acta Biomaterialia*. 2019. V. 97. P. 1–22. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.07.034.
14. Alloying design of biodegradable zinc as promising bone implants for load-bearing applications / Hongtao Yang et al. // *Nature Communications*. 2020. V. 11. Article number 401. DOI: 10.1038/s41467-019-14153-7.
15. Sharee A. Wiggins. *Modern nutrition in health and disease* / M. E. Shils, J. A. Olson, M. E. Shike (ed.) (8th edn. PA: Lea & Febiger, Malvern, 1994. 1657 p. of text and 183 p. of appendices) // *Patient Education and Counseling*. 1995. V. 25, Iss. 3. P. 335–336. DOI: 10.1016/0738-3991(95)90004-7.

16. Grubbs R. D., Maguire M. E. Magnesium as a regulatory cation: criteria and evaluation // *Magnesium*. 1987. V. 6. P. 113–127. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306178> (Accessed 21 November 2016).
17. Quamme G. A. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems // *Kidney Int*. 1997. V. 52, Iss. 5. P. 1180–1195. DOI: 10.1038/ki.1997.443.
18. Witte F. The history of biodegradable magnesium implants: a review // *Acta Biomater*. 2010. V. 6, Iss. 5. P. 1680–1692. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.02.028.
19. Degradable biomaterials based on magnesium corrosion / F. Witte et al. // *Curr. Opin. Solid. St. M.* 2008. V. 12, Iss. 5–6. P. 63–72. DOI: 10.1016/j.cossms.2009.04.001.
20. Magnesium alloys for temporary implant sinosteosyn this is: In vivo studies of their degradation and interaction with bone / T. Kraus et al. // *Acta Biomater*. 2012. V. 8, Iss. 3. P. 1230–1238. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.11.008.
21. Friedrich H. E., Mordike B. L. *Magnesium Technology – Metallurgy, Design Data, Applications*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2006. 677 p.
22. A survey of bio-corrosion rates of magnesium alloys / N. T. Kirkland et al. // *Corros. Sci.* 2010. V. 52, Iss. 2. P. 287–291. DOI: 10.1016/j.corsci.2009.09.033.
23. *Metallic Biomaterials New Directions and Technologies* / Y. Zheng et al. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017. 313 p.
24. Corrosion resistance of aged die cast magnesium alloy AZ91D / G. Song et al. // *Mater. Sci. Eng.: A*. 2004. V. 366, Iss. 1. P. 74–86. DOI: 10.1016/j.msea.2003.08.060.
25. Magnesium alloys as implant materials – principles of property design for Mg–RE alloys / N. Hort et al. // *Acta Biomater*. 2010. V. 6, Iss. 5. P. 1714–1725. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.09.010.
26. Corrosion products on biomedical magnesium alloy soaked in simulated body fluids / Y. Xin et al. // *J. Mater. Res.* 2009. V. 24, Iss. 8. P. 2711–2719. DOI: 10.1557/JMR.2009.0323.
27. Corrosion behaviour of AZ31 magnesium alloy with different grain sizes in simulated biological fluids / M. D. Alvarez-Lopez et al. // *Acta Biomater*. 2010. V. 6, Iss. 5. P. 1763–1771. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.04.041.
28. Antibacterial biodegradable Mg–Ag alloys / D. Tie et al. // *Eur. Cells Mater*. 2013. V. 25. P. 284–298. DOI: 10.22203/ecm.v025a20.
29. *Magnesium Alloys and Technology* (ed. K.U. Kainer), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, pp. 226–241. Haferkamp, H., Bach, F., Kaese, V., Möhwald, K., Niemeyer, M., Schreckenberger, H. et al. (2003)
30. *Magnesium Alloys and Technology* / H. Haferkamp et al.; K. U. Kainer (ed.). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2003. P. 226–241.
31. Avedesian M. M., Baker H. *Magnesium and Magnesium Alloys*. ASM International, 1999. 314 p.
32. Zhang B. P., Wang Y., Geng L. *Biomaterials-Physics and Chemistry* / R. Pignatello (ed.). Zurich: In Tech, 2011. P. 183–204.
33. Microstructure, mechanical and corrosion properties and biocompatibility of Mg–Zn–Mn alloys for biomedical application / E. Zhang et al. // *Mater. Sci. Eng.: C*. 2009. V. 29, Iss. 3. P. 987–993. DOI: 10.1016/j.msec.2008.08.024.
34. Brar H. S., Wong J., Manuel M. V. Investigation of the mechanical and degradation properties of Mg–Sr and Mg–Zn–Sr alloys for use as potential biodegradable implant materials // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater*. 2012. V. 7. P. 87–95. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2011.07.018.
35. Microstructure, mechanical properties and corrosion properties of Mg–Zn–Y alloys with low Zn content / E. Zhang et al. // *Mater. Sci. Eng.: A*. 2008. V. 488, Iss. 1–2. P. 102–111. DOI: 10.1016/j.msea.2007.10.056.
36. In vitro degradation behavior and cytocompatibility of Mg–Zn–Zr alloys // Z. G. Huan et al. // *J. Mater. Sci.: Mater. Med*. 2010. V. 21, Iss. 9. P. 2623–2635. DOI: 10.1007/s10856-010-4111-8.

37. Improved mechanical performance and delayed corrosion phenomena in biodegradable Mg–Zn–Ca alloys through Pd-alloying / S. González et al. // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2012. V. 6. P. 53–62. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2011.09.014.
38. Microstructure, mechanical properties and bio-corrosion properties of Mg–Si(–Ca, Zn) alloy for biomedical application / E. L. Zhang et al. // *Acta Biomater.* 2010. V. 6, Iss. 5. P. 1756–1762. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.11.024.
39. Gray-Munro J. E., Seguin C., Strong M. Influence of surface modification on the in vitro corrosion rate of magnesium alloy AZ31 // *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* 2009. V. 91A, Iss. 1. P. 221–230. DOI: 10.1002/jbm.a.32205.
40. In vivo corrosion and corrosion protection of magnesium alloy LAE442 / F. Witte et al. // *Acta Biomater.* 2010. V. 6, Iss. 5. P. 1792–1799. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.10.012.
41. Yang J., Cui F., Lee I. Surface modifications of magnesium alloys for biomedical applications // *Ann. Biomed. Eng.* 2011. V. 39, Iss. 7. P. 1857–1871. DOI: 10.1007/s10439-011-0300-y.
42. Zberg B., Uggowitzer P. J., Löffler J. F. MgZnCa glasses without clinically observable hydrogen evolution for biodegradable implants // *Nat. Mater.* 2009. V. 8 (11). P. 887–891. DOI: 10.1038/nmat2542.
43. Corrosion of, and cellular responses to Mg–Zn–Ca bulk metallic glasses / X. N. Gu et al. // *Biomaterials.* 2010. V. 31, Iss. 6. P. 1093–1103. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.015.
44. Yuen C. K., Ip W. Y. Theoretical risk assessment of magnesium alloys as degradable biomedical implants // *Acta Biomater.* 2010. V. 6, Iss. 5. P. 1808–1812. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.11.036.
45. A simplified in vivo approach for evaluating the bioabsorbable behavior of candidate stent materials / D. Pierson et al. // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2012. V. 100B, Iss. 1. P. 58–67. DOI: 10.1002/jbm.b.31922.
46. Hermawan H., Dubé D., Mantovani D. Development of degradable Fe-35Mn alloy for biomedical application // *Adv. Mater. Res.* 2007. V. 15. P. 107–112. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.15-17.107.
47. Iron–manganese: new class of metallic degradable biomaterials prepared by powder metallurgy / H. Hermawan et al. // *Powder Metall.* 2008. V. 51, Iss. 1. P. 38–45. DOI: 10.1179/174329008X284868.
48. Effect of microstructure and strain on the degradation behavior of novel bioresorbable iron–manganese alloy implants / M. Heiden et al. // *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2015. V. 103, Iss. 2. P. 738–745. DOI: 10.1002/jbm.a.35220.
49. Evolution of novel bioresorbable iron–manganese implant surfaces and their degradation behaviors in vitro / M. Heiden et al. // *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2015. V. 103, Iss. 1. P. 185–193. DOI: 10.1002/jbm.a.35155.
50. In vitro and in vivo corrosion properties of new iron–manganese alloys designed for cardiovascular applications / A. Drynda et al. // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2015. V. 103, Iss. 3. P. 649–660. DOI: 10.1002/jbm.b.33234.
51. Microstructure, mechanical and corrosion properties of biodegradable powder metallurgical Fe-2 wt% X (X = Pd, Ag and C) alloys / J. Čapek et al. // *Mater. Chem. Phys.* 2016. V. 181. P. 501–511. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2016.06.087.
52. Quantification of Fe-base alloy degradation after immersion test / F. Săndulache et al. // *Appl. Mech. Mater.* 2015. V. 809–810. P. 566–571. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMM.809-810.566.
53. Preliminary results of FeMnSi + Si (PLD) alloy degradation / M. Rațoi et al. // *Key Eng. Mater.* 2015. V. 638. P. 117–122. DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.638.117.
54. Recrystallization behavior, microstructure evolution and mechanical properties of biodegradable Fe–Mn–C (–Pd) TWIP alloys / M. Schinhammer et al. // *Acta Mater.* 2012. V. 60, Iss. 6–7. P. 2746–2756. DOI: 10.1016/j.actamat.2012.01.041.

55. Degradation performance of biodegradable Fe–Mn–C (– Pd) alloys / M. Schinhammer et al. // *Mater. Sci. Eng.: C*. 2012. V. 33, Iss. 4. P. 1882–1893. DOI: 10.1016/j.msec.2012.10.013.
56. On the cytocompatibility of biodegradable Fe-based alloys / M. Schinhammer et al. // *Mater. Sci. Eng.: C*. 2013. V. 33, Iss. 2. P. 782–789. DOI: 10.1016/j.msec.2012.11.002.
57. CO₂-rich atmosphere strongly affects the degradation of Fe–Mn–C alloy for biodegradable metallic implants / E. Mouzou et al. // *Mater. Lett.* 2016. V. 181. P. 362–366. DOI: 10.1016/j.matlet.2016.06.017.
58. Corrosion behaviour of powder metallurgy biomaterials from phosphated carbonyl-iron powders / M. Kupková et al. // *Int. J. Electrochem. Sci.* 2015. V. 10. P. 671–681.
59. A study of cytocompatibility and degradation of iron-based biodegradable materials / R. Oriňaková et al. // *J. Biomater. Appl.* 2016. V. 30, Iss. 7. P. 1060–1070. DOI: 10.1177/0885328215615459.
60. In vitro investigation of ultra-pure Zn and its mini-tube as potential bioabsorbable stent material / X. Liu et al. // *Mater. Lett.* 2015. V. 161. P. 53–56. DOI: 10.1016/j.matlet.2015.06.107.
61. Indirectly extruded biodegradable Zn-0.05wt%Mg alloy with improved strength and ductility: In vitro and in vivo studies / C. Xiao et al. // *J. Mater. Sci. Technol.* 2018. V. 34, Iss. 9. P. 1618–1627. DOI: 10.1016/j.jmst.2018.01.006.
62. Interfacial Zinc Phosphate is the Key to Controlling Biocompatibility of Metallic Zinc Implants / Y. Su et al. // *Adv. Sci.* 2019. V. 6, Iss. 14. Article number 1900112. DOI: 10.1002/advs.201900112.
63. Schenck J. F. The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds // *Med. Phys.* 1996. V. 23, Iss. 6. P. 815–850. DOI: 10.1118/1.597854.
64. Review on Zn-Based Alloys as Potential Biodegradable Medical Devices Materials / M. S. Dambatta et al. // *Appl. Mech. Mater.* 2015. V. 776. P. 277–281. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMM.776.277.
65. Katarivas Levy G., Goldman J., Aghion E. The Prospects of Zinc as a Structural Material for Biodegradable Implants – A Review Paper // *Metals (Basel)*. 2017. V. 7, Iss. 10. Article number 402. DOI: 10.3390/met7100402.
66. Zinc-based alloys for degradable vascular stent applications / E. Mostaed et al. // *Acta Biomater.* 2018. V. 71. P. 1–23. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.03.005.
67. Venezuela J., Dargusch M. S. The influence of alloying and fabrication techniques on the mechanical properties, biodegradability and biocompatibility of zinc: A comprehensive review // *Acta Biomater.* 2019. V. 87. P. 1–40. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.01.035.
68. Processing of Zn-3Mg alloy by equal channel angular pressing for biodegradable metal implants / Murtala Sule Dambatta et al. // *Journal of King Saud University – Science*. 2017. V. 29. P. 455–461. DOI: 10.1016/j.jksus.2017.07.008.
69. Microstructure and mechanical properties of a Zn-0.5Cu alloy processed by high-pressure torsion / W. Bednarczyk et al. // *Materials Science & Engineering: A*. 2020. V. 776. Article number 139047. DOI: 10.1016/j.msea.2020.139047.
70. Processing of Zn-3Mg alloy by equal channel angular pressing for biodegradable metal implants / Murtala Sule Dambatta et al. // *Journal of King Saud University – Science*. 2017. V. 29. P. 455–461. DOI: 10.1016/j.jksus.2017.07.008.
71. Al-Maharbi M., Karaman I., Purcek G. Flow response of a severe plastically deformed two-phase zinc–aluminum alloy // *Materials Science and Engineering: A*. 2010. V. 527, Iss. 13. P. 518–525. DOI: 10.1016/j.msea.2009.09.053.
72. Fabrication, mechanical properties and in vitro degradation behavior of newly developed Zn–Ag alloys for degradable implant applications / M. Sikora-Jasinska et al. // *Materials Science and Engineering: C*. 2017. V. 77. P. 1170–1181. DOI: 10.1016/j.msec.2017.04.023H.