ISSN 3060-4567

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ

Акбаров Авзал Нигматуллаевич

Зиядуллаева Нигора Саидуллаевна

Нигматова Нигора Рахматуллаевна

Ташкентский государственный стоматологический институт

Введение

Дефекты костей челюстно-лицевой области представляют серьезную клиническую проблему, требующую восстановления утраченной костной ткани. В современной практике широко применяются синтетические остеопластические материалы – в частности, гидроксиапатит (HA), β-трикальцийфосфат (β-TCP) и биоактивное стекло – в качестве альтернативы аутогенному или аллогенному костному трансплантату. Эти материалы обладают высокой биосовместимостью и остеокондуктивностью, обеспечивая каркас для прорастания новой костной ткани. Гидроксиапатит по химическому составу близок к минеральной фазе кости, β-TCP является ресорбируемой фосфатной керамикой, а биоактивные стекла (например, Bioglass 45S5) способны образовывать на своей поверхности апатитный слой, способствующий остеоинтеграции.

Перед клиническим применением остеопластические материалы должны быть стерильны. Однако процесс стерилизации может влиять на физико-химические свойства материалов, их механическую прочность и биологическую эффективность. Важно подобрать метод стерилизации, который надежно уничтожает микрофлору, но при этом не ухудшает остеогенные свойства имплантата и не приводит к появлению токсичных остатков. В данной обзорной статье рассмотрены и проанализированы четыре распространенных метода стерилизации – автоклавирование (паровой метод),

ISSN 3060-4567

гамма-облучение, этиленоксидная газовая стерилизация и низкотемпературная плазменная стерилизация – с точки зрения их влияния на синтетические костнозамещающие материалы (HA, β-TCP, биоактивное стекло). Обсуждаются изменения механической прочности и структуры материалов после стерилизации, их биосовместимость и остеоиндуктивные свойства, а также риски остаточной токсичности. Обзор основан на данных современных научных публикаций (преимущественно за последние 10 лет) с приведением таблиц, графиков и ссылок на рецензируемые источники.

Материалы и методы стерилизации

Синтетические остеопластические материалы:

- *Гидроксиапатит (HA).* Гидроксиапатит – керамический фосфат кальция с формулой $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, являющийся основным минералом костей и зубов. Синтетический HA широко применяется в виде гранул, пористых блоков или покрытий имплантатов благодаря своей остеокондуктивности и химическому сродству к кости. Он биоинертен, высоко биосовместим, не обладает иммуногенностью и обеспечивает матрицу для роста костной ткани. Однако чистый HA медленно резорбируется in vivo, поэтому для ускорения ремоделирования часто используют его в смеси с более растворимыми фазами.
- *β-трикальцийфосфат (β-TCP).* β-TCP – это аллотропная форма трикальцийфосфата $Ca_3(PO_4)_2$, стабильно существующая при относительно низких температурах. Этот материал остеокондуктивен и постепенно растворяется в организме, замещаясь регенерирующей костью. За счёт более высокой биорезорбируемости по сравнению с HA, β-TCP часто применяется для заполнения дефектов, где требуется последующая замена имплантата собственной костью. Может использоваться как отдельно, так и в виде бифазных композитов HA/β-TCP, сочетающих прочность HA и резорбируемость β-TCP.
- *Биоактивное стекло.* Биоактивные стекла представляют собой аморфные силикатные материалы (например, состав 45S5: ~45% SiO_2, 24.5% CaO, 24.5% Na_2O, 6% P_2O_5), способные при контакте с физиологическими

ISSN 3060-4567

жидкостями образовывать на поверхности слой карбонат-гидроксиапатита. Этот слой обеспечивает прочное соединение («биологическую прививку») стекла с костью. Биоактивные стеклокерамики обладают не только остеокондуктивностью, но, как показывают исследования, могут стимулировать остеогенную дифференцировку клеток и высвобождать ионы (Ca^{2+}, SiO_4^{4-}), благоприятно влияющие на регенерацию кости. Выпускаются в виде гранул, пористых 3D-матриц, покрытий или компонентов композитов.

Методы стерилизации:

Автоклавирование (паровая стерилизация). Этот метод основан на обработке материала насыщенным водяным паром под давлением. Стандартный режим – 121 °C при давлении ~2 атм в течение 15–30 минут. Проникновение горячего пара обеспечивает денатурацию белков и гибель микроорганизмов, включая споры. Автоклавы широко доступны в клиниках и лабораториях; метод экономичен и надежен. Однако высокая температура и влага могут влиять на термически нестабильные материалы. Для неорганических остеопластических материалов (HA, β-TCP, стекло) 121 °C, как правило, не превышает температуры их синтеза, но в присутствии определенных фаз или связующих (например, коллагена, полимеров) автоклавирование способно вызывать структурные изменения. Например, отмечено, что автоклавирование может приводить к частичной гидролизной переработке некоторых фосфатных фаз (так, ОСР – октаКФ может разлагаться до более стабильного HA). Несмотря на это, для большинства чисто керамических имплантатов автоклав считается безопасным методом стерилизации при условии отсутствия в них органических компонентов.

Гамма-облучение. Стерилизация гамма-лучами (^60Co) проводится обычно дозами порядка 25 кГр (2.5 Мрад) в промышленных условиях. Гамма-квант обладает высокой проникающей способностью и вызывает гибель микроорганизмов путем повреждения их ДНК. Процесс проводится при комнатной температуре и не оставляет никаких химических остатков. Это критическое преимущество для медицинских имплантатов – отсутствие

ISSN 3060-4567

загрязнения стерилизующим агентом. Гамма-облучение широко используется для стерилизации готовых медицинских изделий, в том числе костных аллотрансплантатов и синтетических костных заменителей. Однако ионизирующее излучение может индуцировать изменения в материале: радиолиз воды способен образовывать перекиси и свободные радикалы, что для полимерно-керамических композитов приводит к деградации полимерной матрицы или ее сшивке. В чистых керамиках (HA, β-TCP, стекло) гамма-лучи могут вызывать образование точечных дефектов, изменение цвета или незначительное повышение хрупкости, хотя в целом кристаллическая решетка фосфатов кальция устойчива к таким дозам.

Этиленоксидная стерилизация (EO). Стерилизация окисью этилена проводится при пониженной температуре (~30–55 °C) в газовой среде этиленоксида, обычно при влажности 30–60% и сниженном давлении, с экспозицией газа 2–3 часа и последующей аэрацией. EO – высокодиффузионный газ, эффективно убивающий микроорганизмы путем алкилирования аминогрупп ДНК и ферментов. Преимущество метода – щадящие температурно-влажностные условия, позволяющие стерилизовать материалы, чувствительные к теплу и влаге (например, коллагеновые матрицы, полимеры), без термического повреждения структуры

. При стерилизации фосфатной керамики EO не вызывает заметных фазовых превращений, в отличие от термообработки: в эксперименте с многофазным цементом (содержащим OCP, кальций-дефицитный HA и β-TCP) обнаружено, что этиленоксид приводит к наименьшей степени разложения метастабильной фазы OCP по сравнению с автоклавом и сухожаровым шкафом . Однако серьезный недостаток EO – его остаточная токсичность. Этиленоксид и побочные продукты (например, этиленгликоль, этилхлоргидрин) способны адсорбироваться материалом и оставаться в порах. Необходима длительная дегазация (проветривание при 37 °C до нескольких дней) для удаления остатков. В противном случае их присутствие может негативно сказаться на биосовместимости имплантата.

ISSN 3060-4567

Плазменная стерилизация. Низкотемпературная плазма (чаще всего на основе паров перекиси водорода, H_2O_2) – современный метод стерилизации при температуре ~40–55 °C. Вакуумная камера заполняется паром H_2O_2, который под действием высокочастотного поля образует плазму – смесь радикалов и ионов, разрушающих микроорганизмы. Метод обеспечивает высокую степень стерильности без повышения температуры и практически не оставляет вредных остатков: перекись разлагается до воды и кислорода. Плазменная стерилизация щадяща к материалам – отсутствуют сильный нагрев или радиация. Она успешно применяется для изделий, которым противопоказаны автоклав и гамма (эндоскопы, полимерные имплантаты). Для остеопластических материалов на основе неорганических соединений плазменный метод, как правило, не вызывает каких-либо изменений структуры или свойств, кроме, возможно, очищения и повышения гидрофильности поверхности. Ограничением метода является слабая проникающая способность: стерилизуются только поверхности, непосредственно облучаемые плазмой, поэтому для материалов с глубокой пористостью или упакованных в массивные контейнеры эффективность может снижаться.

Сравнительный анализ влияния стерилизации

Влияние на механическую прочность и структуру материалов

Рис. 1. Влияние различных методов стерилизации на прочность на сжатие композитного остеопластического материала на основе гидроксиапатита (данные приведены по). Видно резкое снижение прочности после стерилизации окисью этилена по сравнению с гамма-облучением и автоклавированием.

Механическая прочность и целостность структуры являются критически важными параметрами остеопластических материалов, особенно при восстановлении нагрузочных участков челюсти. Различные методы стерилизации по-разному влияют на эти характеристики. Как правило, гидроксиапатит и β-TCP в монолитной керамической форме достаточно термо-

ISSN 3060-4567

и радиоустойчивы, тогда как композитные материалы (с полимерными связками или биологическими компонентами) более уязвимы.

Автоклавирование: Для чистых фосфатных керамик (HA, β-TCP) автоклавирование обычно не вызывает значимого снижения прочности. Например, в недавнем исследовании прессованные образцы из композиции «лиофилизированная костная ткань + гидроксиапатит + хитозан» после автоклавирования показали прочность на сжатие ~9.16 МПа, что статистически не отличалось от нестерилизованного контроля (~10.25 МПа). Прочность при изгибе также практически не изменилась после автоклава (0.30 МПа против 0.40 МПа у контроля). Эти данные свидетельствуют, что паровая стерилизация не разрушила пористую структуру композита и не деградировала биополимерную фазу существенно. Однако в некоторых случаях высокая температура и влага могут приводить к микроструктурным изменениям: отмечено, что автоклавирование фосфатных цементов (например, содержащих октафосфат кальция) усиливает разложение метастабильных фаз и снижает прочность сильнее, чем этиленоксид. В работе Morejón-Alonso и соавт. (2007) прочность на сжатие цемента CDHA/OCP/β-TCP после автоклава снизилась более чем на 20% от исходной, в то время как после стерилизации EO прочность уменьшилась менее чем на 10%. Таким образом, для материалов, содержащих термочувствительные или реакционноспособные фазы, высокая температура автоклава может быть нежелательной. В целом же для синтетического монолитного HA и β-TCP автоклав признан безопасным: он не приводит к существенной деформации или растрескиванию керамики.

Гамма-облучение: Ионизирующая стерилизация при стандартной дозе (~25–30 кГр) обычно не ухудшает прочность неорганических остеоматериалов. Гамма-лучи не вызывают нагрева или механического воздействия, а их энергия недостаточна для разрушения ионных кристаллических связей в HA или β-TCP. Экспериментально показано, что прочность на сжатие образцов HA-композита после гамма-стерилизации составляет ~9.65 МПа против 10.25 МПа у нестерилизованного контроля (разница статистически незначима). Прочность

ISSN 3060-4567

на изгиб также практически не изменилась (0.17 МПа после γ против 0.40 МПа у контроля, хотя в данном случае отмечено небольшое статистически значимое снижение). Для пористых β-TCP конструкций гамма-облучение также считается приемлемым методом: не наблюдается уменьшения модуля упругости или прочности на сжатие, если доза не превышает необходимых для стерилизации значений. Более того, некоторые исследования указывают, что при относительно низких дозах облучения возможно даже некоторое упрочнение материалов за счет индуцированной радиацией сшивки полимерных связующих или напряженного состояния решетки. Однако при повышенных дозах облучения картина меняется – происходит деструкция полимерных компонентов, обесцвечивание и хрупкость материала возрастают. Например, γ-стерилизация композитов коллаген/HA приводит к деградации коллагеновых волокон и падению прочности, тогда как сама керамическая фаза остается почти без изменений. В целом, для чистых минеральных остеоматериалов гамма-стерилизацию можно считать щадящей: она сохраняет структуру и прочность, не вызывая трещинообразования или заметной порчи.

Этиленоксид (EO): Газовая стерилизация, хоть и не влияет термически, может существенно ослаблять механические свойства некоторых остеоматериалов – главным образом композитных. В цитированном выше исследовании с HA-хитозановым композитом обработка EO привела к катастрофическому падению прочности на сжатие до ~3.67 МПа (против 10.25 МПа в контроле, снижение на ~64%). Это самое значительное снижение среди испытанных методов (см. Рис. 1), обусловившее статистически значимое различие прочности EO-группы от гамма и автоклава ($p < 0.001$)

. Вероятная причина – химическое воздействие EO на органический компонент (хитозан) композита: возможно, газ вызывал деструкцию или размягчение полимерной фазы, что ослабило структуру. Также EO-стерилизация проводилась во влажной среде и могла привести к избыточному насыщению образцов влагой, вызывая набухание и снижение прочности. Напротив, для чисто минеральных цементов и керамик этиленоксид оказался

ISSN 3060-4567

самым мягким методом: в работе Morejón-Alonso et al. прочность цемента после ЕО составляла ~8.5 МПа, тогда как автоклав снизил ее до ~6.5 МПа. Авторы отмечают, что ЕО практически не изменил фазовый состав и микроструктуру цемента, в то время как автоклавирование и сухой жар вызвали заметные микроструктурные нарушения. Таким образом, эффект ЕО сильно зависит от природы материала: для керамики без органических связок он щадящий, а для биокомпозитов способен быть вредным. В практическом плане механическая стабильность имплантата после ЕО может ухудшиться, поэтому предпочтение отдается другим методам, если материал содержит полимерные или коллагеновые компоненты.

Плазменная стерилизация: Данный метод, будучи малотермическим, как правило, минимально влияет на прочностные характеристики остеоматериалов. Прямых данных о влиянии газовой плазмы на прочность HA или β-TCP немного, однако известно, что плазма перекиси водорода не вызывает потери массы или целостности хрупких пористых материалов. В одном исследовании псевдоволластонитовой ($CaSiO_3$) керамики, близкой по свойствам к биоактивному стеклу, не обнаружено изменений прочности или состава после стерилизации плазмой (в сравнении с автоклавом, ЕО и γ). Возможно, плазма даже укрепляет поверхностный слой за счет удаления адсорбированных примесей и образования дополнительных сшивок в органических компонентах покрытия. Тем не менее, плазменная обработка имеет ограниченную проникающую способность – ее действие локализовано на поверхности. Поэтому для массивных образцов или глубоко пористых структур возможно неравномерное воздействие: внутренняя часть пор может остаться не полностью обработанной плазмой (в отличие от всепроникающих ЕО или гамма). В результате значимого влияния на макропрочность не отмечается, но при выборе режима стерилизации это следует учитывать.

В целом, с точки зрения сохранения механических свойств синтетических остеопластических материалов, наилучшие результаты демонстрируют гамма-облучение и автоклавирование – эти методы в

большинстве случаев не снижают прочность HA, β-TCP и близких к ним материалов. Этиленоксидная стерилизация способна либо практически не влиять на прочность (в случае чистой керамики), либо резко ее уменьшать (для композитов с органическими связками). Плазменная стерилизация считается безопасной альтернативой, не вызывающей ухудшения структуры, однако данных о ее влиянии на объемные свойства пока меньше.

Влияние на биосовместимость и остеоиндуктивные свойства

Помимо прочности, критически важно, чтобы стерилизация не снижала биологическую ценность материала – его способность интегрироваться с костью, поддерживать клеточный рост и, при возможности, индуцировать образование новой кости. Остеокондуктивность синтетических материалов в значительной степени определяется их поверхностными свойствами: химическим составом, шероховатостью, пористостью. Неправильно выбранный метод стерилизации может изменить поверхность (например, загрязнить токсичными остатками, изменить гидрофильность или удалить активные функциональные группы), что скажется на клеточной адгезии и остеоинтеграции.

Автоклавирование: Паровая стерилизация обычно не оставляет на материале посторонних веществ, лишь вода может конденсироваться, но легко удаляется. Более того, автоклавирование может в некоторой мере *активировать* поверхность остеоматериала: под действием горячей воды возможно растворение поверхностных загрязнений и образование гидроксилов на поверхности. Увлажненная гидроксиапатитовая поверхность, вероятно, становится более гидрофильной и облегчает адсорбцию белков крови при имплантации, что может положительно влиять на последующую остеоинтеграцию. В экспериментах на культурах остеобластов не выявлено ухудшения прикрепления или пролиферации клеток на автоклавированных образцах HA и β-TCP по сравнению с нестерильными контролями. Также автоклавирование не подавляет способность биоактивного стекла формировать апатитную пленку in vitro: сообщается, что после 30-дневной выдержки в

ISSN 3060-4567

симулированной физиологической жидкости (SBF) образцы псевдоволластонита, стерилизованные автоклавом, покрывались равномерным слоем гидроксиапатита аналогично стерилизованным другими способами. Тем не менее, один из побочных эффектов автоклава – возможное изменение кристалличности поверхности НА. Некоторые авторы отмечали, что автоклавирование может увеличивать степень кристалличности гидроксиапатита, уменьшая долю аморфных участков. Это теоретически способно немного снизить его биоактивность, так как именно более аморфные участки НА быстрее растворяются и участвуют в ионообмене с биологической средой. Однако на практике такие изменения минимальны. В целом, автоклавирование считается нейтральным или слегка положительным в плане влияния на биосовместимость: материал остается химически чистым и воспринимается организмом как инертный.

Гамма-стерилизация: Облучение не вносит на поверхность никаких новых веществ, но может приводить к появлению радиационных дефектов. Например, сообщалось об изменении цвета биостекол после сильного гамма-облучения – появление слегка желтоватого оттенка из-за центров окраски. Это свидетельствует о появлении в стекле дефектов решетки (непарных электронов, ион-радикалов). В контексте биосовместимости такие дефекты обычно не мешают остеоинтеграции; более того, некоторые исследования предполагают, что облучение способно модифицировать структуру биостекла таким образом, что изменяются его свойства растворения и ионного обмена. Alsharabasy (2017) указывает, что гамма-облучение может *улучшить* определенные свойства биоактивного стекла, открывая возможности для новых применений. В частности, Menazea и Abdelghany (2020) показали, что облучение 45S5 Bioglass дозами 25–100 кГр вызывало частичную кристаллизацию стекла и формирование нанокристаллов на поверхности, что сопровождалось повышением способности материала связываться с костью. Таким образом, для биоактивных стекол гамма-стерилизация не только безопасна, но и может менять их структуру в сторону биостеклокерамики с потенциально

ISSN 3060-4567

повышенной остеостимуляцией. Что касается фосфатных материалов, чистый HA и β-TCP не содержат органических факторов роста, так что говорить об их истинной остеоиндуктивности не приходится. Однако известен феномен остеоиндукции некоторых пористых фосфатных керамик (особенно β-TCP) при имплантации в мышечную ткань – связанный с микропористостью и ионами кальция/фосфатов. Гамма-обработка не устраняет эту способность. С другой стороны, если материал допирован белками (например, BMP) или содержит клеточные компоненты (как в тканеинженерных конструктах), гамма-радиация их инактивирует. В нашем рассмотрении таких случаев нет, поэтому гамма-стерилизация представляется биосовместимой: клеточные тесты in vitro показывают сохранение жизнеспособности остеобластов на поверхности HA и β-TCP после стандартной дозы облучения.

Этиленоксид: С точки зрения начальной биосовместимости этот метод наиболее проблематичен. Хотя сам процесс EO не повреждает материал структурно, **остаточный этиленоксид и его производные** могут оказывать цитотоксическое действие. В классических опытах Arizono et al. (1994) продемонстрировали, что экстракты костных трансплантатов после EO-стерилизации угнетают рост фибробластов даже при очень низких остаточных концентрациях газа. Культуральная среда, контактировавшая с образцами, стерилизованными EO, вызывала снижение пролиферации клеток по сравнению с образцами после гамма-стерилизации. Да и спустя 30 лет эта проблема актуальна: для обеспечивания биосовместимости после EO требуется тщательная аэрация имплантатов. Если же материал внедрить, содержащим следы EO, возможно развитие асептического воспаления, замедление остеогенеза или даже некротические изменения в окружающих мягких тканях. Кроме того, есть данные, что EO-стерилизация может препятствовать поверхности проявлять биоактивность. Lopez-Prats et al. (2006) обнаружили, что образцы псевдоволластонита после стерилизации EO формировали в SBF значительно более тонкий и неравномерный апатитный слой (почти в 2 раза тоньше), чем образцы, стерилизованные паром, гамма или плазмой. Авторы

ISSN 3060-4567

связали это с возможной адсорбцией остаточных углеродсодержащих соединений на поверхности, которые мешают нуклеации апатита. Таким образом, EO может снижать остеокондуктивность на ранних этапах – как in vitro, так и in vivo. Положительной стороной EO является то, что после полного проветривания материал в организме не несет новых “повреждений” – т.е. если остаточного газа нет, то долгосрочная остеоинтеграция может проходить нормально. Например, в работах по имплантации EO-стерилизованного β-TCP не отмечено различий в степени костного замещения спустя несколько месяцев по сравнению с гамма-стерилизованным материалом, при условии что EO полностью удален. Но исходная цитотоксичность EO настолько велика, что большинство регуляторных документов требуют проверки на остаточный EO и не допускают содержание > 10 мкг EO на грамм образца перед имплантацией.

Плазменная стерилизация: Плазма H_2O_2 не оставляет токсичных остатков, распадаясь на воду и кислород, поэтому с этой точки зрения метод близок к гамма-стерилизации (полное отсутствие остаточной химии). Влияние плазмы на собственно биологические свойства материала, как правило, нейтральное или благоприятное. Поверхность, обработанная плазмой, очищается от органических загрязнений и, возможно, обогащается кислород-содержащими группами, что повышает её гидрофильность. Для остеопластических материалов это может означать лучшее смачивание кровью и адсорбцию белков (например, фибронектина), которые посредничают прилипание остеогенних клеток. Некоторые исследования с использованием плазменной обработки (не столько с целью стерилизации, сколько модификации) показывают, что плазма улучшает пролиферацию остеобластов на HA и β-TCP за счет повышения энергии поверхности. В контексте стерилизации: например, Zhang et al. (2019) для децелюляризованных костных матриц отмечали, że обработка пероксидной плазмой сохраняет остеоиндуктивные факторы матрицы лучше, чем другие методы. Для синтетических материалов, не содержащих биологических факторов, ключевым является отсутствие у плазмы негативных эффектов: не происходит

ни термического обугливания, ни радиационного облучения, ни химического отравления. Единственное, что следует учитывать – плазма должна проникнуть ко всем поверхностям изделия. Если, например, в глубине пор останутся бактерии, не подвергшиеся действию активных радикалов, то может сохраняться риск инфекции. Поэтому для изделий сложной формы может потребоваться комбинация методов (например, предварительная промывка с дезинфектантом плюс плазма). Тем не менее, при успешной стерилизации плазмой, биосовместимость HA, β-TCP и биостекол полностью сохраняется: остеобласты и мезенхимальные клетки демонстрируют на них такой же уровень прикрепления и дифференцировки, как на нестирильных образцах. Остеоинтеграция in vivo также не нарушается – плазменные стерилизованные биостеклянные имплантаты показывают плотное связывание с костью без признаков воспалительной реакции.

Подводя итог, стерилизация гамма-лучами и плазмой обладают важным преимуществом – отсутствием остаточных реагентов, что гарантирует хорошую переносимость имплантатов. Автоклав обеспечивает чистоту материала, хотя его воздействие (влага, температура) теоретически может изменить некоторые тонкие характеристики поверхности. Этиленоксид же требует особого контроля: без надлежащей дегазации он резко снижает цитосовместимость материала и может препятствовать образованию костно-имплантатного контакта на ранних этапах.

Остаточная токсичность и безопасность

Безопасность стерилизованного имплантата – первоочередной фактор, определяющий возможность его клинического применения. Здесь рассматриваются риски, связанные не с прочностью или остеоинтеграцией, а с потенциально вредными остатками или изменениями материала, способными вызывать местные или системные нежелательные реакции.

Автоклавирование: Метод считается безопасным, так как не вносит в материал никаких посторонних веществ. После стерилизации имплантат может содержать лишь следы воды, которая быстро испаряется. Остаточная влажность

ISSN 3060-4567

не токсична и зачастую даже желательна (увлажненный материал лучше контактирует с тканями). Таким образом, у автоклава нет понятия «остаточной токсичности» – его безопасность определяется лишь тем, не ухудшил ли он сам материал. В редких случаях, если стерилизуется пористый материал, насыщенный, например, антибиотиком или другим лекарством, автоклав мог бы привести к разложению этого лекарства и образованию побочных продуктов. Но в контексте чистых остеоматериалов это неактуально. Клинически автоклавированные керамические имплантаты применяются давно и не ассоциируются с токсическими осложнениями.

Гамма-облучение: Как и автоклав, этот метод не оставляет химических остатков. Гамма-лучи могут индуцировать временные свободные радикалы в материале (особенно в полимерах), но в керамических остеоматериалах они быстро рекомбинируют или диссипируют еще до имплантации. Нет риска «радиоактивности» имплантата, так как облучение ^60Co не делает материалы радиоактивными. В литературе описаны случаи, когда слишком высокие дозы облучения (>50–100 кГр) приводили к появлению в материале отложенных радикалов, которые вызывали окислительный стресс при контакте с клетками, однако стандартные дозы 25–35 кГр таких эффектов не оказывают. Более актуальный вопрос – **структурно-химическая безопасность** после гамма: как отмечалось, облучение может денатурировать органические компоненты. Если бы, например, стерилизовали биокомпозит НА/коллаген гамма-лучами, то получившийся продукт мог бы содержать фрагменты деградированного коллагена, теоретически способные вызвать воспаление. Потому для композитов с биополимерами гамма применяют осторожно или выбирают меньшую дозу/эBeam. Для чистых же неорганических остеопластиков гамма-стерилизация абсолютно безопасна в токсикологическом отношении – они не содержат ничего, что могло бы превратиться в токсин под радиацией. Важное преимущество гамма-метода – глубокая проникаемость: стерильными становятся даже самые внутренние объемы пористых блоков, куда не проникла бы плазма или жидкость. Это особенно важно для безопасности крупных

ISSN 3060-4567

графтов, где анаэробные бактерии могут скрываться в порах – гамма-луч их гарантированно инактивирует во всем объеме изделия.

Этиленоксид: Основной риск – **остаточный ЕО**. Этиленоксид – ядовитый и канцерогенный агент; допуск его остаточных концентраций регламентирован очень жестко. Без тщательной дегазации имплантат после ЕО представляет прямую опасность для пациента: острый цитотоксический эффект может вызвать некроз клеток вокруг имплантата, раздражение слизистой (в случае челюстных имплантатов – полости рта или гайморовой пазухи) и системные эффекты (головная боль, тошнота, если ЕО выделяется через дыхание). Arizono и др. показали, что даже при низких концентрациях ЕО в костных стружках рост фибробластов подавляется, а при более высоких – клетки гибнут. Kudryk et al. (1993) сообщили о токсическом действии ЕО-стерилизованной костной крошки на человеческие десневые фибробласты: обработанные ЕО трансплантаты вызывали апоптоз значительной части клеток культуры. Кроме того, ЕО может реагировать с компонентами самого материала, образуя побочные соединения. Например, известно образование этиленхлоргидрина при реакции ЕО с солями хлора – он еще более токсичен и устойчив. Поэтому изделия после ЕО стерилизации требуют пролонгированного вылеживания в аэрирующем шкафу (иногда до 7–14 дней), а контроль остаточного ЕО – обязательная процедура. Современные протоколы позволяют снизить содержание ЕО до безопасных <1 мкг, после чего материалы считаются клинически приемлемыми. Однако возможны ситуации, когда пористый материал долго удерживает ЕО и стандартной аэрации недостаточно. В итоге многие клиницисты относятся к ЕО-стерилизованным костным наполнителям с осторожностью, предпочитая гамма или автоклав, несмотря на потенциально большую их воздействие на структуру.

Плазменная стерилизация: Здесь факторов риска очень мало. Перекись водорода сильнодействующая, но в процессе плазмы она разлагается. Обычно после плазменного цикла на изделии могут остаться следы воды или кислорода – абсолютно безопасные вещества. Если H_2O_2 не полностью

разложился (например, из-за сбоя цикла), в теории возможны следовые количества перекиси, которые могут вызвать местное окислительное раздражение тканей. Но в практических условиях автоматизированные плазменные стерилизаторы имеют контроль остаточной H_2O_2, и при завершении цикла ее количество ничтожно. Кроме того, перекись быстро нейтрализуется при контакте с органическими веществами – в организме она разлагается ферментами (каталаза). Поэтому риск от плазменной стерилизации минимальный. Метод не делает материал хрупким, не добавляет токсинов. Единственное, что следует отметить, – плазма может **не обеспечить полной стерильности**, если материал геометрически сложен. Это уже риск инфекционный, а не токсикологический: если, скажем, внутри пор останутся живые споры из-за недостатка проникновения плазмы, они могут впоследствии вызвать инфекцию после имплантации. Однако при условии правильно проведенной стерилизации плазмой, такой сценарий крайне маловероятен. Таким образом, с точки зрения остаточной токсичности плазменная стерилизация – один из самых безопасных методов, сравнимый с гамма-облучением.

Обобщая раздел: автоклав и гамма-лучи не приводят к появлению токсичных остатков (вода и радикалы быстро исчезают), этиленоксид требует обязательного контроля из-за высокой остаточной токсичности, а плазма H_2O_2 не оставляет вредных следов и считается безопасной

. В таблице 1 суммированы ключевые характеристики методов стерилизации и их влияние на материалы.

Таб.1

Метод стерилизации	**Условия (типичный режим)**	**Влияние на материал**	**Риски и остатки**
Автоклав (пар)	121 °C, 15–20 мин,	Минимальные химические изменения для чистых HA/β-TCP; возможен гидролиз	Не оставляет токсинов. Остатки воды безвредны.

ISSN 3060-4567

	влажность 100%	нестабильных фаз (OCP → HA). В композитах – термическое/влажностное воздействие на полимеры (усадка, деградация).	Безопасен при условии сохранения структуры материала.
Гамма-облучение	^60Co, доза ~25 кГр (комнат. Т)	Не изменяет кристаллическую решетку HA/β-TCP; может вызывать радиолиз органики (деструкция или сшивка полимеров). В биостекле – возможна частичная кристаллизация и изменение цвета	Остатков нет. Возможна индукция свободных радикалов, быстро исчезающих. Безопасен, но высокая доза может ухудшить биополимеры.
Этиленоксид (EO)	EO газ 30–55 °C, 2–3 ч + аэрация	Фазы материала сохраняются (никаких фазовых превращений в HA/β-TCP). В органических компонентах возможна химическая деградация. Может оставлять на поверхности адсорбированные молекулы, мешающие апатитообразованию.	Остаточный EO и побочные вещества высокотоксичны. Требуется длительная дегазация; при недостаточном удалении – риск цитотоксичности, воспаления.
Плазма H_2O_2	~50 °C, 30–60 мин, 40–60% H_2O_2 плазма	Не вызывает заметных изменений ни в керамике, ни в полимерах (кратковременное мягкое	Химических остатков нет ($H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$)

ISSN 3060-4567

		воздействие). Может повышать гидрофильность поверхности. Структурные и фазовые характеристики сохраняются .	. Безопасен; требуется обеспечить доступ плазмы ко всем поверхностям (ограничения по проникаемости).

Обсуждение

Анализ литературы показал, что выбор метода стерилизации синтетических костнозамещающих материалов – компромисс между гарантированной стерильностью и сохранением критически важных свойств имплантата. Каждый из рассмотренных методов имеет свои преимущества и ограничения (см. Табл. 1). Ниже суммируем ключевые моменты и рассматриваем их значение для клинического применения в челюстно-лицевой хирургии.

Сохранность механических свойств: Для материалов, используемых в реконструкции челюстей, прочность особенно важна при больших дефектах или нагрузке (например, участок имплантации зубного импланта или реконструкция нижней челюсти). На основе обзора можно заключить, что: (1) автоклавирование и гамма-стерилизация обычно **не снижают прочности** гидроксиапатитовых и трикальцийфосфатных имплантатов. Они предпочтительнее для случаев, где материал должен нести нагрузку сразу после установки (например, блоки для альвеолярного гребня). (2) Этиленоксид может непредсказуемо влиять на прочность: если материал чисто керамический – прочность почти не меняется или немного падает; если же материал содержит полимерное связующее или природные компоненты – прочность может резко снизиться вплоть до непригодности изделия. В клинике это означает, что, например, пористые коллаген-НА губки, стерилизованные ЕО, могут утратить форму или развалиться при нагрузке. (3) Плазма, хотя и менее распространена, по совокупности данных сохраняет структуру материалов не хуже гамма. То

ISSN 3060-4567

есть, с механической точки зрения, **гамма и автоклав – оптимальные методы**, ЕО – условно приемлем (для чистых керамик), плазма – перспективна и близка к оптимальным.

Биологическая эффективность (биосовместимость и остеоинтеграция): Все три материала – HA, β-TCP, биостекло – изначально биосовместимы и остеокондуктивны. Задача стерилизации – не ухудшить эти свойства. Здесь выявлены такие тенденции: (1) Автоклав и гамма **не приводят к появлению токсичных субстанций** и не мешают образованию костного контакта. Более того, длительно применяются именно эти методы: например, большинство коммерческих гранул HA/β-TCP для челюстной хирургии стерилизуются гамма-лучами и демонстрируют отличную приживляемость. (2) Этиленоксид – **самый проблемный метод**: без специальной обработки после стерилизации (промывания, аэрации) материал, пропитанный ЕО, однозначно вызовет клеточную гибель и воспаление. Даже при тщательной дегазации есть данные о субоптимальной остеоинтеграции ЕО-стерилизованных образцов in vitro, что заставляет быть осторожными. Поэтому в ситуациях, где возможно применять альтернативу ЕО, предпочтут её. Однако ЕО остаётся полезным для материалов, которые иначе стерилизовать нельзя – например, если в составе присутствуют большие количества коллагена или факторов роста (которые бы разрушились при нагреве или радиации). В нашем случае HA, TCP, стекло сами по себе стабильны, так что надобности в ЕО ради сохранения их структуры мало; скорее ЕО может применяться, если доступна только газовая стерилизация (в некоторых учреждениях нет гамма-установки, а автоклав противопоказан материалу). (3) Плазма – многообещающий метод, особенно с учетом **отсутствия токсинов и мягкости**. Исследования показывают, что H_2O_2-плазма эффективно стерилизует пористые биоматериалы, не снижая их биосовместимости. В контексте челюстных костных дефектов, плазменная стерилизация может быть полезна прямо в операционной для «быстрой» стерилизации, если, к примеру, требуется стерилизовать имплантат повторно

ISSN 3060-4567

(при вскрытии упаковки заранее). Но пока плазменные стерилизаторы распространены меньше, и стандартом остаются гамма и автоклав.

Остеоиндуктивность: Хотя синтетические материалы сами не содержат остеоиндуктивных факторов (кроме как некоторые β-TCP могут проявлять слабую остеоиндукцию), важно, чтобы стерилизация не приносила ингибиторов остеогенеза. ЕО мы уже отметили как потенциальный ингибитор, если остался в материале. Гамма и автоклав здесь нейтральны. Отдельно стоит подчеркнуть: если планируется *добавление остеоиндуктивных агентов* (например, пропитка пористого НА белками BMP, или засев живыми клетками для тканевой инженерии), то **выбор стерилизации делается до добавления этих агентов**. То есть стерилизуют чистый каркас (автоклавом или гамма), а затем асептически вводят белки/клетки. Применение гамма к препаратам с BMP недопустимо – он их разрушит. ЕО тоже может модифицировать белки. Плазма, возможно, повлияла бы меньше, но все равно способна окислить деликатные молекулы. В контексте данного обзора мы рассматриваем только стерилизацию самого остеопластического материала.

Практические соображения и применение в хирургии: В челюстно-лицевой практике синтетические материалы применяются для остеопластики альвеолярных отростков, заполнения постэкстракционных лунок, коррекции пародонтальных дефектов, реконструкции челюсти после резекций (например, при удалении опухоли) и др. Большинство таких материалов выпускается промышленно уже стерильными. Как правило, производители используют **гамма-стерилизацию** (массовый метод для упаковок с порошком/гранулами) или **стерилизацию этиленоксидом**. Автоклавируемые материалы – обычно те, что поставляются нестерильными (например, крупные пористые блоки, требующие подгонки, или 3D-печатные конструкции); хирург может автоклавировать их непосредственно перед применением. Плазма используется реже, зачастую для стерилизации имплантатов с электроникой или полимерных костных каркасов, но по мере распространения технологии может найти

ISSN 3060-4567

применение и для остеопластических материалов, особенно если нужно избежать длительного цикла дегазации ЕО.

Из обзора следует, что: для **гидроксиапатита и β-ТСР** оптимальными методами стерилизации являются автоклав и гамма-излучение – они обеспечивают стерильность без компрометации прочности и биосовместимости. **Биоактивное стекло** также хорошо переносит автоклав (практикуется стерилизация стеклянных гранул в хирургии путем автоклава перед применением) и гамма. Если материал выполнен в форме композиции с полимерами (например, биостекло-полимерный гибрид), имеет смысл рассмотреть плазму или ЕО, но с последующей проветриванием. Для чистых материалов ЕО – лишний риск без ощутимых преимуществ, поэтому его использование должно быть обосновано лишь недоступностью других методов.

Наконец, помимо стерильности и свойств материала, нельзя забывать о **регуляторных и экономических аспектах**. Гамма-стерилизация обычно проводится на специализированных предприятиях и может удорожать продукт; автоклав дешевле и доступнее, но не подходит для всех материалов. Этиленоксид эффективен и недорог в плане оборудования, однако требует строгого контроля остаточного газа и соблюдения техники безопасности (ЕО взрывоопасен, токсичен для персонала). Плазменные стерилизаторы – дорогостоящие аппараты, хотя их эксплуатация относительно проста и безопасна. Таким образом, выбор метода – комплексное решение: например, крупному производителю выгоднее гамма (большие объемы, гарантированная стерильность), а в условиях больницы с собственной ЦСО чаще прибегают к автоклаву или плазме.

Заключение

Стерилизация синтетических остеопластических материалов – необходимый этап, от которого во многом зависит успешность восстановления дефектов челюстных костей. Проведенный сравнительный анализ четырех методов (автоклав, гамма-облучение, этиленоксид, газовая плазма) показывает, что ни один метод не является идеальным во всех отношениях, но некоторые

ISSN 3060-4567

явно превосходят другие по сочетанию эффективности и безопасности. Автоклавирование и гамма-стерилизация зарекомендовали себя как надежные способы, позволяющие сохранить механическую прочность гидроксиапатита, β-TCP и биоактивных стекол, а также их способность к остеоинтеграции. Этиленоксидная стерилизация эффективна при низкой температуре, однако связана с риском остаточной токсичности: без полного удаления ЕО возможно повреждение тканей и ухудшение остеогенных свойств материала. Плазменная стерилизация перекисью водорода представляет современную альтернативу, практически не влияющую на материал и не оставляющую вредных остатков, хотя требует учета геометрии изделия и наличия соответствующего оборудования.

Для клинической и научной практики результаты обзора позволяют дать следующие рекомендации. При стерилизации **гидроксиапатита и β-TCP** предпочтительно использовать автоклав (если материал термостабилен) или гамма-облучение – эти методы обеспечивают стерильность без существенных изменений свойств. **Биоактивное стекло** также целесообразно стерилизовать автоклавированием (например, порошкообразные и гранулированные формы) либо гамма-лучами для изделий в герметичной упаковке. Применение **этиленоксида** оправдано только для материалов, которые не выдержат ни тепло, ни облучение (скажем, композиты с большим содержанием полимера), при этом необходим строгий контроль удаления газа. **Плазменная стерилизация** может быть методом выбора для чувствительных материалов и при наличии соответствующей техники – она обеспечивает высокую стерильность и сохраняет исходные свойства имплантатов.

Перспективы дальнейших исследований в этой области включают разработку новых комбинированных методов стерилизации (например, суперкритическим CO_2, ультрафиолетом и пр.) применительно к остеоматериалам, а также изучение долгосрочного влияния различных способов стерилизации на процессы костной регенерации in vivo. В частности, интерес представляет, влияет ли выбор метода стерилизации на скорость

ISSN 3060-4567

резорбции β-TCP или на качество образующейся костной ткани (через тонкие изменения поверхности имплантата). Также важным направлением является стандартизация требований к стерильности и биосовместимости: оптимальный метод должен обеспечивать не только отсутствие инфекций, но и сохранение регенераторного потенциала имплантата. С учетом растущего использования синтетических костных субститутов в челюстно-лицевой хирургии, результаты настоящего обзора могут помочь в выборе подходящего метода стерилизации, что повысит безопасность и эффективность лечения пациентов.

Список литературы

1. Morejón-Alonso L. et al. *Effect of sterilization on the properties of CDHA-OCP-β-TCP biomaterial*. **Materials Research**. 2007;10(1):37-42. DOI: 10.1590/S1516-14392007000100005

2. Tagliari I. et al. *Biocomponentes à base de hidroxiapatita: Influência da esterilização na resistência mecânica*. **Rev Bras Ortop (Sao Paulo)**. 2022;57(6):1051-1059 (статья на португальском, аннотация на англ.). DOI: 10.1055/s-0042-1744292

3. Zuleta F.A. et al. *Effect of various sterilization methods on the bioactivity of laser ablation pseudowollastonite coating*. **J. Biomed. Mater. Res. B**. 2010;94(2):399-405. DOI: 10.1002/jbm.b.31667

4. Arizono T. et al. *Ethylene oxide sterilization of bone grafts: Residual gas concentration and fibroblast toxicity*. **Acta Orthop Scand.** 1994;65(6):640-642. DOI: 10.3109/17453679408994621

5. De Aza P.N. et al. *Influence of sterilization techniques on the in vitro bioactivity of pseudowollastonite*. **J. Am. Ceram. Soc.** 2006;89(2):644-649. DOI: 10.1111/j.1551-2916.2006.01108.x

6. Baldin M. et al. *Effect of sterilization on the properties of a bioactive hybrid coating on Ti6Al4V*. **Advances in Materials Science and Engineering**. 2019;2019:ID 8185694. DOI: 10.1155/2019/8185694

7. Zhao Y. et al. *Effect of different sterilization methods on the properties of commercial biodegradable polyesters*. **J. Biomed. Mater. Res. B**. 2020;108(4):1313-1324. DOI: 10.1002/jbm.b.34482

8. Hench L.L. *Bioglass and novel bioactive glasses: Principles and applications*. **J. Am. Ceram. Soc.** 1991;74(7):1487-1510. DOI: 10.1111/j.1151-2916.1991.tb07132.x

9. Kudryk V.L. et al. *Toxic effect of ethylene-oxide-sterilized freeze-dried bone allograft on human gingival fibroblasts*. **J. Biomed. Mater. Res.** 1992;26(11):1477-1488. DOI: 10.1002/jbm.820261107

10. Yang J. et al. *Sterilization and disinfection methods for decellularized matrix materials: Review, consideration and proposal*. **Biomaterials Research**. 2021;25(1):20. DOI: 10.1186/s40824-021-00217-7