

УДК 539.1.047

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ МЕТОДОВ РАДИАЦИОННОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

© 2020 г. В. В. Розанов^{1,2, *}, И. В. Матвейчук², А. П. Черняев¹,
Н. А. Николаева³, С. А. Краснов²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
“Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
“Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений”, Москва, Россия

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
“Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова”, Якутск, Россия

*E-mail: vrozanov@mail.ru

Поступила в редакцию 30.10.2019 г.

После доработки 25.11.2019 г.

Принята к публикации 27.12.2019 г.

Предложены новые подходы к совершенствованию промышленных комбинированных технологий стерилизации костных имплантатов на основе радиационного воздействия рентгеновского излучения наряду с гамма-излучением и пучками быстрых электронов, открывающие перспективы для дальнейшего эффективного развития радиационных технологий при снижении поглощенной дозы с сохранением стерильности биоимплантатов.

DOI: 10.31857/S0367676520040249

ВВЕДЕНИЕ

Современные подходы к изготовлению костных имплантатов основаны на использовании высокотехнологичных наукоемких методов заготовки, механической, химической и фармообработки костных фрагментов [1–5] с использованием стерилизации на заключительном этапе технологического процесса [6–8]. Такой комплексный подход создает реальную базу для получения высокоэффективных костных имплантатов, потребность в которых постоянно возрастает во всем мире [9, 10]. Различные физико-химические воздействия на костную ткань на этапах технологического процесса получения имплантата с заданными свойствами должны обеспечить сохранность исходной структуры и физико-механических свойств имплантата с максимально возможным сохранением его остеиндуктивного потенциала. Максимально щадящего воздействия удастся добиться при механической обработке костных фрагментов (даже с измененными морфо-механическими характеристиками как, например, у деминерализованного костного матрикса) с использованием технологии гидродинамической резки [11, 12]. Высокие требования предъявляются и на других этапах изготовления имплантатов, в том числе и к процес-

су стерилизации [6]. Однако даже известные высокоэффективные методы стерилизации костных имплантатов не лишены серьезных побочных эффектов [13]. К примеру, широко применяемые методы радиационного воздействия могут приводить к существенным морфологическим изменениям образцов и их остеиндуктивных свойств [14–16]. Критической величиной при этом является поглощенная доза при радиационной обработке. Принятое в тканевых банках ряда стран значение такой дозы составляет 25 кГр [17]. Эта величина указана и в соответствующих рекомендациях МАГАТЭ. Некоторыми тканевыми банками в качестве практически необходимой установлена доза 35 кГр и даже выше, но и существенно меньшие дозы могут приводить к серьезным изменениям. В этой связи существующий ГОСТ [18] предписывает обязательный промежуточный контроль на всех этапах изготовления имплантатов. Как показывают результаты исследований различных авторов, величина 15 кГр является предельным значением поглощенной дозы, после которого изменения структурно-функциональных свойств биоимплантатов становятся существенными. Это определяет основное направление развития радиационных технологий стерилизации костных имплантатов — снижение дозы ниже этого

критического значения при одновременном безусловном обеспечении высокого уровня стерильности образцов. Как показано в ряде работ, а также в исследованиях авторов этой статьи, достижение такого результата возможно путем развития комбинированных технологий стерилизации [19–21].

Цель данной работы – оценка тенденций и перспектив инновационного развития высокотехнологичных методов радиационной стерилизации костных имплантатов.

ДОСТОИНСТВА МЕТОДИК КОМБИНИРОВАННОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ КОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ И ФАКТОРЫ, ИХ ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ

Данные технологии предполагают двухэтапное воздействие на костный материал: сохраняется радиационная обработка со всеми ее преимуществами, но при этом она дополняется воздействием другой физико-химической природы с достижением положительного синергетического эффекта. В результате существенно снижается поглощенная доза, а стерильность имплантатов обеспечивается на необходимом уровне. До настоящего времени такие комбинированные технологии получали развитие посредством выбора новых видов обработки, дополняющих радиационное воздействие. Так, известна технология, в которой на первом этапе проводили химическую обработку костных заготовок в водном растворе, содержащем этанол, димексид, тимол в определенных пропорциях, с последующей дегитратацией и вымораживанием, а на втором – осуществляли радиационное воздействие гамма-квантами от источника ^{60}Co [19]. В другой технологии на первой этапе обработки костные имплантаты подвергали предварительной стерилизации озono-кислородной смесью с последующим облучением на втором этапе потоком быстрых электронов [21].

Сравнение нерадиационных технологий, использованных в данных разработках на первых этапах комбинированной стерилизации, свидетельствует в пользу существенного преимущества озонной обработки, т. к. она проводится в газовой атмосфере и не связана с необходимостью дополнительной дегидратации образцов. Кроме того, очень важным моментом озонного воздействия является его способность поражать патогенные микроорганизмы и в споровой форме, которые могут быть устойчивы даже к радиации [22].

Очевидно, что совершенствование методик, варьирование последовательности их этапов не только возможно, но и необходимо для достижения максимального эффекта. Использование в настоящее время в таких технологиях в качестве источников ионизирующего излучения гамма-квантов [19] или пучков быстрых электронов [21]

далеко не исчерпывает всех реально существующих возможностей. Анализ современного рынка промышленной стерилизации позволяет сделать в этой связи определенные оценки, выводы и прогнозы.

По оценкам экспертов [23] объем мирового рынка стерилизации в 2016 г. составил 4.69 млрд. долларов США. Согласно имеющимся оценкам, к 2021 г. он возрастет до 6.93 млрд., причем доли различных видов стерилизации распределяются неравномерно. Несмотря на значительное количество давно известных технологических и биомедицинских проблем [24, 25] до сих пор около 50% занимает традиционный метод газовой стерилизации с использованием оксида этилена. Практически все остальные виды стерилизации приходятся на радиационные технологии. Но и для них распределение не однородно: наибольшее распространение сегодня имеют установки, использующие гамма-излучение – 40.5%. Таких установок в 2017 г. насчитывалось более 200 в 50 странах мира. Около 4.5% рынка приходится на стерилизацию пучками быстрых электронов (около 75 установок для стерилизации в медицинских учреждениях). Оставшиеся 5% составляют другие виды стерилизации, включая рентгеновскую обработку. Вместе с тем, электронные и рентгеновские технологии постепенно превращаются в перспективные альтернативы традиционному гамма-излучению. Это определяется целым рядом причин, обусловленных особенностями этих видов источников ионизирующего излучения.

Гамма-излучение является наиболее популярной формой радиационной стерилизации. Гамма-излучение возникает вследствие распада радиоактивных изотопов. ^{60}Co и, в меньшей степени, ^{137}Cs служат источниками излучения и обладают высокой стабильностью.

Гамма-облучение является распространенным методом стерилизации аллотрансплантатов соединительной ткани, таких как кожа, хрящи, кости, сухожилия и др. Такое излучение может быть использовано при стерилизации продуктов, находящихся в различной фазе (газообразные, жидкие или твердые материалы), веществ с переменной плотностью, объектов различного размера и формы, а также гомогенных или гетерогенных систем. Кроме того, стерилизация может проводиться при любой температуре и любом давлении. В то же время использование гамма-квантов связано с применением непрерывно излучающих во всех направлениях изотопных источников, что требует выполнения серьезных мероприятий по постоянной защите персонала и окружающей среды от ионизирующего излучения как в ходе производственного процесса, так и в процессе хранения и транспортировки. Время стерилизационной обработки гамма-излучением обычно составляет ча-

сы и даже сутки. Существуют трудности и с точным определением сообщаемой дозы.

Пучки быстрых электронов генерируются с использованием ускорителей электронного пучка. При этом имеется целый ряд преимуществ по сравнению с предыдущей технологией. В частности, время экспозиции значительно меньше и составляет секунды или минуты. Технология позволяет точнее регистрировать дозу, обеспечивает большую производительность, существует возможность прекращения излучения в конце производственного цикла. Однако для эффективной работы требуются значительные энергетические затраты, наличие дорогостоящего ускорительного оборудования. У пучков электронов существенно меньшая проникающая способность, что заметно снижает возможности данной технологии в ряде применений. Вместе с тем, в последние десятилетия по мере развития ускорительных технологий и оборудования эта методика стерилизации становится все более конкурентоспособной.

Рентгеновская стерилизация — это сравнительно недавнее направление развития. В качестве источника рентгеновского излучения при рентгеновской стерилизации могут быть использованы промышленные рентгеновские трубки с рабочим напряжением 30–50 кВ [26]. С другой стороны следует отметить, что в литературе имеются примеры использования для стерилизации в исследовательских работах тормозного излучения промышленных ускорителей электронов с энергией от 5–7 МэВ [27]. Развитию этого направления способствуют технологические разработки мощных ускорителей электронов [28, 29]. Первые коммерческие установки для рентгеновской стерилизации медицинских изделий появились в 2010 г., и в 2017 г. их было не более 5. Но такая технология объединяет в себе в определенной степени характеристики обоих предшественников: гамма-излучения и пучков быстрых электронов. Она характеризуется высокой проникающей способностью, низкой мощностью дозы и продолжительной экспозицией, как у гамма-квантов. В то же время существует возможность отключения и отсутствия излучения по завершении производственного процесса, как у электронов. Если обрабатываемые объекты слишком большие для проникновения пучка электронов, рентгеновское излучение будет лучшим выбором. Высокопроникающие рентгеновские лучи позволяют обрабатывать продукты непосредственно на поддонах с высокой однородностью дозы. Технология характеризуется средней стоимостью эксплуатационных затрат. Немаловажным является и психологический момент, состоящий в том, что рентгеновские методы обследования давно и широко используются в медицинской практике и привычны для населения, а значит воспринима-

ются обществом как рутинные технологии, не вызывая недоверия и настороженности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научно обоснованные и экспериментально апробированные в последние годы результаты экспериментов по замене воздействия традиционно применяемых пучков быстрых электронов на рентгеновское облучение при обработке продуктов питания [26] подтверждают эффективность и перспективность предлагаемого альтернативного подхода. Техническая возможность получения эффективной дозы стерилизации величиной 11–12 кГр с применением промышленных рентгеновских трубок (источников), необходимой и достаточной при использовании комбинированной технологии стерилизации костных имплантатов [19, 21], подтверждается исследованиями авторов и результатами других работ [27, 30].

Таким образом, дальнейшее развитие предложенного авторами подхода открывает новые реальные возможности для совершенствования промышленных комбинированных технологий стерилизации костных имплантатов на основе радиационного воздействия с применением рентгеновского излучения наряду с гамма-квантами и пучками быстрых электронов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Быков В.А., Розанов В.В., Матвейчук И.В. и др.* Способ изготовления костных имплантатов. Пат. РФ № 2526429, кл. А61F2/00. 2014.
2. *Розанов В.В., Матвейчук И.В., Денисов-Никольский Ю.И.* // Биомед. технол. и радиоэлектрон. 2006. № 24. С. 200.
3. *Розанов В.В., Матвейчук И.В., Денисов-Никольский Ю.И. и др.* // Технол. жив. сист. 2016. Т. 13. № 1. С. 25.
4. *Розанов В.В.* // Научное издание технол. 2003. № 6. С. 35.
5. *Матвейчук И.В., Розанов В.В., Литвинов Ю.Ю.* // Альманах клинич. мед. 2016. Т. 44. № 2. С. 193.
6. *Матвейчук И.В., Розанов В.В., Пантелеев В.И. и др.* // Вопросы биол. мед. и фарм. химии. 2013. № 11. С. 92.
7. *Волова Л.Т., Кириленко А.Г., Уваровский Б.Б.* Способ стерилизации лиофилизированных костных трансплантатов. Пат. РФ № 2156139. 2000.
8. *Singh R., Singh D., Singh A.* // World J. Radiol. 2016. V. 8. № 4. P. 355.
9. *Кирилова И.А.* // Хирургия позвоночника. 2011. № 1. С. 68.
10. *Алимов А.С., Ближнюк У.А., Борщеговская П.Ю. и др.* // Изв. РАН Сер. физ. 2017. Т. 81. № 6. С. 819; *Alitov A.S., Ishkhanov B.S., Shvedunov V.I. et al.* // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2017. V. 81. № 6. P. 743.
11. *Денисов-Никольский Ю.И., Матвейчук И.В., Розанов В.В.* // Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии. 2012. № 1. С. 223.

12. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Денисов-Никольский Ю.И. и др. // Биомед. технол. и радиоэлектрон. 2006. № 24. С. 200.
13. Tshamala M., Cox E., De Cock H. et al. // Vet. Immunol. Immunopathol. 1999. V. 69. № 1. P. 47.
14. Шангина О.Р., Нигматуллин Р.Т. // Морфология. 2006. Т. 129. № 3. С. 44.
15. Schmidt T., Hoburg A., Broziat C. et al. // Cell Tissue Banking. 2012. V. 13. № 3. P. 387.
16. Nguyen H., Cassidy A.I., Bennett M.B. et al. // Bone. 2013. № 57. P. 194.
17. Перова Н.В., Довжик И.А., Севастьянов В.И. // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии. Матер. V Всеросс. симп. с междунар. участием. (Уфа, 2012). С. 99.
18. ГОСТ Р ИСО 13485-2004. Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования.
19. Савельев В.И., Булатов А.А., Рыков Ю.А. Комбинированный способ стерилизации костных трансплантатов. Пат. РФ № 2356224, кл. А01N1/02. 2009.
20. Лекишвили М.В., Михайлов А.Ю., Васильев М.Г. Способ изготовления имплантатов из губчатой костной ткани. Пат. РФ № 2172104, кл. А01N1/00. 2001.
21. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Гордонова И.К. и др. Комбинированный способ стерилизации костных имплантатов. Пат. РФ № 2630464, кл. А61L23. 2017.
22. Масленников О.В., Конторищикова К.Н., Шахов Б.Е. Руководство по озонотерапии. Н. Новгород: Исток, 2015. 346 с.
23. Silindir M., Özer A.Y. // FABAD J. Pharm. Sci. 2009. № 34. P. 43.
24. Russell J.L., Block J.E. // Orthopedics. 1999. V. 22. № 5. P. 524.
25. Dziejcie-Goclawska A. // Mat. 2nd World Congress on Tissue Banking "Allograft against disability". (Warsaw, 1999). P. 48.
26. Близнюк У.А., Авдюхина В.М., Борщegovская П.Ю. и др. // Изв. РАН Сер. физ. 2018. Т. 82. № 6. С. 824; Близнюк У.А., Авдюхина В.М., Борщegovская П.Ю. et al. // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2018. V. 82. № 6. P. 740.
27. Tallentire A., Miller A. // Rad. Phys. Chem. 2015. V. 107. P. 128.
28. Rogers W. Healthcare sterilization: challenging practices. V. 2. Smithers Inf. Ltd, 2014.
29. Ratner B., Jack E., Lemons I. et al. Biomaterial science: an introduction to materials in medicine. Oxford: Elsevier, 2013. 1519 p.
30. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П. и др. // Технол. жив. сист. 2018. Т. 15. № 1. С. 41.