

УДК 539.1.047

## СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ РАДИАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ КОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

© 2021 г. В. В. Розанов<sup>1, 2, \*</sup>, И. В. Матвейчук<sup>2</sup>, А. П. Черняев<sup>1</sup>,  
Н. А. Николаева<sup>3</sup>, Л. Н. Саввинова<sup>3</sup>

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

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

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

\*E-mail: vrozanov@mail.ru

Поступила в редакцию 20.11.2020 г.

После доработки 28.12.2020 г.

Принята к публикации 27.01.2021 г.

Предложена стратегия развития комбинированных технологий стерилизации костных имплантатов на основе радиационного воздействия рентгеновского, гамма-излучения, пучков быстрых электронов в сочетании с предварительной озоновой обработкой для снижения поглощенной дозы с обеспечением стерильности биоимплантатов и создания современных здоровьесберегающих технологий.

DOI: 10.31857/S0367676521050185

### ВВЕДЕНИЕ

Анализ направлений развития биоимплантологии последних десятилетий в ряде развитых стран свидетельствует о том, что современные вызовы 21 в. обусловили возрастание потребности в костно-пластическом материале. Это связано с увеличением случаев травматизма, повышением объема реконструктивно-восстановительных операций в биоимплантологии, включая высокотехнологичные (различные виды эндопротезирования), а также с успешным развитием нового направления экспериментальной биоимплантологии — тканевой инженерии [1–5]. Указанные аспекты оказали существенное влияние на практическую реализацию ряда актуальных проблем регенеративной медицины и поиск их эффективного решения в новых условиях. В этой связи общая стратегия поиска инновационных решений заключается в создании эффективных здоровьесберегающих технологий, что является не только актуальной медико-биологической, но и важной социально-экономической задачей. Такие технологии призваны обеспечить благоприятный исход оперативных вмешательств, сократить продолжительность лечения и последующего реабилитационного периода, повысить качество жизни пациента.

Важной составляющей рассматриваемой общей стратегии является достижение высокой степени стерилизации костно-пластического матери-

ала. Выбор оптимальной технологии стерилизации позволяет обеспечить необходимый уровень стерильности костных фрагментов на этапах заготовки и изготовления из них имплантатов, консервации и последующего хранения, а также не допустить существенных изменений структурно-функциональных характеристик и снижения исходного остеоиндуктивного потенциала имплантатов.

Целью настоящего исследования является разработка стратегии развития комбинированных радиационных технологий стерилизации костных имплантатов.

### КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ СТРАТЕГИИ РАЗВИТИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Вопросы стерилизации биоимплантатов в целом и костных имплантатов, в частности, регулируются в Российской Федерации рядом национальных государственных и межгосударственных стандартов [6]. На практике даже при заготовке тканей в стерильных условиях при исследовании аллоимплантатов на стадиях изготовления существует вероятность выживания некоторого количества патогенов. В существующих нормативных документах указано [6], что “...для имплантатов с финишной

стерилизацией с маркировкой “СТЕРИЛЬНО”, теоретическая вероятность присутствия жизнеспособных микроорганизмов должна быть не более  $1 \cdot 10^{-6}$ ”.

Исходная обсемененность заготавливаемых биотканей может быть вызвана многими неконтролируемыми факторами – от инфицирования донора до нестерильных условий обработки и изготовления имплантата. Следовательно, необходимо строго выполнять требования к выбору адекватных методик обработки и стерилизации биоматериала, осуществлять тщательный контроль на всех стадиях технологического процесса изготовления костных имплантатов, включая отбор доноров тканей, заготовку костных фрагментов, физико-механическое разделение костей на фрагменты требуемой формы и размеров, получение имплантатов с заданными свойствами в зависимости от целей использования, стерилизацию и упаковку имплантатов для последующего хранения до клинического использования. Важность выбора эффективного, доступного метода стерилизации обусловлена и необходимостью обеспечения безопасных условий работы многочисленного персонала [6], контактирующего с костными фрагментами на этапах заготовки костных фрагментов, их обработки и структурно-функционального анализа.

Исследования преимуществ и недостатков методов стерилизации, применяемых в настоящее время [1, 4, 6–8], их доли в общем объеме рассматриваемых услуг [8], свидетельствуют о том, что несмотря на наличие получивших распространение в медико-биологической практике ряда способов стерилизации, около 50% приходится в настоящее время на традиционный метод газовой стерилизации с использованием оксида этилена. Остальные 50% составляют радиационные технологии с использованием гамма-излучения (40.5%), потока быстрых электронов (4.5%), другие методы стерилизации, включая озоновое воздействие и рентгеновскую обработку (5%).

Указанные методы стерилизации несмотря на их эффективность имеют ряд недостатков, ограничивающих широкое применение при стерилизации костных фрагментов, и нуждаются в совершенствовании. Прежде всего, это относится к химической обработке газообразной окисью этилена [6, 9], которой отдавалось предпочтение ввиду отсутствия изменений остеоиндуктивных свойств трансплантатов. При этом важным фактором являлась продолжительность резорбции таких трансплантатов при использовании в костной пластике, высокая токсичность оксида этилена, его канцерогенные свойства, возможность проявления мутагенных эффектов.

Уникальные возможности озоновой стерилизации экспериментально подтверждены автора-

ми [6, 10, 11] с использованием разработанных устройств. Они могут быть использованы для стерилизации на различных этапах изготовления костных фрагментов с целью обеспечения безопасности персонала тканевых банков, контактирующего с биологическим материалом до получения имплантатов [6]. В отдельных случаях для стерилизации используются методики, основанные на применении жидких химических реагентов, паров перекиси водорода, низкотемпературной плазмы, газообразной озono-кислородной смеси, микроволнового, ультрафиолетового облучений, криодействия, термообработки и др. [1].

В последнее десятилетие все большее распространение находит метод радиационной стерилизации [4, 8, 12–15], отличающийся высокой проникающей способностью, эффективностью стерилизующего воздействия, отсутствием нагрева биологических тканей, возможностью стерилизации образцов в герметичной упаковке, когда исключается повторное инфицирование [1].

Однако радиационные воздействия с величиной поглощенной дозы, равной или превышающей 25 кГр, принятой многими банками тканей [6], могут приводить к существенным структурно-функциональным изменениям костных имплантатов и снижению их остеоиндуктивных свойств. Учитывая отсутствие выраженных морфомеханических изменений до величины поглощенной дозы, равной 15 кГр, это значение рассматривается в ряде исследований в качестве предельного, что необходимо учитывать при разработке новых технологий с установлением поглощенной дозы радиационной обработки ниже этого значения [8].

Работы последних лет указывают на перспективность комбинированных методов стерилизации [8, 9, 16–20], характеризующихся двухэтапным воздействием на костный имплантат. Известны технологии, когда на первом этапе осуществляется предварительная стерилизация водными растворами, содержащими в определенных соотношениях этанол, димексид, тимол с последующей дегидратацией костных образцов, а на втором – радиационное воздействие гамма-квантами [9]. В других исследованиях [16] на первом этапе использовано воздействие озono-кислородной смесью, а на втором – радиационная обработка потоком быстрых электронов.

Применение озоновой обработки имеет ряд достоинств [6, 8], связанных с ее осуществлением в газовой среде, что исключает необходимость дегидратации образцов. Однако главным ее преимуществом, играющим важную роль при разработке комбинированных технологий с использованием радиационных методов, является способность озонового воздействия поражать патогенные микроорганизмы в споровой форме, которые могут

быть устойчивы даже к радиации [8, 21]. Указанные аспекты были положены в основу создания комбинированных технологий, в которых реализованы преимущества радиационного воздействия на костные имплантаты в сочетании с предварительной озоновой обработкой, снижающей радиорезистентность патогенов. Достижимый при этом синергетический эффект обеспечивает эффективную стерилизацию при значительном (до 11–12 кГр) снижении поглощенной дозы и побочного действия каждого из воздействующих факторов в отдельности [14].

Отмечая важную роль процесса стерилизации в создании эффективных здоровьесберегающих технологий, следует акцентировать особое внимание на необходимости дальнейшего углубленного изучения отдельных методов, в частности, озono-кислородного, радиационного воздействий, используемых в комбинированных технологиях стерилизации, их оптимизации, оценке влияния на структурно-функциональные характеристики костных имплантатов.

В этой связи заслуживает рассмотрения вопрос оптимизации параметров процесса озonoвой стерилизации биоимплантатов [6]. Как показывает практика, для обеспечения гарантированно высокой эффективности процесса стерилизации его параметры необходимо выбирать с достаточным «запасом прочности», причем для такого выбора существует ряд различных вариантов. Реализация такого подхода сопряжена с дополнительными затратами времени, энергии, реагентов, создает неизбежную повышенную нагрузку на стерилизуемый объект, что может негативно отразиться на морфофункциональных характеристиках, остеоиндуктивных свойствах биоимплантатов.

Авторами было предложено технологическое решение [11], позволяющее оптимизировать процесс стерилизации не по времени обработки, а по моменту достижения стерильности объекта по мере приближения к запрограммированному значению концентраций на входе и выходе стерилизационной камеры. Предлагаемый подход позволяет, с одной стороны, автоматически учитывать влияние текущих внешних параметров — температуры, влажности, освещенности, флуктуации концентрации смеси, с другой — обеспечить экономии временных и энергетических затрат в процессе стерилизации. Такое решение обеспечивает сохранение исходной структуры, остеоиндуктивных свойств стерилизуемых объектов, позволяет использовать устройство для массовой заготовки имплантатов в условиях постоянного контроля разницы концентраций озono-кислородной смеси на входе и выходе стерилизационной камеры. Допустимое значение пороговой разницы в концентрациях устанавливается с учетом скорости естественной диссоциации молекул озона.

При решении комплекса задач, связанных с созданием здоровьесберегающих технологий, представляет интерес не только совершенствование методов изготовления имплантатов [22–25], разработка объективных методик оценки их качества, опосредованного контроля исходных остеоиндуктивных, остеокондуктивных, остеогенных свойств [1, 14], но и анализ структурно-функционального состояния поверхностного слоя с определением его элементного состава [26–29]. Согласно имеющимся сведениям [14, 30], состояние и характеристики поверхности костных имплантатов во многом определяют их остеиндуктивные и остеокондуктивные свойства, регенеративный потенциал и, таким образом, эффективность применения в биоимплантологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты свидетельствуют о роли стерилизации костных фрагментов, биоимплантатов, обеспечивающей безопасность реципиента, медицинского персонала клиник и банков тканей, и необходимости разработки стратегии дальнейшего развития способов комбинированного радиационного стерилизующего воздействия. Полученные выводы могут служить научно-обоснованной базой для разработки эффективных здоровьесберегающих технологий с учетом современных требований. Успех этих разработок во многом зависит от междисциплинарной интеграции, объединения усилий представителей смежных областей науки в развитии методов пробоподготовки, стерилизации, объективной регистрации структурно-функционального состояния костных имплантатов для решения актуальных задач регенеративной медицины [29].

Заслуживает внимания комплексный анализ перспективных технологий комбинированной радиационной стерилизации биоимплантатов, позволяющих достичь синергетического эффекта стерилизующего воздействия используемых в технологии физико-химических факторов различной природы. Это позволит реализовать преимущества каждого из выбранных мощных стерилизующих факторов в отдельности при одновременном снижении степени их воздействия и побочных эффектов.

Важно отметить, что предложенная стратегия развития комбинированных радиационных технологий стерилизации костных имплантатов не является универсальной. Это связано с многочисленными разновидностями используемого и разрабатываемого костно-пластического материала [1, 5, 31–33] с заданными свойствами в зависимости от целей применения, что обуславливает необходимость индивидуального подхода к выбору методов стерилизации в каждом конкретном случае.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьев К.А., Божкова С.А., Тихилов Р.М. и др. // Травматол. и ортоп. России. 2017. Т. 23. № 3. С. 134–147.
2. Лекишвили М.В., Склянчук Е.Д., Акатов В.С. и др. // Геней ортопед. 2015. № 4. С. 61.
3. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Литвинов Ю.Ю. // Альманах клинич. мед. 2016. Т. 44. № 2. С. 193.
4. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П. и др. // Изв. РАН. Сер. физ. 2019. Т. 83. № 10. Р. 1435; Rozanov V.V., Matveychuk I.V., Chernyaev A.P. et al. // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2019. V. 83. No. 10. P. 1311.
5. Вокон А.Е., Млыурукх С.Г., Широкова Н.У. et al. // Совр. технол. мед. 2018. Т. 10. № 4. С. 203.
6. Розанов В.В., Матвейчук И.В. // Альманах клинич. мед. 2019. Т. 47. № 7. С. 634.
7. Розанов В.В., Быков В.А., Матвейчук И.В. и др. // Мед. альманах. 2013. Т. 27. № 3. С. 24.
8. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П. и др. // Изв. РАН. Сер. физ. 2020. Т. 84. № 4. С. 521; Rozanov V.V., Matveychuk I.V., Chernyaev A.P. et al. // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2020. V. 84. No. 4. P. 403.
9. Савельев В.И., Булатов А.А., Рыков Ю.А. Комбинированный способ стерилизации костных трансплантатов. Пат. РФ № 2356224, кл. А01N1/02. 2009.
10. Пантелеев В.И., Розанов В.В., Матвейчук И.В. и др. // Биомед. радиоэлектрон. 2013. № 2. С. 3.
11. Пантелеев И.В., Розанов В.В., Матвейчук И.В. и др. Установка для стерилизации биоматериалов. Пат. РФ № 180532, 2018.
12. Алимов А.С., Близнюк У.А., Борщеговская П.Ю. и др. // Изв. РАН Сер. физ. 2017. Т. 81. № 6. С. 819; Alimov A.S., Ishkhanov B.S., Shvedunov V.I. et al. // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2017. V. 81. No. 6. P. 743.
13. Николаева Н.А., Розанов В.В., Матвейчук И.В. и др. // Гены и клетки. 2019. Т. 14. (Прил). С. 167.
14. Розанов В.В., Николаева А.А., Матвейчук И.В. и др. // Гены и клетки. 2019. Т. 14. (Прил). С. 197.
15. Розанов В.В., Николаева А.А., Матвейчук И.В. и др. // Учен. зап. физ. фак-та Моск. ун-та. 2019. № 2. С. 1920303.
16. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Гордонова И.К. и др. Комбинированный способ стерилизации костных имплантатов. Пат. РФ № 2630464, кл. А61L23. 2017.
17. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Николаева Н.А. и др. // Сб. докл. XIV междунар. научн. конф. “Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ’2020”. Кн. 1. (Владимир–Суздаль, 2020). С. 192.
18. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П. и др. // Мед. физ. 2019. № 1. С. 52.
19. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П. и др. // Изв. РАН. Сер. физ. 2020. Т. 84. № 11. С. 1587.
20. Розанов В.В., Николаева А.А., Белоусов А.В. и др. // Мед. физ. 2019. Т. 84. № 4. С. 69.
21. Масленников О.В., Конторщикова К.Н., Шахов Б.Е. Руководство по озонотерапии. Н. Новгород: Исток, 2015. 346 с.
22. Матвейчук И.В., Денисов-Никольский Ю.И., Омеляненко Н.П. и др. // Матер. всеросс. конф. с междунар. участ. “Инновационные технологии в трансплантации органов, тканей и клеток” (Самара, 2008). С. 72.
23. Розанов В.В. // Научное издание. 2003. № 6. С. 35.
24. Розанов В.В., Денисов-Никольский Ю.И., Матвейчук И.В. и др. // Технолог. живых систем. 2005. Т. 2. № 4–5. С. 28.
25. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Денисов-Никольский Ю.И. и др. // Технолог. живых систем. 2016. Т. 12. № 1. С. 25.
26. Денисов-Никольский Ю.И., Скальный А.В., Матвейчук И.В. и др. // XIII междунар. симп. “Эколого-физиолог. проблемы адаптации” (Москва, 2009). С. 165.
27. Краснов В.В., Матвейчук И.В., Розанов В.В. и др. // Гены и клетки. 2019. Т. 14. (Прил). С. 125.
28. Лунева С.Н., Талашова И.А., Осипова Е.В. и др. // Междунар. журн. прикл. и фундам. исследований. 2014. № 8-3. С. 95.
29. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Скальный А.В. и др. // XV науч.-техн. конф. “Медико-техн. технологии на страже здоровья “Медтех-2013” (Мадейра, 2013). С. 108.
30. Кури Ф., Ханзер Т., Кури Ч. Регенеративные методы в имплантологии. СПб: Азбука, 2013. 514 с.
31. Деев Р.В., Дробышев А.Ю., Бозо И.Я. и др. // Клеточная трансплантол. и ткан. инженерия. 2013. Т. 8. № 3. С. 78.
32. Лекишвили М.В., Михайлов А.Ю., Васильев М.Г. Способ изготовления имплантатов из губчатой костной ткани. Пат. РФ № 2172104, кл. А01N1/00. 2001.
33. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Денисов-Никольский Ю.И. // Технолог. живых систем. 2013. Т. 10. № 8. С. 25.

## Strategy for development of combined radiation technologies for bone implant sterilization

V. V. Rozanov<sup>a, b, \*</sup>, I. V. Matveychuk<sup>b</sup>, A. P. Chernyaev<sup>a</sup>, N. A. Nikolaeva<sup>c</sup>, L.N. Savvinova<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

<sup>b</sup>All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, 117216 Russia

<sup>c</sup>M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, 677013 Russia

\*e-mail: vrozanov@mail.ru

A strategy is proposed for the development of combined technologies for bone implant sterility based on radiation exposure to x-ray, gamma-ray, and fast electron beams combined with pre-ozone treatment to reduce the absorbed dose, ensure the sterility of bioimplants, and create modern health-saving technologies.