

БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Моделирование распределения дозы в костном имплантате при стерилизации потоком быстрых электроновА.О. Хуцистова,^{1,а} В.В. Розанов,^{1,2} И.В. Матвейчук,² А.П. Черняев^{1,3}¹ *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, кафедра физики ускорителей и радиационной медицины Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2*² *Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений. Россия 123056, Москва, ул. Красина, д. 2*³ *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Научно-исследовательский институт ядерной физики им. Д.В. Скобелевича. Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2*

Поступила в редакцию 30.07.2021, после доработки 08.10.2021, принята к публикации 04.11.2021.

В работе посредством использования программного пакета GEANT4 проведено моделирование прохождения пучков быстрых электронов с энергиями в диапазоне от 0.5 до 3 МэВ через костный фрагмент в процессе радиационной стерилизации.

Анализ полученных данных показал, что оптимальные значения энергии частиц составляют 1 МэВ при толщине образца 4 мм, 1.5 МэВ для толщины 6 мм, 2 МэВ для толщины 8 мм и 2.5 МэВ для толщины 10 мм при условии двустороннего облучения или вращения костного образца.

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

УДК: 57.089:539.1.03. PACS: 87.53.-j.

ВВЕДЕНИЕ

В перечне наиболее значимых неинфекционных болезней травматические повреждения костно-суставного аппарата и относящиеся к нему патологии занимают четвертое место, уступая только сердечно-сосудистым, онкологическим заболеваниям и диабету [1]. В последние годы в мире отмечается существенное увеличение частоты возникновения остеопороза с последующими переломами, вызванного различными патологическими состояниями костей и суставов. В ближайшие десятилетия прогнозируется увеличение числа случаев остеопоротических переломов с 1,7 млн в 1990 г. до 6.3 млн в 2050 г. Возрастает также количество травматических повреждений скелета в результате травм, полученных в автокатастрофах, в локальных военных конфликтах, в техногенных катастрофах, а также в результате стихийных бедствий [2, 3].

Особую тревогу вызывает «омоложение» остеопороза. Сопутствующий остеопороз может быть причиной осложнений реконструктивно-восстановительных операций в травматологии и биопротезировании [3].

Отмеченные обстоятельства являются основными причинами возрастания потребности в пластическом материале для замещения различных дефектов, которая постоянно увеличивается с ростом случаев травматизма, количества посттравматических и постоперационных осложнений. Эта ситуация характерна для большинства развитых стран. Так, в США только в 1992 г. было пересажено около 200 000 аллогенных костных трансплантатов [4], а в 2002 г. эта цифра достигла 800 000 трансплантатов [5]. На

сегодняшний день число необходимых аллогенных костных трансплантатов достигает уже миллионов в год, что диктует необходимость создания новых центров и эффективных инновационных технологий для удовлетворения этого спроса.

В настоящее время ведущие мировые исследовательские центры и банки тканей работают над совершенствованием технологий изготовления костных имплантатов из аллотканей, созданию современных пластических материалов. Инновации касаются отдельных стадий технологического процесса — от заготовки, механической, химической и фармацевтической обработки костных фрагментов до стерилизации и консервации готовых имплантатов [6]. Особое внимание уделяется технологиям эффективной стерилизации костных имплантатов, которые должны обеспечивать максимальную безопасность для пациента и персонала банков тканей, контактирующего с костными фрагментами. По этой причине каждое новое достижение в этой области имеет особую значимость и востребованность. В то же время крайне важно обеспечить высокую степень стерильности образца и сохранение его остеоиндуктивного потенциала [7–10].

Необходимо также учитывать, что наблюдаемые негативные последствия после радиационных воздействий на костные ткани являются дозозависимыми. Несмотря на то, что общепринятая, необходимая для надежного подавления большинства патогенов, величина поглощенной дозы составляет 25 кГр, по результатам многих исследований морфологические изменения костной ткани регистрируются начиная уже с 15 кГр [8]. Это обуславливает необходимость решения сложной, многофакторной задачи — обеспечение стерильности костных имплантатов при максимально возможном уменьшении дозовой нагрузки.

^а E-mail: khucistova.ao17@physics.msu.ru

При этом важно иметь объективное представление о распределении дозы в объеме костного образца.

Закономерности распределения поглощенной дозы в костном имплантате в зависимости от условий и параметров радиационной обработки представляют собой базовую информацию для оптимизации процесса радиационной стерилизации костных имплантатов. Для достижения требуемого качества костного имплантата дозовая нагрузка, с одной стороны, должна быть минимальной с целью сохранения исходных остеиндуктивных свойств биоимплантатов; с другой — она должна обеспечивать полное устранение обсемененности образца, что может быть достигнуто в случае максимально допустимой величины поглощенной дозы при однородности ее распределения по всей глубине материала. Известны работы, посвященные изучению условий обеспечения равномерности воздействия при радиационной обработке пищевой продукции [11, 12]. Однако проблема равномерности дозового распределения в костных фрагментах в литературе практически не освещена. Это обусловило необходимость проведения настоящего исследования.

Цель данной работы — изучение условий обеспечения равномерного распределения дозы радиационного воздействия по всей толщине костного фрагмента в процессе его стерилизации.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение условий обеспечения равномерного распределения дозы радиационного воздействия по всей толщине костного фрагмента выполнено при моделировании процесса стерилизации биоимплантатов с помощью программного комплекса GEANT4. Данный комплекс, созданный в CERN в 1998 г. для решения фундаментальных задач в области физики высоких энергий, используется в настоящее время и для решения задач медицины, биологии, астрофизики, радиационной защиты, а также для анализа воздействия космических излучений на элементы оборудования и материалы [13, 14]. В GEANT4 реализовано значительное количество алгоритмов, каждый из которых предназначен для конкретной области, но в их основе заложен единый подход, базирующийся на методе Монте-Карло.

В работе использованы результаты экспериментов комбинированного радиационного метода стерилизации костного имплантата с применением озон-воздушной обработки и последующим радиационным воздействием [4, 15], которые были учтены при моделировании и интерпретации полученных данных. Эксперименты проведены на базе совместной (физический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова — ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений») Лаборатории биомедицинских технологий. Изготовление костных образцов, их предварительная обработка озон-кислородной смесью и финишные микробиологические исследования осуществляли на базе НИЦ БМТ ФГБНУ ВИЛАР [4]. Радиационную обработку костных образцов проводили с использованием линейного ускорителя электронов непрерывного действия с энергией 1 МэВ с мощностью

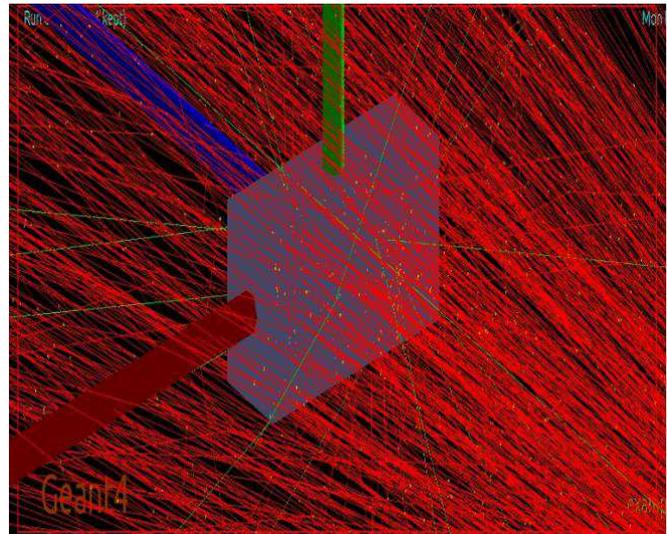


Рис. 1. Визуализация моделируемого объекта

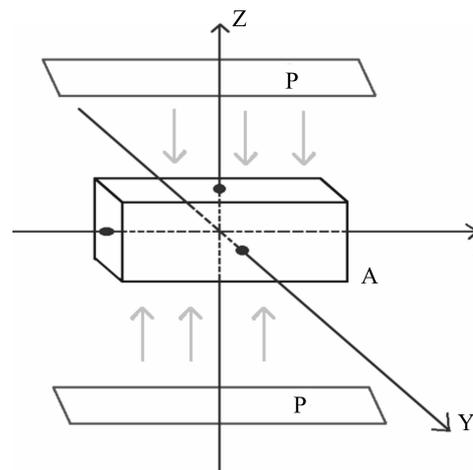


Рис. 2. Схема моделируемой установки: P — источники, A — облучаемый образец

пучка до 25 кВт в НИИЯФ МГУ [15]. В этой связи условия, принятые в данных экспериментах, были взяты в качестве исходных параметров при модельном рассмотрении.

На рис.1 представлен общий вид изображения при визуализации моделируемого объекта, а на рис.2 — схема моделируемой его установки по отношению к источнику.

Частицы попадают на пластину заданных размеров, состав которой соответствует костной ткани. В качестве облучаемого объекта в процессе модельного рассмотрения служит костный образец в форме параллелепипеда, у которого длины граней по осям Ox и Oy равны 18 и 8 мм соответственно, а толщина варьируется. Облучение производится потоком ускоренных электронов при статистике 10^6 частиц. В расчетах определяется распределение поглощенной дозы, полученной от первичного излучения электронов и вторичного излучения фотонов, в зависимости от изменения параметров электронного пучка и характеристик костного образца, подвергающегося радиационному воздействию.

В связи с тем, что в биоимплантологии используются костные имплантаты различных разме-

ров и формы, в рамках построенной модели был произведен расчет пространственного распределения поглощенной дозы при разных значениях толщины образца в диапазоне от 4 до 10 мм с шагом 1 мм. При моделировании в качестве исходного условия принято расстояние между источником и образцом 15 см. В дальнейшем в модельных расчетах величину расстояния между источником и образцом варьировали от 5 до 19 см с шагом 2 см. Кроме того, расчеты проводили для различных значений энергии частиц: 0.5 МэВ, 1 МэВ, 1.5 МэВ, 2 МэВ, 2.5 МэВ, 3 МэВ.

Для получения количественной оценки равномерности распределения дозы в костном образце при расчетах используется величина коэффициента неравномерности, определяемого как отношение максимальной поглощенной дозы к минимальной:

$$K = \frac{D_{\max}}{D_{\min}}. \quad (1)$$

То есть, если при общем облучении различия в дозах, поглощенных различными областями тела, не превышают 10–15%, облучение называют равномерным; при более сильных различиях — неравномерным [5]. Важно подчеркнуть, что при облучении в дозах, вызывающих развитие некоторых патологий, если коэффициент неравномерности мал, то сохраняются основные патогенетические особенности поражения, характерные для равномерного облучения. В то же время одинаковый по выраженности эффект возникает при заметно более высокой дозе неравномерного облучения по сравнению с равномерным. При одной и той же среднетканевой поглощенной дозе тяжесть поражения в случае неравномерного ее распределения оказывается существенно меньшей, чем при равномерном облучении [16].

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование прохождения пучков быстрых электронов через фрагмент костной ткани в процессе радиационной стерилизации, выполненное с использованием программного пакета GEANT4, позволило выявить ряд важных закономерностей, характерных для данного процесса. В частности, было установлено, что при варьировании толщины образца наибольшая равномерность распределения дозы имеет место при наименьших величинах толщины фрагмента.

В экспериментах с облучением костного образца пучком электронов с энергией 1 МэВ при нахождении источника на расстоянии 15 см до 80% поглощенной дозы приходится на поверхностный слой толщиной 1.5–2 мм. Пример такого распределения приведен на рис. 3. Согласно проведенным расчетам при аналогичных энергетических параметрах и геометрии двустороннее облучение позволяет охватить больший объем костного образца. Это наглядно иллюстрирует картина дозового распределения, приведенная на рис. 4. Для случаев одностороннего и двустороннего облучения проводили расчет величины коэффициента неравномерности. Его значения приведены в табл. 1, где:

- $k^{(1)}$ – коэффициент неравномерности при облучении с одной стороны;

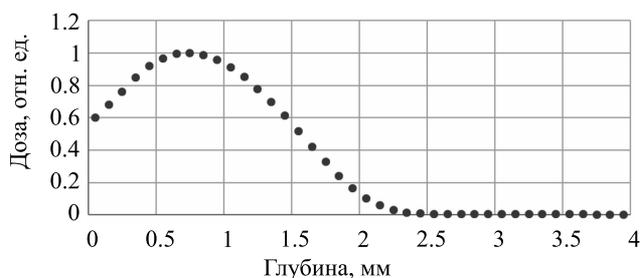


Рис. 3. Глубинное распределение дозы (относительные единицы) в костном образце толщиной 4 мм при одностороннем облучении

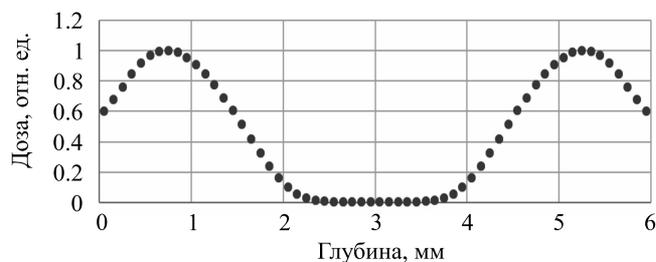


Рис. 4. Глубинное распределение дозы в относительных единицах при толщине костного образца 6 мм при двустороннем облучении

- $K^{(2)}$ — при облучении с противоположных сторон;
- D_{\max} — максимальная поглощенная доза;
- D_{\min} — минимальная поглощенная доза.

Представленные данные свидетельствуют о возможности повышения равномерности распределения дозы при облучении костного фрагмента, что практически обеспечивается при вращении образца или воздействии на него с двух противоположных сторон. Кроме того, при использовании пучков быстрых электронов равномерность распределения дозы может быть достигнута при меньшей величине толщины образца, что связано с малой проникающей способностью электронов. Полученные результаты указывают на необходимость и целесообразность учета особенностей расположения источника по отношению к объекту для достижения необходимой равномерности распределения дозы облучения по объему образца.

Таблица. Коэффициенты неравномерности при использовании различных схем облучения объекта

Толщина, мм	$k^{(1)} = \frac{D_{\max}}{D_{\min}}$	$K^{(2)} = \frac{D_{\max}}{D_{\min}}$
4	86.81	5.7
5	94.44	43.1
6	108.7	53.22
7	126.63	64.56
8	140.55	66.12
9	149.84	86.36
10	149.95	87.16

Расчеты зависимости коэффициента неравномерности распределения поглощенной дозы от величины расстояния между источником и образцом при

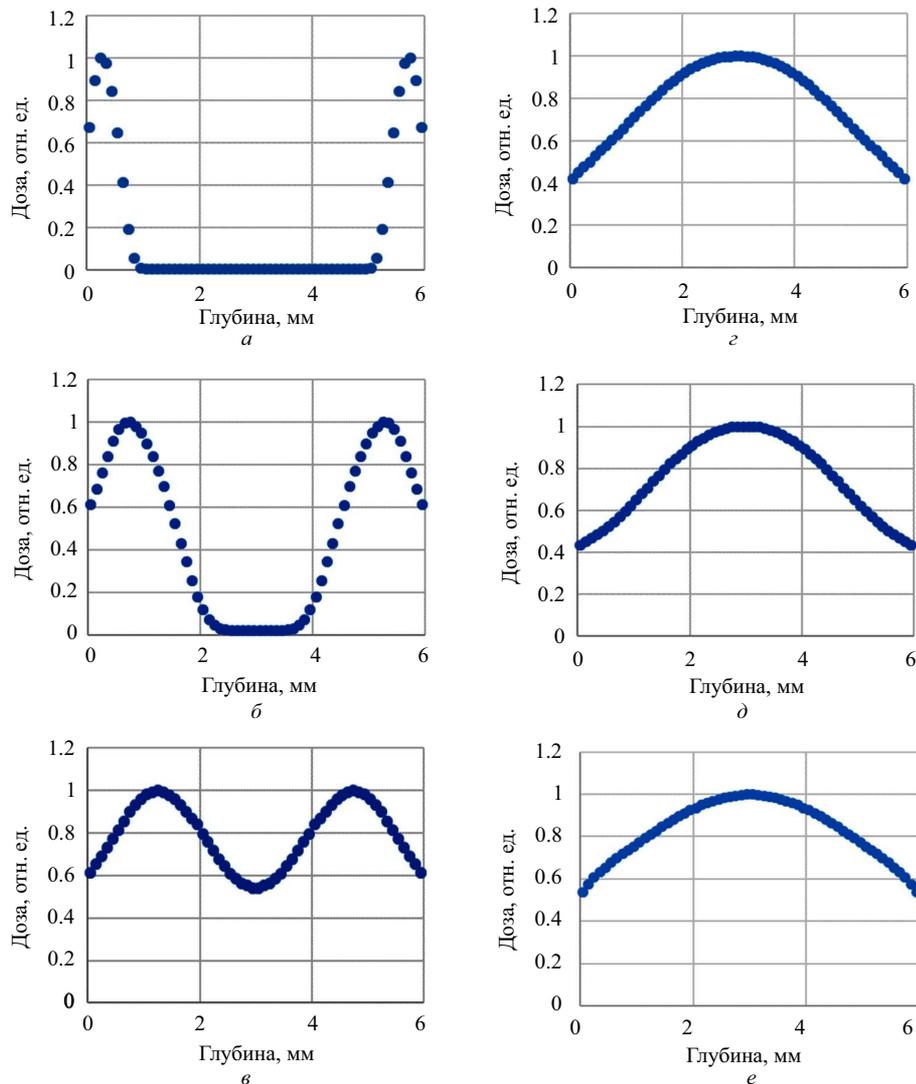


Рис. 5. Глубинное распределение величины поглощенной дозы в образце толщиной 6 мм при значениях энергии радиационного воздействия: *a* — 0.5 МэВ, *б* — 1 МэВ, *в* — 1.5 МэВ, *г* — 2 МэВ, *д* — 2,5 МэВ, *е* — 3 МэВ

различных значениях толщины объекта позволили сделать выбор оптимальных расстояний от источника до образца для ряда значений толщины. Эти данные были использованы в дальнейших расчетах при исследовании пространственного распределения поглощенной дозы при разных величинах начальной энергии частиц. В качестве примера на рис. 5 представлены распределения поглощенной дозы, полученные для образца толщиной 6 мм.

При значениях энергии радиационного воздействия 0.5 МэВ и 1 МэВ в центре образца толщиной 6 мм практически отсутствует поглощенная доза. Однако при энергии 1.5 МэВ можно заметить, что одинаково облучаются и края, и середина кости. Далее пики накладываются друг на друга. По мере увеличения энергии координата пика, соответствующего верхнему источнику, будет уменьшаться, а координата пика, соответствующего нижнему, увеличиваться. При этом будет достигаться большая равномерность по краям. Аналогичные зависимости были получены и для других значений толщины образца.

Анализ полученных данных позволил определить оптимальные минимальные значения энергии пуч-

ка, при которых для различных значений толщины костного образца возможно получение равномерного распределения поглощенной дозы. Так, в случае толщины 4 мм оказывается достаточной энергия частиц 1 МэВ, при толщине 6 мм необходимая равномерность распределения была достигнута при энергии 1.5 МэВ, для толщины 8 мм следует использовать энергию 2 МэВ, а для толщины 10 мм — 2.5 МэВ.

Необходимо обратить особое внимание на важность учета при модельных исследованиях такого фактора, как степень упорядоченности структуры исследуемого материала независимо от природы его происхождения. Архитектоника костной ткани характеризуется наличием развитой системы сообщающихся внутрикостных пространств, объем которой зависит от возрастных, видовых, патологических особенностей, композиционного состава костной ткани исследуемого объекта [2, 10]. Общий вид системы внутрикостных пространств в диафизе бедренной кости с учетом фактора анизотропии и уровня структурной организации представлен на СЭМ-микрофотографиях (рис. 6). Внутрикостные пространства могут содержать патогены, представляющие серьезную потенциальную опасность при

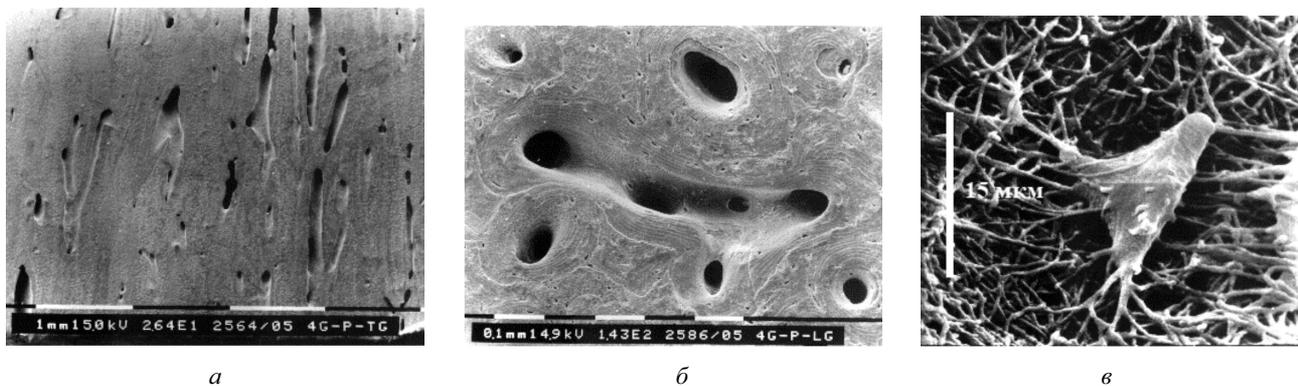


Рис. 6. Внутрикостные пространства: *а* — центральные каналы остеонов на тангенциальном срезе. СЭМ, Ув. 26.4; *б* — центральные каналы остеонов на поперечном срезе. СЭМ, Ув. 143; *в* — лакуно-канальцевая система компактного вещества кости. СЭМ, Ув. 4200 [2]

клиническом использовании костных имплантатов. Их надежное уничтожение — одна из важнейших задач эффективной стерилизации.

При использовании ионизирующего излучения [9] необходимо учитывать не только величину поглощенной дозы, но и состояние материала. Известно, что использование ионизирующего воздействия может привести к негативным последствиям, таким как радиоллиз в тканях при наличии в них воды. Это является проблемой, так как продуктами такого процесса являются свободные радикалы, которые при взаимодействии с белковыми молекулами могут вызвать разрушение структуры белка.

Указанные аспекты, обусловленные спецификой костной ткани, не в полной мере учитываются при модельных экспериментах. Это обстоятельство не исключает возможности появления погрешностей в расчетах, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования существующих программных комплексов для модельных исследований.

Важно отметить, что любое радиационное воздействие на биологические ткани приводит не только к уничтожению патогенных микроорганизмов, но и к ряду нежелательных эффектов, таких как нарушения структуры морфогенетического белка, а также его гормональной, рецепторной, ферментативной и других функций [2]. Излучение негативно влияет и на мембранные структуры клеток [2, 5, 17, 18]. Выявляются существенные морфологические изменения костной ткани, снижение прочностных свойств имплантатов [7, 8, 19, 20]. Таким образом, значительная энергия пучка, с одной стороны, может способствовать большей равномерности облучения, с другой — приводить к определенным негативным последствиям. Следовательно, оптимальным вариантом является использование частиц с необходимой и достаточной энергией, которая практически не оказывает существенного влияния на структурно-функциональные свойства костной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты расчетов показывают, что моделирование методом Монте-Карло с использованием пакета GEANT4 позволяет получать оценки глубинного распределения дозы в костных образцах с учетом заданных параметров процесса радиационного

воздействия, а также разрабатывать практические рекомендации по его оптимизации.

При использовании потока быстрых электронов характерно наибольшее распределение дозы в поверхностной зоне, что указывает на необходимость вращения или переворачивания образца для его равномерного облучения. Анализ полученных данных показал, что оптимальные значения энергии частиц составляют 1 МэВ при толщине образца 4 мм, 1.5 МэВ для толщины 6 мм, 2 МэВ для толщины 8 мм и 2.5 МэВ для толщины 10 мм при условии двустороннего облучения или вращения костного образца.

Модельное рассмотрение показывает, что оптимизация технологии радиационного воздействия с учетом геометрии, энергетических параметров процесса позволяет обеспечить равномерность распределения дозы в костном образце. Несмотря на то, что радиационные технологии с использованием потока быстрых электронов занимают меньшую долю в общем мировом объеме рынка стерилизации [21], при такой оптимизации появляются условия для расширения использования пучков электронов для промышленной стерилизации костных имплантатов.

Исследование выполнено в рамках Программы развития Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000. 2016 [Электронный ресурс] / World Health Organization. Geneva. 2018.
2. Денисов-Никольский Ю.И., Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Матвейчук И.В. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеопорозологии. М.: ОАО «Типография «Новости», 2005.
3. Остеопороз / под ред. Лесняк О.М., Беневоленской Л.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Гордонова И.К., Никитина З.К., Сидельников Н.И., Литвинов Ю.Ю., Николаева А.А., Черняев А.П., Пантелеев И.В. // Патент РФ № 2630464 от 29.07.2016.
5. Куценко С.А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004.

6. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Литвинов Ю.Ю. // Альм. клинич. мед. 2016. **44**, № 2. С. 193.
7. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П., Николаева Н.А. // Изв. РАН. Сер. физ. 2019. **83**, № 10. С. 1435.
8. Шангина О.Р., Нигматуллин Р.Т. // Морфология. 2006. **129**. № 3. С. 44.
9. Singh R., Singh D., Singh A. // World J. Radiol. 2016. **8**, № 4. P.355.
10. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Литвинов Ю.Ю., Уланова А.А., Пантелеев И.В. // Биорадикалы и антиоксиданты. 2016. **3**, № 3. С. 229.
11. Черняев А.П., Авдюхина В.М., Близнюк У.А. и др. // Ученые записки физического ф-та Московского ун-та. 2020. № 2. 2020401.
12. Черняев А.П., Розанов В.В., Беклемишев М.К. и др. // Изв. РАН. Сер. физ. 2020. **84**, № 11. С.1617.
13. Allison J. // IEEE Trans. Nucl. Scien. 2006. **53**, N 1. P. 270.
14. Lei F., Truscott P.R. // IEEE Trans. Nucl. Scien. 2002. **49**, N 6. P. 2788.
15. Розанов В.В., Николаева А.А., Матвейчук И.В. и др. // Ученые записки физического ф-та Московского ун-та. 2019. № 2. 1920303.
16. Розанов В.В., Матвейчук И.В. // Альм. клинич. мед. 2019. **47**, № 7. С. 634.
17. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) / Под ред. В.К. Мазурика, М.Ф. Ломанова. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2004.
18. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П., Николаева Н.А., Краснов С.А. // Изв. РАН. Сер. физ. 2020. **84**, № 4. С. 521.
19. Осипенкова–Вичтомова Т.К. Судебно-гистологическая экспертиза костей / Изд. БИНОМ. М. 2017.
20. Шангина О.Р. Морфологические основы радиационной устойчивости соединительнотканых трансплантатов: автореф. дис. на соискание научной степени доктора биол.наук: 03.00.25. Саранск., 2007.
21. Sterilization Pouches Market Analysis By Type, Regional Analysis And Forecasts 2021–2026 [Электронный ресурс] / Market Research Update. — 2021.

Modeling the Dose Distribution in a Bone Implant during Sterilization with a Fast Electron Flow

A. O. Khutsistova^{1,a}, V. V. Rozanov^{1,2}, I. V. Matveychuk², A. P. Chernyaev^{1,3}

¹Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia

²All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, 117216, Russia

³Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia

E-mail: ^akhutsistova.ao17@physics.msu.ru

The passage of fast electron beams with energies in the range from 0.5 to 3 MeV through a fragment of bone tissue during radiation sterilization has been modeled using the GEANT4 software package. Analysis of the data showed that the optimal particle energies are 1 MeV for a sample thickness of 4 mm, 1.5 MeV for a sample thickness of 6 mm, 2 MeV for a sample thickness of 8 mm, and 2.5 MeV for a sample thickness of 10 mm when the sample is irradiated bilaterally or rotated.

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

PACS: 87.53.-j.

Received 30 July 2021.

English version: *Moscow University Physics Bulletin*. 2021. **76**, Suppl. 1. Pp. S62–S67.

Сведения об авторах

1. Хуцистова Алана Отариевна — студентка; тел.: (499) 871-98-66, e-mail: khutsistova.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. науч. 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.