

«Stomatologiya» - научно-практический журнал. Основан в 1998 году.
Зарегистрирован повторно Агентством печати и информации Республики Узбекистан 15 августа 2007 г.
Свидетельство № 0289.

STOMATOLOGIYA **№2, 2025 (99)**

ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ЖУРНАЛ

Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссияси (ОАК) қарорига асосан «Stomatologiya» журнали Фан доктори илмий даражасига талабгорларнинг диссертация ишлари илмий натижалари юзасидан илмий мақолалар эълон қилиниши лозим бўлган республика илмий журналлари рўйхатига киритилган (ОАК Раёсатининг 2013 йил 30 декабрдаги 201/3-сон қарори билан тасдиқланган)

ТАҲРИРИЯТ МАНЗИЛГОҲИ:

100048, Ўзбекистон Республикаси,
Тошкент ш., Махтумқули кўчаси, 103
тел.: +99871-236-26-75;
факс: +99871-230-47-58
Интернетдаги манзилгоҳи:
stomjurnal.tibbiyot.com.

Компьютерда терувчи: Е.Алексеев
Дизайнер ва саҳифаловчи: Г.Назирова
Мухаррир О.А.Козлова
Баҳоси келишилган нархда.

Рекламани чоп қилиш ҳақ тўлаш йўли билан амалга оширилади.

Реклама матнининг тўғрилиги бўйича жавобгарлик реклама берувчи зиммасидадир.

Қўлёзмалар, суратлар ва расмлар тақриз қилинмайди ҳамда эгасига қайтарилмайди.

Келтирувчи фактларнинг тўғрилиги, рақамли материалларнинг аниқлиги, препаратларнинг номлари, атамалар, илмий-адабий манбалар, исм ва фамилияларнинг тўғрилиги учун жавобгарлик муаллифларнинг ҳамда таҳририят ҳайъатининг зиммасидадир.

Бош муҳаррир: т.ф.д., проф. Нигматов Р.Н.
Бош муҳаррир муовини:
т.ф.д., проф. Жуматов У.Ж.
Масъул котиб: т.ф.н., доц. Рахматуллаева Д.У.

ТАҲРИРИЯТ ҲАЙЪАТИ

Ando Masatoshi – АҚШ
Baek il Kim – Жанубий Корея
Daisuke Inaba – Япония
Elbert de Josselin de long – Голландия
Jin Young Choi – Жанубий Корея
Peter Botenberg – Бельгия
Абдуллаев Ш.Ю., т.ф.д., проф.
Азимов М.И., т.ф.д., проф.
Акбаров А.Н., т.ф.д., проф.
Алиева Р.К. (Озарбайжон), т.ф.д., проф.
Амануллаев Р.А., т.ф.д., проф.
Бекжанова О.Е., т.ф.д., проф.
Боймуродов Ш.А. (Тошкент), т.ф.д., проф.
Ғаффоров С.А., т.ф.д., проф.
Даминова Ш.Б., т.ф.д., проф.
Ирсалиев Х.И., т.ф.д., проф.
Колбаев А.А. (Қирғизистон), т.ф.д., проф.
Комилов Х.П., т.ф.д., проф.
Маргвелашвили В.В. (Грузия) т.ф.д., проф.
Нигматова И.М., т.ф.н., доцент
Ризаев Ж.О., т.ф.д., проф.
Рузудинов С.Р. (Қозоғистон), т.ф.д., проф.
Тоиров У.Т. (Тожикистон), т.ф.д., проф.
Хабиров Н.Л., т.ф.д., проф.
Хасанов А.И., т.ф.д., доц.
Юлдошев И.М. (Қирғизистон), т.ф.д., проф.

ТАҲРИРИЯТ КЕНГАШИ

Абдукодиров А.А. (Тошкент), т.ф.д., проф.
Ғуломов С.С. (Тошкент), т.ф.д., проф.
Исмоилов М.М. (Фарғона)
Кисельникова Л.П. (Россия), т.ф.д., проф.
Тулаганов Б.О. (Тошкент вилояти)
Усмонов Ф.К. (Тошкент), т.ф.н., доц.
Узакбергганова У.А. (Нукус)
Хасанова Л.Э. (Тошкент), т.ф.д.
Худанов Б.О. (Тошкент), т.ф.д.
Шукурова У.А. (Тошкент), т.ф.д.
Юлдошев А.А. (Тошкент), т.ф.д.

Раззоков Шухра Маратович Болаларда ўрта кариесни даволашда чархлаш жараёнида тиш эмалининг минерал алмашинувига таъсири баҳолаш 77

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Абилов П.М., Махкамova Ф.Т. Саногенетическое обоснование применения G. Lucidum и Алхадая на течение коронавирусной инфекции in vitro 79

Акбаров А.Н., Хабилов Б.Н., Нигматова Н.Р. Способы стерилизации синтетических остеопластических материалов используемых в стоматологии..... 85

Абилов П.М., Махкамova Ф.Т. Влияние свободнорадикального окисления на течение и прогноз коронавирусной инфекции (COVID-19): обзор литературы 94

ПРОБЛЕМЫ СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

Abduholikova G.A., Sharipova A.U. Ultratovush dezintegratori yordamida tonzillektomiya amaliyoti 100

Тухтаров Б.Э., Валиева М.У. Функционал овқатланиш маҳсулотларини озуқавий ва биологик қиймати 104

Razzokov Shukhra Maratovich Evaluation of the effect of the sharpening process on the mineral exchange of tooth enamel in the treatment of secondary caries in children 77

REVIEWS

Abilov P.M., Makhkamova F.T. Sanogenetic substantiation of the use of G. Lucidum and Alkhaday on the course of coronavirus infection in vitro 9

Akbarov A.N., Khabilov B.N., Nigmatova N.R. Methods of sterilization of synthetic osteoplastic materials used in dentistry..... 85

Abilov P.M., Makhkamova F.T. The effect of free radical oxidation on the course and prognosis of coronavirus infection (COVID-19): a literature review..... 94

THE PROBLEMS OF RELATED SPECIALTIES

Abduholikova G.A., Sharipova A.U. Tonsillectomy practice using an ultrasound disintegrator 100

Tukhtarov B.E., Valieva M.U. Nutritional and biological value of functional food products..... 104

ta'sirini ikki marta ko'r, randomizatsiyalangan, platsebo-nazorat ostida o'rganish. **Material va usullar:** COVID-19 sabab bo'lgan koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan 60 nafar bemorni davolash natijalari tahlil qilindi: 1-guruh – 15 ta koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan, PCR testi musbat tasdiqlangan, tana vazni 300 mg dozada ivermektin bilan davolangan, guruh. Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan 2-15 bemor 500 mg dozada bayalin bilan davolangan, 3-15 guruh. tana vazniga 25 mg/kg molnupiravir bilan davolangan koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlar, 4-guruh – 15-guruhda koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlar G.Lyusidum va qora zira asosidagi yangi preparat bilan davolandi. **Natijalar:** COVID-19 keltirib chiqaradigan koronavirus infeksiyasini davolashning an'anaviy usullaridan farqli o'laroq, sinov preparatini qo'llash natijasida kasallikning kechishi, prognozi va natijasi sezilarli darajada yaxshilandi. **Xulosa:** Ganoderma Lucidum va Alxadaya asosidagi yangi preparatni COVID-19 keltirib chiqaradigan koronavirus infeksiyasini davolashda qo'llash oqlanadi, chunki aminokislotalar majmuasi tufayli angiotensin II ning ortiqcha to'planishi yo'q, bu biokimyoviy va gistologik parametrlarni normallashtirish.

Kalit so'zlar: koronavirus, COVID-19, G. Lucidum, Alhadaya, kasallik prognozi, natija.

Objective: To conduct a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effect of a

new drug based on G. Lucidum and Alkhadai on the course and prognosis of coronavirus infection caused by COVID-19. **Material and methods:** The results of treatment of 60 patients with coronavirus infection caused by COVID-19 were analyzed: group 1 - 15 patients with coronavirus infection with a confirmed positive PCR test, treated with ivermectin at a dosage of 300 mg of body weight, group 2 - 15 patients with coronavirus infection, treated with baicalin at a dosage of 500 mg, group 3 - 15 patients with coronavirus infection, treated with molnupiravir 25 mg/kg of body weight, group 4 - 15 patients with coronavirus infection, treated with a new drug based on G. lucidum and black cumin. **Results:** A significant improvement in the course of the disease, prognosis and outcome was noted after the use of the test drug in contrast to traditional methods of treating coronavirus infection caused by COVID-19. **Conclusions:** The use of a new drug based on Ganoderma Lucidum and Alkhadaya in the treatment of coronavirus infection caused by COVID-19 is justified, since due to the amino acid complex, there is no excessive accumulation of angiotensin II, which leads to the normalization of biochemical and histological parameters.

Key words: coronavirus, COVID-19, G. Lucidum, Alkhadaya, disease prognosis, outcome.

СПОСОБЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В СТОМАТОЛОГИИ



Акбаров А.Н., Хабилов Б.Н., Нигматова Н.Р.

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, гидроксипатит (НА), β -трикальцийфосфат (β -ТСР) и биоактивное стекло – в качестве альтернативы аутогенному или аллогенному кост-

ному 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 -ТСР 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), гамма-облучение, этиленоксидная газовая стерилизация и низкотемпературная плазменная стерилизация – с точки зрения их влияния на синтетические костнозамещающие материалы (НА, β -ТСР, 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 (НА).* Гидроксиапатит – керамический фосфат кальция с формулой $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, являющийся основным минералом костей и зубов. Синтетический НА 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 НА медленно резорбируется *in vivo*, поэтому для ускорения ремоделирования часто используют его в смеси с более растворимыми фазами.

- *β -трикальцийфосфат (β -ТСР).* β -ТСР – это аллотропная форма трикальцийфосфата $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, 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 НА, β -ТСР часто применяется для заполнения дефектов, где требуется последующая замена имплантата собственной костью. Может использоваться как отдельно, так и в виде бифазных композитов НА/ β -ТСР, сочетающих прочность НА и резорбируемость β -ТСР.

- *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 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 остеопластиче-

ских материалов (НА, β -ТСР, стекло) 121 °С, 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 НА). 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 (^{60}Co) 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 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: радиоллиз воды способен образовывать перекиси и свободные радикалы, что для полимерно-керамических композитов приводит к деградации полимерной матрицы или ее сшивке. В чистых керамиках (НА, β -ТСР, 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 (ЕО). Стерилизация окисью этилена проводится при пониженной температуре (~30–55 °С) в газовой среде этиленоксида, обычно при влажности 30–60% и сниженном давлении, с экспозицией газа 2–3 часа и последующей аэрацией. ЕО – 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 ЕО не вызывает заметных фазовых превращений, в отличие от термообработки: в эксперименте с многофазным цементом (содержащим ОСР, кальций-дефицитный НА и β -ТСР) обнаружено, что этиленоксид приводит к наименьшей степени разложения метастабильной фазы ОСР по сравнению с автоклавом и сухожаровым шкафом. Однако серьезный недостаток ЕО – его остаточная токсичность. Этиленоксид и побочные продукты (например, этиленгликоль, этилхлоргидрин) способны адсорбироваться материалом и оставаться в порах. Необходима длительная дегазация (проветривание при 37 °С до нескольких дней) для удаления остатков. В противном случае их присутствие может негативно сказаться на биосовместимости имплантата.

Плазменная стерилизация. Низкотемпературная плазма (чаще всего на основе паров перекиси водорода, H_2O_2) – современный метод стерилизации при температуре ~40–55 °С. 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: стерили-

зуются только поверхности, непосредственно облучаемые плазмой, поэтому для материалов с глубокой пористостью или упакованных в массивные контейнеры эффективность может снижаться.

Влияние на механическую прочность и структуру материалов

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 -ТСР в монолитной керамической форме достаточно термо- и радиостойчивы, тогда как композитные материалы (с полимерными связками или биологическими компонентами) более уязвимы.

Автоклавирование: Для чистых фосфатных керамик (НА, β -ТСР) 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/ОСР/ β -ТСР после автоклава снизилась более чем на 20% от исходной, в то время как после стерилизации ЕО 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 НА и β -ТСР автоклав признан безопасным: он не приводит к существенной деформации или растрескиванию керамики [3,5,8].

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 НА или β -ТСР. Экспериментально показано, что прочность на сжатие образцов НА-композита после гамма-стерилизации составляет ~ 9.65 МПа против 10.25 МПа у нестерилизованного контроля (разница статистически незначима). Прочность 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 -ТСР 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/НА 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 [2,4,7].

Этиленоксид (ЕО): Газовая стерилизация, хоть и не влияет термически, может существенно ослаблять механические свойства

некоторых остеоматериалов – главным образом композитных. В цитированном выше исследовании с НА-хитозановым композитом обработка ЕО привела к катастрофическому падению прочности на сжатие до ~ 3.67 МПа (против 10.25 МПа в контроле, снижение на $\sim 64\%$). Это самое значительное снижение среди испытанных методов (см. Рис. 1), обусловившее статистически значимое различие прочности ЕО-группы от гамма и автоклава ($p < 0.001$).

. Вероятная причина – химическое воздействие ЕО на органический компонент (хитозан) композита: возможно, газ вызывал деструкцию или размягчение полимерной фазы, что ослабило структуру. Также ЕО-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 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 связей 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 [1,7,9].

Плазменная стерилизация: Данный метод, будучи малотермическим, как правило, минимально влияет на прочностные характеристики остеоматериалов. Прямых данных о влиянии газовой плазмы на прочность НА или β -ТСР немного, однако известно, что плазма перекиси водорода не вызывает потери массы или целостности хрупких пористых материалов. В одном исследовании псевдо-волластонитовой (CaSiO_3) керамики, близкой по свойствам к биоактивному стеклу, не об-

наружено 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 [3,6,10].

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 НА, β -ТСР 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 остеointеграции [4,6,9].

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 гидроксидов на поверхности. Увлажненная гидроксиапатитовая поверхность, вероятно, становится более гидрофильной и облегчает адсорбцию белков крови при имплантации, что может положительно влиять на последующую остеointеграцию. В экспериментах на культурах остеобластов не выявлено ухудшения прикрепления или пролиферации клеток на автоклавированных образцах НА и β -ТСР по сравнению с нестерильными контролями. Также автоклавирование не подавляет способность биоактивного стекла формировать апатитную пленку *in vitro*: сообщается, что после 30-дневной выдержки в 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 [2,6,10].

Гамма-стерилизация: Облучение не вносит на поверхность никаких новых веществ, но может приводить к появлению радиационных дефектов. Например, сообщалось об

изменении цвета биостекла 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 остеointеграции; 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 повышенной остеостимуляцией. Что касается фосфатных материалов, чистый НА и β -ТСР не содержат органических факторов роста, так что говорить об их истинной остеиндуктивности не приходится. Однако известен феномен остеиндукции некоторых пористых фосфатных керамик (особенно β -ТСР) 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 НА и β -ТСР после стандартной дозы облучения [1,4,6,9].

Этиленоксид: С точки зрения начальной биосовместимости этот метод наиболее проблематичен. Хотя сам процесс ЕО 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 ЕО-стерилизации угнетают рост фибробластов даже при очень низких остаточных концентрациях газа. Культуральная среда, контактировавшая с образцами, стерилизованными ЕО, вызывала снижение пролиферации клеток по сравнению с образцами после гамма-стерилизации. Да и спустя 30 лет эта проблема актуальна: для обеспечения биосовместимости после ЕО требуется тщательная аэрация имплантатов. Если же материал внедрить, содержащим следы ЕО, возможно развитие асептического воспаления, замедление остеогенеза или даже некротические изменения в окружающих мягких тканях. Кроме того, есть данные, что ЕО-стерилизация может препятствовать поверхности проявлять биоактивность. Lopez-Prats et al. (2006) обнаружили, что образцы псевдоволластонита после стерилизации ЕО формировали в SBF значительно более тонкий и неравномерный апатитный слой (почти в 2 раза тоньше), чем образцы, стерилизованные паром, гамма или плазмой. Авторы связали это с возможной адсорбцией остаточных углеродсодержащих соединений на поверхности, которые мешают нуклеации апатита. Таким образом, ЕО может снижать osteoconductivity на ранних этапах – как *in vitro*, так и *in vivo*. Положительной стороной ЕО 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 ЕО-стерилизованного β -ТСР не отмечено различий в степени костного замещения спустя несколько месяцев по сравнению с гамма-стерилизованным материалом, при условии что ЕО полностью удален. Но исходная цитотоксичность ЕО настолько велика, что большинство регуляторных документов требуют проверки на остаточный ЕО и не допускают содержание > 10 мкг ЕО 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 остеогенных клеток. Некоторые исследования с использованием плазменной обработки (не столько с целью стерилизации, сколько модификации) показывают, что плазма улучшает пролиферацию остеобластов на НА и β -ТСР за счет повышения энергии поверхности. В контексте стерилизации: например, Zhang et al. (2019) для децелюляризованных костных матриц отмечали, что 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 НА, β -ТСР и биостекол полностью сохраняется: остеобласты и мезенхимальные клетки демонстрируют на них такой же уровень прикрепления и дифференцировки, как на нестерильных образцах. Остеоинтеграция *in vivo* также не нарушается – плазменные стерилизованные биостеклянные имплантаты

показывают плотное связывание с костью без признаков воспалительной реакции [3,7,9].

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 (влажность, 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.

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

Таблица 1

Метод стерилизации	Условия (типичный режим)	Влияние на материал	Риски и остатки
Автоклав (пар)	121 °C, 15–20 мин, влажность 100%	Минимальные химические изменения для чистых НА/β-ТСР; возможен гидролиз нестабильных фаз (ОСР → НА). В композитах – термическое/влажностное воздействие на полимеры (усадка, деградация).	Не оставляет токсинов. Остатки воды безвредны. Безопасен при условии сохранения структуры материала.
Гамма-облучение	⁶⁰ Co, доза ~25 кГр (комнат. Т)	Не изменяет кристаллическую решетку НА/β-ТСР; может вызывать радиолит 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 (ЕО)	ЕО газ 30–55 °C, 2–3 ч + аэрация	Фазы материала сохраняются (никаких фазовых превращений в НА/β-ТСР). В органических компонентах возможна химическая деградация. Может оставлять на поверхности адсорбированные молекулы, мешающие апатитообразованию.	Остаточный ЕО и побочные вещества высокотоксичны. Требуется длительная дегазация; при недостаточном удалении – риск цитотоксичности, воспаления.
Плазма H₂O₂	~50 °C, 30–60 мин, 40–60% H ₂ O ₂ плазма	Не вызывает заметных изменений ни в керамике, ни в полимерах (кратковременное мягкое воздействие). Может повышать гидрофильность поверхности. Структурные и фазовые характеристики сохраняются.	Химических остатков нет (H ₂ O ₂ → H ₂ O + O ₂). Безопасен; требуется обеспечить доступ плазмы ко всем поверхностям (ограничения по проникаемости).

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 [1,6,8,9].

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 явно превосходят другие по сочетанию эффективности и безопасности. Автоклавируемые и гамма-стерилизация зарекомендовали себя как надежные способы, позволяющие сохранить механическую прочность гидроксиапатита, β -ТСР 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.

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 резорбции β -ТСР 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.

УДК: 616.9+578.834]:616-092.6

ВЛИЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)



Абилов П.М.¹, Махкамова Ф.Т.²

¹Ташкентская медицинская академия, ²Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

Все больше научных данных подтверждают, что сочетание избыточного производства ROS, окислительного стресса (ОС) и гипервоспаления во время SARS-CoV-2 может вызвать повреждение эндотелиального слоя, что в конечном итоге приводит к эндотелиальной дисфункции [13]. Эндотелиальная дисфункция, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, может способствовать хроническому воспалению, тромбозу, атеросклерозу и повреждению легких. Различные клинические, лабораторные и иммуногистохимические исследования показывают, что COVID-19 вызывает не только вирусную пневмонию. В результате летального воспалительного цитокинового шторма COVID-19 наблюдаются апоптоз, воспаление и эндотелиальная дисфункция. Считается, что они являются результатом митохондриальной дисрегуляции и нарушения окислительно-восстановительной сигнализации. Генерация большого количества митохондриальных активных форм кислорода (mtROS) и их избыток вызывают ОС, что может способствовать воспалению и вызывать хроническую эндотелиальную дисфункцию [2].

Эндотелиальная дисфункция увеличивает свертываемость крови и образование микротромбов, способствуя тяжелым осложнениям COVID-19. SARS-CoV-2 вызывает протромботическое состояние, проявляющееся в основном микротромботическими событиями, известными как иммунотромбоз. Оно включает в себя взаимодействие иммунной и коагуляционной систем и направлено на то, чтобы изначально организовать проникновение вируса и заблокировать его [20]. В повреждении эндотелия участвуют различные пути, включая перепроизводство провоспалительных цитокинов, гипоксию и экзоцитоз, что приводит к инициированию микро- и макрососудистого тромбоза. Выделение тромбомодулина с поверхности эндотелиальных клеток дополнительно способствует прокоагулянтной и провоспалительной локальной среде, влияя на легочную микроциркуляцию [21].

Повреждение эпителиальной выстилки дыхательных путей за счет высвобождения цитокинов и хемокинов из иммунных клеток является отличительной чертой COVID-19. Основные механизмы повреждения эндо-