

Модельные подходы к верификации параметров процесса радиационной стерилизации костных имплантатов

А.О. Хуцистова^{1,*}, В.В. Розанов^{1,2,†}, И.В. Матвейчук^{2,†}, А.П. Черняев^{1,3,†}

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет
кафедра физики ускорителей и радиационной медицины
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.2

²Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений
Россия, 123056, Москва, ул. Красина, д.2

Научно-исследовательский институт ядерной физики имени Д.В. Скобельцына
Россия, 119991, Москва; Ленинские горы, д.1, стр.2

(Поступила в редакцию 20.05.2022; подписана в печать 20.06.2022)

С использованием программного пакета GEANT4 осуществлено моделирование процесса радиационной стерилизации костных образцов для двух наиболее распространенных источников — потока гамма-квантов и ускоренных электронов. Показано, что при стерилизации гамма-квантами даже при малой исходной энергии потока (0.5 МэВ) имеет место высокая степень равномерности распределения величины поглощенной дозы, а как следствие — равномерность получаемого стерилизующего воздействия. При такой же энергии пучка ускоренных электронов основная часть поглощенной дозы приходится на поверхностную область. Увеличение энергии пучка электронов до 3 МэВ позволяет получить более равномерное распределение величины поглощенной дозы по объему костного фрагмента, а применение двустороннего облучения обеспечивает эффективное стерилизующее воздействие даже на центральную область имплантата. Полученные результаты позволили выявить некоторые закономерности формирования картины распределения величины поглощенной дозы в зависимости от параметров электронного пучка, условий и геометрии процесса облучения и выработать на этой основе практические рекомендации по оптимизации режимов радиационной обработки костного имплантата с использованием быстрых электронов. Это позволит обеспечить равномерную обработку костных фрагментов с размерами, характерными для применения в костной пластике.

PACS: 87.53.-j

УДК: 57.089:539.1.03

Ключевые слова: радиационная стерилизация, костные имплантаты, моделирование, программный пакет GEANT4, пространственное распределение поглощенной дозы, гамма-кванты, пучки быстрых электронов.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из этапов изготовления биоимплантатов является их надежная стерилизация. Востребованность такого пластического материала исчисляется миллионами единиц в год и постоянно возрастает. Патологии, заболевания, ранения, бытовые и производственные травмы, различные функциональные повреждения костно-суставного аппарата не только приносят страдания и ограничивают физические возможности человека, но и являются серьезным социально-экономическим фактором, приводящим к значительным негативным последствиям и финансовым потерям, связанным с временной или постоянной потерей работоспособности, инвалидизацией и даже высокой смертностью пациентов. Так, например, по последним данным ВОЗ количество переломов превышает 8.9 млн в год (или один перелом каждые 3 с), каждую минуту происходит 7 переломов позвонков, а каждые пять минут — перелом шейки бедренной кости, показатели смертности от которого могут быть выше, чем при инсульте. Оперативное лечение нарушений целостно-

сти костей зачастую требует использования соответствующего пластического материала для осуществления эффективных восстановительных процедур [1–3].

Качество используемого пластического материала в значительной степени определяется его стерильностью. Существует несколько технологий стерилизации костных материалов, используемых в практических приложениях в тканевых банках [4]. На современном рынке стерилизации около половины в стоимостном выражении занимает технология, использующая газообразный оксид этилена [5]. Эта технология применяется много лет. Несмотря на высокую токсичность реагента, целый ряд технологических сложностей при его практическом использовании, до сих пор он очень популярен в тканевых банках. Однако, выраженной тенденцией является все более широкое использование радиационных технологий, по распространенности приближающихся к оксиду этилена. Важным преимуществом радиационной стерилизации является проникающая способность, обеспечивающая возможность объемного воздействия. Учитывая сложную архитектуру костной ткани, главной особенностью которой является наличие в объеме костной ткани развитой системы внутрикостных пространств различных размеров [1, 6], эта особенность радиационных технологий является существенной. Однако, ради-

* khucistova.ao17@physics.msu.ru

†

ационное воздействие, используемое при стерилизационных процедурах (гамма-кванты, пучки ускоренных электронов, рентгеновское излучение), характеризуется различной проникающей способностью [7]. Кроме того, одной из дефинитивных характеристик технологического процесса радиационной стерилизации является степень равномерности распределения поглощенной дозы в обрабатываемом объеме костного фрагмента. Причем непосредственная инструментальная регистрация этой характеристики процесса весьма затруднительна и более того, — невозможна при обработке каждого конкретного образца. В таких условиях особое значение приобретает использование моделирования процессов, протекающих при радиационном воздействии на костную ткань, получение на этой основе информации о пространственном распределении поглощенной дозы, а также об основных параметрах, определяющих вид и особенности такого распределения.

В этой связи следует отметить, что использование модельных подходов при исследовании тех или иных процессов, их характеристик и закономерностей, в том числе и для такого объекта, как костная ткань — сложного, многокомпонентного по составу, свойствам, функциям и проч., является ценным при решении многих конкретных технологических задач [8].

Целью настоящей работы является расчет и анализ распределения поглощенной дозы в материальном объекте со свойствами костной ткани при рассмотрении модели процесса радиационного воздействия от разных источников — потока ускоренных электронов и гамма-квантов.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта воздействия выбран параллелепипед с линейными размерами (8x18) мм с варьированием размера по третьей координате. В основу модельной постановки задачи был положен реальный эксперимент по изучению возможностей реализации комбинированной технологии радиационной стерилизации, выполненный ранее с использованием линейного ускорителя электронов в НИИЯФ МГУ имени М.В. Ломоносова [9]. Костные образцы были изготовлены в совместной (физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова — ВИЛАР) лаборатории с использованием как традиционных методов механической обработки костной ткани, так и с применением современных, в том числе авторских методик (включая гидродинамическую инцизию) [10]. Торцевые поверхности обрабатывали на прецизионном станке для обеспечения их параллельности.

В представленной работе для выполнения поставленных выше задач был использован программный комплекс GEANT4 — средство для моделирования прохождения частиц через вещество. Несмотря на то, что GEANT4 является большой и сложной программой, в ряде случаев все сводится к простейшей схеме: ча-

стицы определенного типа попадают в детектирующую систему. В результате необходимо узнать, что получается на выходе. В GEANT4 можно контролировать все необходимые для моделирования соответствующих процессов параметры, включая такие, например, как геометрия системы, используемые в эксперименте материалы, фундаментальные физические частицы, генерацию первичных событий, физику процессов, определяющих взаимодействие частиц и др. Задача моделирования взаимодействия излучения с веществом (тяжелых заряженных частиц, протонов, нейтронов, электронов, гамма-квантов, мюонов) является актуальной во многих направлениях научных исследований. Кроме стандартного ядра программы, существуют дополнительные пакеты, которые расширяют область применимости GEANT4 в более узких областях, таких как медицина, биология, материаловедение, астрофизика, радиационная защита и др. [13, 14]. В качестве основного метода производимых расчетов в программном пакете используется метод Монте-Карло.

В настоящей работе были осуществлены расчеты пространственного распределения величины поглощенной дозы при воздействии на образец костной ткани пучка ускоренных электронов с варьированием характеристик пучка, толщины костного образца, а также при воздействии потока гамма-квантов. Значения энергии пучка электронов выбирали в диапазоне от 0.5 МэВ до 3.0 МэВ с шагом в 0.5 МэВ. Толщину костного фрагмента задавали равной 4–10 мм с шагом в 1 мм. Расстояние от источника до образца варьировалось с шагом 2 см в диапазоне значений от 5 до 19 см в соответствии с геометрией исходного реального эксперимента [9]. Отдельно проводили моделирование пространственного распределения величины поглощенной дозы при воздействии на костный образец потока гамма-квантов.

Для получения количественной оценки равномерности распределения дозы в костном образце при расчетах использовалась величина коэффициента неравномерности, определяемого как отношение максимальной поглощенной дозы к минимальной. Данная характеристика процесса представляется особенно значимой, т.к. именно равномерность радиационного воздействия и как его результат — равномерность распределения величины поглощенной дозы — и должна обеспечить максимальную эффективность стерилизующего действия.

2. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди различных технологий радиационной стерилизации биоимплантатов ведущее место занимает стерилизация с использованием потока гамма-квантов [5, 15], воздействие которых характеризуется высокой проникающей способностью. Вместе с тем его использование требует обеспечения возможности длительно-го равномерного воздействия и соблюдения повышен-

ных постоянных мер безопасности, связанных с применением в качестве источника — изотопов, таких как ^{60}Co [7]. Однако, равномерность облучения и распределения дозы при облучении биоимплантов гамма-квантами делает эту методику на данном этапе преобладающей [4, 11, 16]. Проведенные авторами модельные исследования подтвердили основные особенности и характеристики этой технологии.

На рис. 1 приведен пример результата расчета пространственного распределения величины поглощенной дозы в объеме костного образца толщиной 6 мм при расстоянии между источниками гамма-излучения и костным фрагментом 15 см для значения энергии источника 0.5 МэВ. Полученный результат наглядно демонстрирует высокую степень равномерности распределения величины поглощенной дозы, а как следствие — равномерность получаемого стерилизующего воздействия. При этом процесс стерилизации с использованием потока гамма-квантов является продолжительным — от часов до суток, что значительно снижает эффективность технологии.

Гамма-облучение при относительно низких дозах (10 кГр) способно эффективно уничтожить большинство классов микроорганизмов, за исключением некоторых вирусов. Стерильность при таком облучении достигается, в первую очередь, за счет изменения нуклеиновых кислот (РНК и ДНК), что делает формы жизни неспособными к воспроизводству. Вторичным эффектом облучения является образование свободных радикалов, изменяющих механические и биологические свойства костных трансплантатов [17].

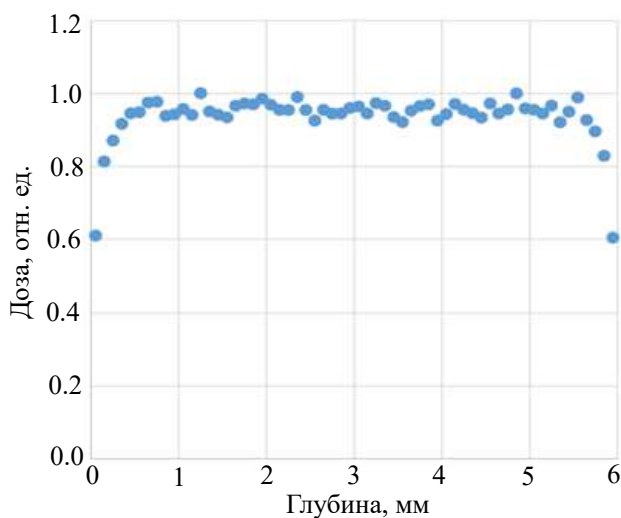


Рис. 1. Распределение величины поглощенной дозы в объеме костного образца при его облучении потоком гамма-квантов с энергией 0.5 МэВ

Успехи, достигнутые в последние годы в создании новых электронно-лучевых ускорителей, существенно укрепили их позиции на мировом рынке радиационной стерилизации, делая их не просто возможной,

но и все более реальной и эффективной альтернативой технологии гамма-квантов. Ускорители электронов в качестве источников для стерилизации обладают рядом преимуществ по сравнению с источниками гамма-излучения [4]. В частности, время экспозиции — значительно меньше и составляет секунды или минуты. Технология позволяет точнее регистрировать дозу, обеспечивает большую производительность, существует возможность прекращения излучения в конце производственного цикла. Однако у пучков электронов существенно меньшая проникающая способность, что заметно снижает возможности данной технологии в ряде применений. Проведенные модельные расчеты еще раз подтвердили наличие такой проблемы. Пространственное распределение величины поглощенной дозы для образцов различной толщины (рис. 2.) показывает, что основной эффект от радиационного воздействия локализуется в поверхностных областях. Центральная часть, размеры которой растут с увеличением толщины образца, практически не подвергается действию радиации.

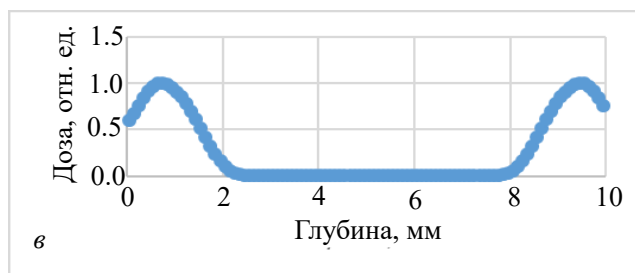
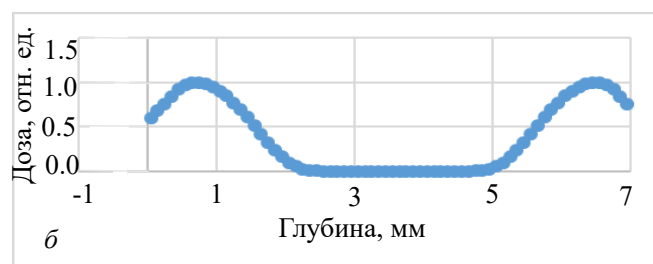
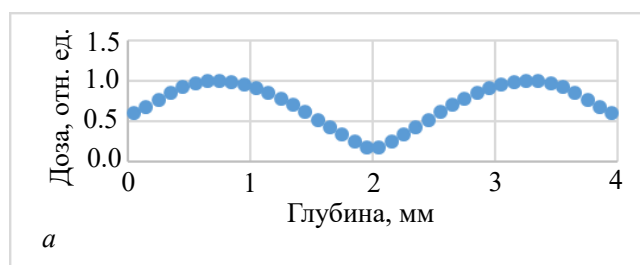


Рис. 2. Распределение величины поглощенной дозы в относительных единицах при толщине костного образца: а — 4 мм; б — 7 мм; в — 10 мм

Вместе с тем расчеты позволили выявить определенные закономерности формирования картины распреде-

ления величины поглощенной дозы в зависимости от параметров электронного пучка, геометрии процесса облучения и условий его осуществления.

В частности, расчеты показали, что во многом определяющую роль играет величина исходной энергии пучка. Так при тех же условиях (толщина образца — 6 мм, энергия пучка — 0.5 МэВ) даже при облучении, произведенном с двух сторон, основная поглощенная доза приходится на поверхностные области (рис. 3, а).

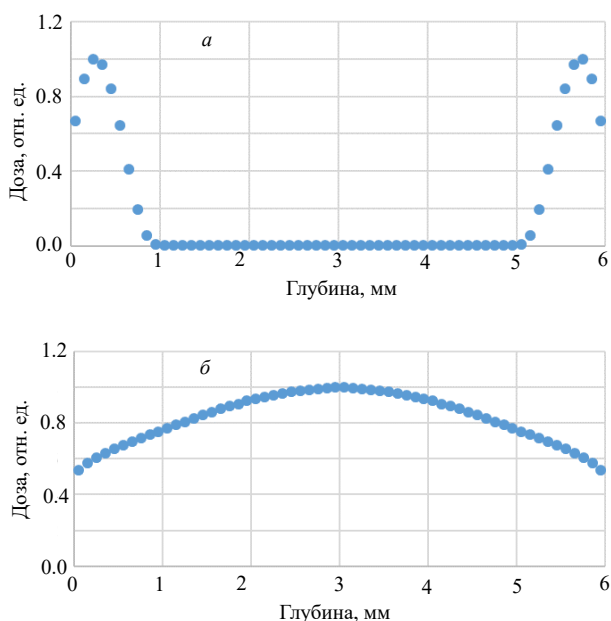


Рис. 3. Глубинное распределение величины поглощенной дозы в образце толщиной 6 мм при энергии: а — 0.5 МэВ; б — 3 МэВ

Однако увеличение энергии пучка электронов до 3.0 МэВ приводит к совершенно другой картине, ко-

гда центральная часть образца получает значительную дозу, а общая картина распределения поглощенной дозы свидетельствует о значительно более равномерном облучении и эффективном стерилизационном воздействии (рис. 3, б). Такой результат позволяет заключить, что и при использовании стерилизующего действия потока быстрых электронов возможна оптимизация режима радиационной обработки костного имплантата, что может обеспечить равномерную обработку костных фрагментов с размерами, характерными для применения в реальной костной пластике [11]. Вместе с тем следует отметить, что простое повышение энергии пучка электронов не всегда является оптимальным средством достижения равномерности радиационного стерилизующего воздействия на костный имплантат, т.к. может быть связано с негативными последствиями значительного увеличения поглощенной дозы. В последнее время предложены новые методы, позволяющие достигать большей равномерности распределения дозы в объеме обрабатываемого объекта не за счет увеличения мощности пучка, а путем использования специальных пластин модификаторов [18]. Такое решение предоставляет новые возможности для расширения практического использования пучков электронов для радиационной обработки биообъектов и, в частности, костных имплантатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Моделирование процесса радиационной стерилизации костных образцов для двух наиболее распространенных источников — потока гамма-квантов и ускоренных электронов, проведенное с использованием программного пакета GEANT4, позволило не только подтвердить известные из практики характерные особенности использования этих технологий, но и выработать практические рекомендации по оптимизации процесса с использованием быстрых электронов.

- [1] Денисов-Никольский Ю.И., Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Матвейчук И.В. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеоартрологии. ОАО «Типография «Новости». М. 2005.
- [2] Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. [Электронный ресурс] / World Health Organization. Geneva, 2018.
- [3] Остеопороз. / под ред. О. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- [4] Розанов В.В., Матвейчук И.В. Альм. клинич. мед. 2019. № 47.
- [5] Sterilization Pouches Market Analysis By Type, Regional Analysis And Forecasts 2021–2026 [Электронный ресурс] / Market Research Update. 2021.
- [6] Розанов В.В., Матвейчук И.В., Литвинов Ю.Ю., Уланова А.А., Пантелеев И.В. // Биорадикалы и антиоксиданты. 2016. 3, № 3.
- [7] Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П., Николаева Н.А., Краснов С.А. // Изв. РАН. Сер. физ. 2020. 84, № 4.
- [8] Шутеев С.А., Розанов В.В., Матвейчук И.В. VII Троицкая конф. с межд. участ. «МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА» (ТКМФ-7). Сб. тезисов. Троицк, 2020.
- [9] Алимов А.С., Близнюк У.А., Борщеговская П.Ю., Варзарь С.М., Еланский С.Н., Ишханов Б.С., Литвинов Ю.Ю., Матвейчук И.В., Николаева А.А., Розанов В.В., Студеникин Ф.Р., Черняев А.П., Шведун В.И., Юров Д.С. // Изв. РАН. Сер. физ. 2017. 81, № 6.
- [10] Розанов В.В., Денисов-Никольский Ю.И., Матвейчук И.В., Ложкин О.В., Эйхенвальд Э.В., Осипенкова Т.К., Омеляненко Н.П., Северин А.Е. // Технол. жив. сист. 2005. 2, № 4–5.

- [11] Матвейчук И.В., Розанов В.В., Литвинов Ю.Ю. // Альм. клинич. мед. 2016. **44**, № 2.
- [12] Хуцистова А.О., Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П. // Вестн. Моск. ун-та. 2022. № 1.
- [13] Allison J. // IEEE Trans. Nucl. Sci. 2006. **53**, N 1. P. 270.
- [14] Lei F., Truscott P.R. // IEEE Trans. Nucl. Sci. 2002. **49**, N 6. P. 2788.
- [15] Николаева Н.А., Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П., Саввинова Л.Н. // Гены и клетки. 2019. **14**, Прил.
- [16] Шангина О.Р., Нигматуллин Р.Т. // Морфология. 2006. **129**, № 3.
- [17] Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004.
- [18] Студеникин Ф.Р., Близнюк У.А., Черняев А.П., Ханкин В.А., Крусанов Г.А. Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон. 2022. № 1.

Modeling approach to verification of parameters of bone grafts radiation sterilization process

A.O. Khutsistova^{1,a}, V.V. Rozanov^{1,b}, I.V. Matveychuk^{2,c}, A.P. Chernyaev^{1,3,d}

¹Department of accelerators physics and radiation medicine, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University
Moscow, 119991, Russia

²All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, 117216, Russia

³Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia
E-mail: ^akhutcistova.ao17@physics, ^bvrozanol@mail.ru, ^cmivilar@mail.ru, ^da.p.chernyaev@yandex.ru

Using the GEANT4 software package, the process of radiation sterilization of bone samples was simulated for the two most common sources — the flow of gamma rays and accelerated electrons. It is shown that during sterilization by gamma quanta, even at a low initial energy of the flux (0.5 MeV), there is a high degree of uniformity in the distribution of the absorbed dose, and as a result, the uniformity of the resulting sterilizing effect. At the same accelerated electron beam energy, the main part of the absorbed dose falls on the surface region. Increasing the electron beam energy to 3 MeV makes it possible to obtain a more uniform distribution of the absorbed dose over the volume of the bone fragment, and the use of bilateral irradiation provides an effective sterilizing effect even on the central region of the implant. The results obtained made it possible to reveal the regularities in the formation of the pattern of the distribution of the absorbed dose depending on the parameters of the electron beam, the conditions and geometry of the irradiation process and, on this basis, to develop practical recommendations for optimizing the modes of radiation treatment of a bone implant using fast electrons. This will ensure uniform processing of bone fragments with dimensions typical for use in bone grafting.

PACS: 87.53.-j.

Keywords: radiation sterilization, bone implants, modeling, GEANT4 software package, spatial distribution of the absorbed dose, gamma rays, fast electron beams.

Received 20 May 2022.

Сведения об авторах

1. Хуцистова Алана Отариевна — студентка; тел.: (499) 871-98-66, e-mail: khutcistova.ao17@physics.msu.ru.
2. Розанов Владимир Викторович — канд. физ.-мат. наук, доктор биол. наук, вед. науч. сотрудник, профессор, гл. науч. сотрудник; тел: (495) 939-13-44, e-mail: vrozanov@mail.ru.
3. Матвейчук Игорь Васильевич — доктор биол. наук, профессор, гл. научный сотрудник; тел: (499) 254-29-68, e-mail: nizbmtvilar@gmail.com.
4. Черняев Александр Петрович — доктор физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой, зав. лабораторией; тел.: (495) 939-49-46, e-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru.