

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЗАДАЧАХ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

DOI: 10.25586/RNU.V9I87.20.05.P.040

УДК 539.1.047

В.В. Розанов, И.В. Матвейчук, А.П. Черняев

РОЛЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ ИНТЕГРАЦИИ В РАЗВИТИИ МЕТОДОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Представлены результаты обобщения многолетнего практического опыта и экспериментальные данные по созданию костных имплантатов для решения актуальных задач регенеративной медицины опорно-двигательного аппарата. Обсуждены преимущества авторских разработок инновационных методов физико-механического разделения (резки) кости, составляющих основу современных технологий и характеризующихся высокой производительностью для удовлетворения постоянно возрастающей потребности в костно-пластическом материале высокого качества. Изучена возможность использования альтернативных источников – ксеноматериала (кости быка, свиньи) ввиду дефицита донорского материала – костей человека – из-за существующих ограничений, препятствующих возможности их получения в достаточном количестве. Предложены и экспериментально апробированы технологии контролируемого получения костных имплантатов с различным композиционным составом с учетом их функционального назначения в соответствии с заданными требованиями, включая выполнение роли носителя лекарственных средств для адресной доставки их в зону оперативного вмешательства. Особое внимание уделено вопросу обеспечения высокого качества поверхности биоимплантатов (оптимальная степень ее шероховатости, морфофункциональные особенности, элементный состав), прямой связи этой характеристики с эффективностью применения костно-пластического материала в биоимплантологии. Акцентируется внимание на целесообразности использования в биоимплантологии современного высокотехнологичного метода объективной регистрации – элементного анализа для обеспечения высокого качества, безопасности имплантатов на основе биологических тканей, получения комплексной структурно-функциональной характеристики с учетом состава биологических тканей. Отмечена важность надежной стерилизации биоимплантатов, обеспечивающей безопасность реципиента, медицинского персонала клиник и банков тканей. Проведен анализ направлений дальнейшего развития методов стерилизации, перспективы использования технологий комбинированной стерилизации биоимплантатов, позволяющих достичь синергетического эффекта стерилизующего воздействия физико-химических факторов различной природы – озоновой обработки и ионизирующего излучения. Рассмотрены возможности использования установленных преимуществ указанных методик при одновременном снижении степени воздействия, побочных эффектов каждого из этих мощных стерилизующих факторов в отдельности. Показана роль междисциплинарной интеграции, объединения усилий представителей смежных областей науки в развитии методов пробоподготовки, стерилизации, объективной регистрации структурно-функционального состояния костных имплантатов для решения задач регенеративной медицины.

Ключевые слова: биоимплантология, регенерация, озоновая стерилизация, радиационная стерилизация, комбинированная стерилизация, междисциплинарная интеграция.

V.V. Rozanov, I.V. Matveychuk, A.P. Chernyaev

**THE ROLE OF INTERDISCIPLINARY INTEGRATION
IN THE DEVELOPMENT OF STERILIZATION METHODS FOR SOLVING
THE PROBLEMS OF REGENERATIVE MEDICINE**

The results of generalization of long-term practical experience and experimental data on the creation of bone implants for solving urgent problems of regenerative medicine of the musculoskeletal system are presented. The advantages of the author's development of innovative methods of physical and mechanical separation (cutting) of bone, which form the basis of modern technologies and are characterized by high productivity to meet the ever-increasing demand for high-quality bone-plastic material, are discussed. The possibility of using alternative sources – xenomaterial (bull and pig bones) due to the lack of donor material - human bones due to existing restrictions that prevent the possibility of obtaining them in sufficient quantities. Technologies for the controlled production of bone implants with various compositions are proposed and experimentally tested, taking into account their functional purpose in accordance with the specified requirements, including performing the role of a drug carrier for targeted delivery to the surgical intervention zone. Special attention is paid to ensure high quality surface bioimplantation (optimal degree of roughness, morphological features, elemental composition), the direct correlation of this characteristic with the efficacy of bone-plastic material in bioimplantology. Attention is focused on the feasibility of using a modern high - tech method of objective registration in bioimplantology-element analysis to ensure high quality and safety of implants based on biological tissues, to obtain a complex structural and functional characteristics taking into account the composition of biological tissues. The importance of reliable sterilization of bioimplants, which ensures the safety of the recipient, medical staff of clinics and tissue banks, is noted. The analysis of the directions of further development of sterilization methods, the prospects of using technologies for combined sterilization of bioimplants, which allow achieving a synergistic effect of the sterilizing effect of physical and chemical factors of various nature – ozone treatment and ionizing radiation. The possibilities of using the established advantages of these methods while simultaneously reducing the degree of exposure and side effects of each of these powerful sterilizing factors separately are considered. The role of interdisciplinary integration, bringing together people in related fields of science to develop methods of sample preparation, sterilization, objective registration of structural-functional state of bone implants for solving problems of regenerative medicine.

Keywords: bioimplantology, regeneration, ozone sterilization, radiation sterilization, combined sterilization, interdisciplinary integration.

Введение

Среди ряда актуальных проблем современной регенеративной медицины опорно-двигательного аппарата следует выделить одну из приоритетных – создание новых эффективных пластических материалов [3, 4, 19]. При этом возникает необходимость решения задач, связанных:

- с обеспечением потребности в костно-пластическом материале;
- разработкой имплантатов высокого качества.

Успех в решении первой задачи может быть обеспечен при использовании в процессе изготовления костных имплантатов современных подходов, основанных на применении высокотехнологичных методов заготовки, механической, химической и фармообработки костных фрагментов. Применение инновационных авторских разработок – методов физико-механического разделения (резки) кости, включая гидродинамическую инцизию [16], составляющих основу современных технологий и характеризующихся высокой производительностью, – позволяет обеспечить удовлетворение постоянно возрастающей потребности в костно-пластическом материале высокого качества.

Ввиду дефицита донорского материала – костей человека из-за существующих ограничений, препятствующих возможности их получения в достаточном количестве, – осуществляются поиски альтернативных источников. Проведенные исследования [8] позволили установить возможность использования ксеноматериала – костей быка, свиньи. Это подтверждается результатами сравнительного комплексного структурно-функционального анализа указанных костей с позиций биоматериаловедения, позволившего выработать рекомендации по использованию костных фрагментов для биоимплантологии с учетом установленного факта, что физико-механические характеристики являются интегральным выражением морфомеханического состояния костей, уровня их структурной организации, действующих функциональных нагрузок и состава костной ткани [8, 9].

Технологии получения костных имплантатов и обеспечение их качества

На основе положений концептуальной модели костной ткани [8], которая рассматривается как многокомпонентная гетерогенная анизотропная среда, имеющая объемно ориентированную систему внутрикостных пространств, предложены и экспериментально апробированы технологии контролируемого получения костных имплантатов с различным композиционным составом с учетом их функционального назначения в соответствии с заданными требованиями [5, 6], включая выполнение ими роли носителя лекарственных средств для адресной доставки в зону оперативного вмешательства.

Вопросам обеспечения высокого качества поверхности биоимплантатов (оптимальная степень ее шероховатости, морфофункциональные особенности, элементный состав), прямой связи этой характеристики с эффективностью применения костно-пластического материала в биоимплантологии уделяется в последнее десятилетие особое внимание [1, 2, 17]. При этом подчеркивается важная роль и целесообразность использования в биоимплантологии современного высокотехнологичного метода объективной регистрации – элементного анализа [16] для обеспечения высокого качества, безопасности имплантатов на основе биологических тканей, получения комплексной структурно-функциональной характеристики с учетом состава биологических тканей.

Важным показателем качества биоимплантатов является надежная стерилизация [16], обеспечивающая безопасность как реципиента, так и медицинского персонала клиник и банков тканей. Выбор метода стерилизации (химический, физический), стерилизующего фактора составляют основу стратегии получения эффективных

Розанов В.В. и др. Роль междисциплинарной интеграции в развитии методов...

имплантатов, в которых сохранены исходные остеоиндуктивные свойства. Применяемые в настоящее время технологии нуждаются в их совершенствовании, поиске инновационных подходов к повышению эффективности и безопасности процесса стерилизации [10, 11]. В этой связи заслуживает внимания метод, связанный с возможностью применения в биоимплантологии стерилизации с использованием озono-кислородной смеси [12]. Для экспериментальной апробации метода созданы специальные устройства [13], разработаны регламенты проведения работ. Выявленные преимущества рассматриваемого метода – эффективность, доступность, технологичность – делают его предметом выбора по сравнению с применяемыми на практике методами.

Проведенный анализ направлений дальнейшего развития методов стерилизации [14, 16] позволил определить перспективы использования существующих технологий и выделить в качестве приоритетных комбинированные технологии стерилизации биоимплантатов [7, 15, 16], которые предполагают двухэтапное воздействие. Такой подход позволяет достичь синергетического эффекта стерилизующего воздействия физико-химических факторов различной природы – ионизирующего излучения и озонной обработки. Оптимальные сочетания рассматриваемых стерилизующих факторов, регламентированные в разрабатываемых технологиях, предложенные способы снижения дозовой нагрузки в процессе радиационной стерилизации костных имплантатов [18] открывают возможности использования установленных преимуществ указанных методик при одновременном снижении степени воздействия, побочных эффектов каждого из этих мощных стерилизующих факторов в отдельности.

Важно отметить, что побочные действия стерилизующих факторов изучены в разной степени. Имеются сведения о дозозависимых эффектах радиационного воздействия в широком диапазоне значений дозы поглощения, вплоть до 125 кГр [20]. При этом реакция костной ткани на озонную обработку и возникающие при этом структурно-функциональные изменения биоимплантатов на сегодняшний день практически не изучены.

Вопросы интеграции при решении актуальных задач трансплантологии

Решение рассмотренных актуальных задач невозможно без междисциплинарной интеграции, объединения усилий представителей смежных областей наук – биофизики, биоэлементологии, морфологии, радиационной медицины и ряда других в развитии методов пробоподготовки, стерилизации, объективной регистрации структурно-функционального состояния, состава костных имплантатов для решения задач регенеративной медицины [4, 17]. Примером практической реализации этого условия и подтверждением плодотворного сотрудничества может служить деятельность совместной (ФГБНУ ВИЛАР – МГУ) научно-исследовательской лаборатории биомедицинских технологий, созданной в 2013 г. на базе Научно-исследовательского и учебно-методического центра биомедицинских технологий ФГБНУ ВИЛАР, при непосредственном участии ученых этого центра, специалистов физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, а также Физико-технического института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова [17].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что современные вызовы последних десятилетий отразились и на практической медицине. Их проявление выражается в недостаточном объеме эффективного пластического материала, инновационных технологий его получения для целей биоимплантологии. Поиск оптимальных решений, получение новых сведений в рамках рассматриваемой проблемы позволят внести достойный вклад в создание научно обоснованной базы для оценки реального состояния и обсуждения направлений дальнейшего инновационного развития междисциплинарных исследований, расширения представлений о влиянии на организм человека различных экзогенных факторов физико-химической природы, включая электромагнитные поля различных частотных диапазонов и интенсивностей.

Публикуется с разрешения «Журнала радиоэлектроники»

Библиографические ссылки

1. Оптимизация качества поверхностного слоя костных имплантатов с целью повышения их регенеративного потенциала / В.В. Краснов, И.В. Матвейчук, В.В. Розанов и др. // Гены и клетки. 2019. Т. 14. (Прил.) С. 125.
2. Кури Ф., Ханзер Т., Кури Ч. Регенеративные методы в имплантологии. СПб. : Азбука, 2013. 514 с.
3. Костнопластические остеоиндуктивные материалы в травматологии и ортопедии / М.В. Лекишвили, Е.Д. Склянчук, В.С. Акатов и др. // Гений ортопед. 2015. № 4. С. 61–67.
4. Кооперация научных центров с целью разработки новых костнопластических материалов для травматологии и ортопедии / М.В. Лекишвили, Е.Д. Склянчук, В.С. Акатов и др. // Технологии живых систем. 2015. Т. 12, № 4. С. 52–54.
5. Патент РФ № 2019129364. Способ получения биоимплантата на основе стерильного деорганифицированного костного матрикса / Ю.Ю. Литвинов, В.А. Быков, Н.И. Сидельников и др. 2019.
6. Патент РФ № 2679121. Способ получения биоимплантата на основе стерильного деминерализованного костного матрикса / Ю.Ю. Литвинов, В.А. Быков, Н.И. Сидельников и др. 2019.
7. Патент РФ № 2630464. Комбинированный способ стерилизации костных имплантатов / И.В. Матвейчук, В.В. Розанов, И.К. Гордонова и др. 2017.
8. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Денисов-Никольский Ю.И. Сравнительная структурно-функциональная характеристика костных алло- и ксеноимплантатов // Технологии живых систем. 2013. Т. 10, № 8. С. 25–30.
9. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Литвинов Ю.Ю. Изучение биофизических свойств костной ткани для медико-биологических приложений // Альманах клин. мед. 2016. Т. 44, № 2. С. 25–35.
10. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Пантелеев В.И. Инновационные подходы к совершенствованию процесса стерилизации для решения задач биоимплантологии // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. № 11. С. 92–98.

Розанов В.В. и др. Роль междисциплинарной интеграции в развитии методов...

11. Возможности и перспективы совершенствования комбинированных методик стерилизации биоимплантатов / Н.А. Николаева, В.В. Розанов, И.В. Матвейчук и др. // *Гены и клетки*. 2019. Т. 14. (Прил.) С. 167.
12. Медицинские озоновые технологии. Новые задачи, возможности, оборудование / В.И. Пантелеев, В.В. Розанов, И.В. Матвейчук и др. // *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2013. № 2. С. 3–11.
13. Патент РФ № 180532. Установка для стерилизации биоматериалов / И.В. Пантелеев, В.В. Розанов, И.В. Матвейчук и др. 2018.
14. *Розанов В.В., Матвейчук И.В.* Современное состояние и перспективные инновационные направления развития способов стерилизации биоимплантатов // *Альманах клин. мед.* 2019. Т. 47, № 7. С. 634–648.
15. Комбинированные воздействия на биообъекты для повышения эффективности радиационной обработки / В.В. Розанов, И.В. Матвейчук, А.П. Черняев и др. // *Медицинская физика*. 2019. № 1. С. 52–53.
16. Современное состояние и направления дальнейшего развития высокотехнологичных методов радиационной стерилизации / В.В. Розанов, И.В. Матвейчук, А.П. Черняев и др. // *Известия Российской академии наук. Серия физическая*. 2020. Т. 84, № 4. С. 521–524.
17. Исследование структурно-функциональных характеристик поверхности костных имплантатов при комбинированной стерилизации / В.В. Розанов, И.В. Матвейчук, А.П. Черняев и др. // *Известия Российской академии наук. Серия физическая*. 2020. Т. 84, № 11. С. 1587–1592.
18. Способ снижения дозовой нагрузки в процессе радиационной стерилизации костных имплантатов / В.В. Розанов, А.А. Николаева, И.В. Матвейчук и др. // *Ученые записки физического факультета Московского университета*. 2019. № 2. С. 1920303-(1-5).
19. *Bokov A.E., Mlyavkyh S.G., Shirokova N.Y.* Current trends in the development of materials for bone grafting and spinal fusion (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*, 2018, vol. 10, no. 4, pp. 203–219.
20. *Rahman N., Khan R., Hussain T.* Investigation of the mechanism of gamma irradiation effect on bovine bone. *Cell and Tissue Banking*, 2020, vol. 21, is. 2, pp. 249–256.

References

1. *Krasnov V.V., Matvejchuk I.V., Rozanov V.V.* [Optimization of the quality of the surface layer of bone implants in order to increase their regenerative potential]. *Geny i kletki*, 2019, vol. 14, pp. 125 (in Russ.).
2. *Kuri F., Hanzer T., Kuri Ch.* Regenerativnye metody v implantologii [Regenerative methods in implantology]. St. Petersburg, Azbuka Publ., 2013, 514 p. (in Russ.).
3. *Lekishvili M.V., Sklyanchuk E.D., Akatov V.S.* [Osteoplastic osteoinductive materials in traumatology and orthopedics]. *Genij ortoped*, 2015, no. 4, pp. 61–67 (in Russ.).
4. *Lekishvili M.V., Sklyanchuk E.D., Akatov V.S.* [Cooperation of scientific centers in order to develop new bone-grafting materials for traumatology and orthopedics]. *Tekhnologii zhivyh sistem*, 2015, vol. 12, no. 4, pp. 52–54 (in Russ.).

5. *Litvinov Yu.Yu., Bykov V.A., Sidel'nikov N.I.* [Method for obtaining bioimplant based on sterile demineralized bone matrix]. Patent RF № 2019129364. 2019.
6. *Litvinov Yu.Yu., Bykov V.A., Sidel'nikov N.I.* [Method for obtaining bioimplant based on sterile demineralized bone matrix]. Patent RF № 2679121. 2019.
7. *Matvejchuk I.V., Rozanov V.V., Gordonova I.K.* [Combined method of sterilizing bone implants]. Patent RF № 2630464. 2017.
8. *Matvejchuk I.V., Rozanov V.V., Denisov-Nikol'skij Yu.I.* [Comparative structural and functional characteristics of bone allo- and xenoimplants]. *Tekhnologii zhivyh sistem*, 2013, vol. 10, no. 8, pp. 25–30 (in Russ.).
9. *Matvejchuk I.V., Rozanov V.V., Litvinov Yu.Yu.* [Study of the biophysical properties of bone tissue for biomedical applications]. *Al'manah klin. med.*, 2016, vol. 44, no. 2, pp. 25–35 (in Russ.).
10. *Matvejchuk I.V., Rozanov V.V., Pantelev V.I.* [Innovative approaches to improving the sterilization process for solving the problems of bioimplantology]. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*, 2013, no. 11, S. 92–98 (in Russ.).
11. *Nikolaeva N.A., Rozanov V.V., Matvejchuk I.V.* [Opportunities and Prospects for Improving Combined Techniques for Sterilizing Bioimplants]. *Geny i kletki*, 2019, vol. 14, pp. 167 (in Russ.).
12. *Pantelev V.I., Rozanov V.V., Matvejchuk I.V.* [Medical ozone technologies. New tasks, opportunities, equipment]. *Biomedicinskaya radioelektronika*, 2013, no. 2, pp. 3–11 (in Russ.).
13. *Pantelev V.I., Rozanov V.V., Matvejchuk I.V.* [Installation for sterilization of biomaterials]. Patent RF № 180532. 2018.
14. *Rozanov V.V., Matvejchuk I.V.* [Current state and promising innovative directions for the development of methods for sterilizing bioimplants]. *Al'manah klin. Med*, 2019, vol. 47, no. 7, pp. 634–648 (in Russ.).
15. *Rozanov V.V., Matvejchuk I.V., Chernyaev A.P.* [Combined effects on biological objects to increase the efficiency of radiation treatment]. *Medicinskaya fizika*, 2019, no. 1, pp. 52–53 (in Russ.).
16. *Rozanov V.V., Matvejchuk I.V., Chernyaev A.P.* [Current state and directions for further development of high-tech methods of radiation sterilization]. *Izvestiya Rossijskoj akademii nauk. Seriya fizicheskaya*, 2020, vol. 84, no. 4, pp. 521–524 (in Russ.).
17. *Rozanov V.V., Matvejchuk I.V., Chernyaev A.P.* [Study of the structural and functional characteristics of the surface of bone implants during combined sterilization]. *Izvestiya Rossijskoj akademii nauk. Seriya fizicheskaya*, 2020, vol. 84, no. 11, pp. 1587–1592 (in Russ.).
18. *Rozanov V.V., Nikolaeva A.A., Matvejchuk I.V.* [Method of dose reduction in the process of radiation sterilization of bone implants]. *Uchenye zapiski fizicheskogo fakul'teta Moskovskogo universiteta*, 2019, no. 2, pp. 1920303-(1-5) (in Russ.).
19. *Bokov A.E., Mlyavykh S.G., Shirokova N.Y.* Current trends in the development of materials for bone grafting and spinal fusion (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*, 2018, vol. 10, no. 4, pp. 203–219.
20. *Rahman N., Khan R., Hussain T.* Investigation of the mechanism of gamma irradiation effect on bovine bone. *Cell and Tissue Banking*, 2020, vol. 21, is. 2, pp. 249–256.