

УДК 539.1.047

## МОДЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ В КОСТНОМ ИМПЛАНТАТЕ В ПРОЦЕССЕ РАДИАЦИОННОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

© 2022 г. В. В. Розанов<sup>1, 2, \*</sup>, А. О. Хуцистова<sup>1</sup>, И. В. Матвейчук<sup>2</sup>, А. П. Черняев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
“Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, Москва, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
“Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений”, Москва, Россия

\*E-mail: vrozanov@mail.ru

Поступила в редакцию 14.03.2022 г.

После доработки 08.04.2022 г.

Принята к публикации 22.04.2022 г.

С использованием программного комплекса GEANT4 проведено моделирование процесса радиационной обработки костного имплантата потоком гамма-квантов и пучком ускоренных электронов. Получены данные о пространственном распределении поглощенной дозы в образце с характеристиками костной ткани в зависимости от определяющих условий процесса радиационной обработки.

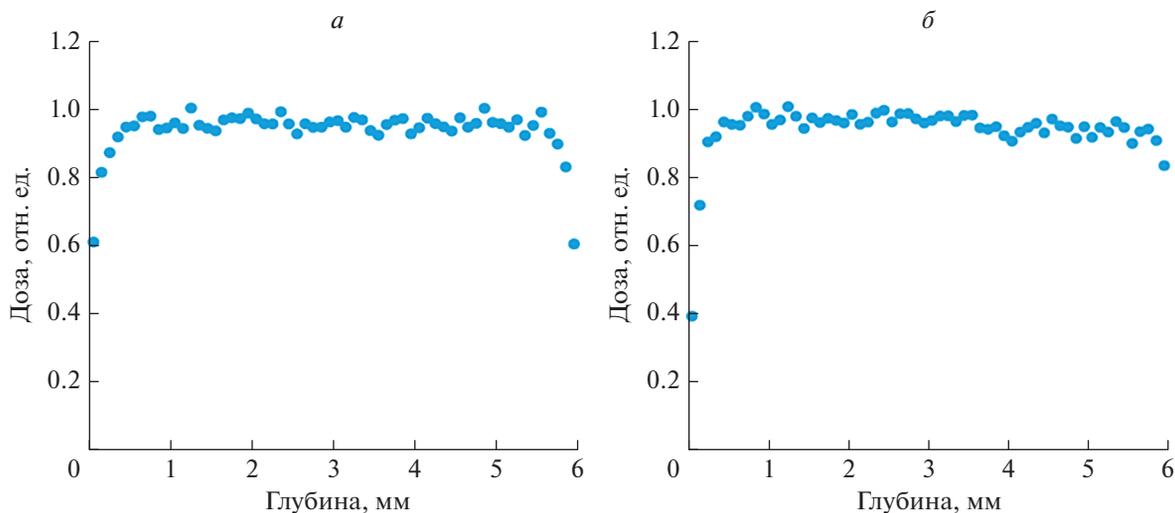
DOI: 10.31857/S0367676522080154

### ВВЕДЕНИЕ

Стерилизация является важнейшим этапом технологии изготовления костных имплантатов, во многом определяющим эффективность и безопасность реконструктивно-восстановительных операций [1]. Около половины современного мирового рынка технологий стерилизации биообъектов занимает радиационная стерилизация [2], причем общая тенденция его развития ориентирована на расширение доли радиационных технологий. Такое положение обусловлено не только очевидными преимуществами радиационной обработки перед стерилизацией оксидом этилена [1], но и постоянным совершенствованием радиационных методик, включая и прогрессивное направление комбинированных методов [3, 4]. Их использование позволяет существенно снизить дозовую нагрузку на обрабатываемый костный материал и предотвратить проявление негативных дозозависимых воздействий радиации на биологические ткани [5]. При этом вопрос надежного контроля поглощаемой дозы в процессе стерилизации остается актуальным. Дополнительные сложности могут быть обусловлены спецификой архитектоники костной ткани ввиду наличия в ней развитой, пространственно-ориентированной системы внутрикостных пространств (СВП) [6]. СВП выполняет ряд важных функций, однако в ее объеме могут содержаться патогенные

микроорганизмы. Прямые измерительные методики с использованием, например, калиброванных пленочных детекторов, а также расчетные методы могут дать информацию об интегральной дозе, полученной образцом в целом. Однако очевидно, что вопрос достижения равномерного пространственного распределения поглощенной дозы в объеме костного имплантата является существенным для обеспечения эффективного подавления патогенов и требует специального изучения и выработки соответствующих практических рекомендаций. Следует заметить, что вопрос обеспечения равномерности радиационного воздействия на обрабатываемые объекты остается актуальным и для случаев, например, обработки пищевой (в частности, мясной и рыбной) продукции [7]. Однако проблема равномерности дозового распределения в костных фрагментах в известной литературе практически не освещена. Это обусловило необходимость проведения настоящего исследования. Решение этого вопроса возможно с привлечением модельных подходов на базе адекватных программных средств.

Цель настоящего исследования – определение оптимальных условий радиационной стерилизации костных имплантатов на основе результатов моделирования процесса радиационного воздействия.



**Рис. 1.** Глубинное распределение величины поглощенной дозы в кости при облучении гамма-излучением с начальной энергией: 0.5 МэВ ( $K = 2.23$ ) (а); 1 МэВ ( $K = 2.58$ ) (б).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За основу модельной задачи были взяты условия осуществленного ранее в НИИЯФ МГУ на базе линейного ускорителя электронов с энергией 1 МэВ эксперимента по радиационной обработке костного фрагмента, который предварительно подвергся воздействию озono-кислородной смеси [8]. В этом исследовании использовали фрагменты кости — параллелепипеды с размерами  $6 \times 8 \times 18$  мм, полученные из компактного вещества нативных бедренных костей быка.

При анализе полученных данных сравнение проводили с результатами работ, где комбинированное воздействие на костные имплантаты осуществляли путем обработки водным раствором этанола, димексида и тимола (первый этап), а на втором этапе — потоком гамма-квантов [9].

В качестве основного инструмента при проведении моделирования в работе использовали программный комплекс GEANT4 — универсальный программный продукт, созданный в CERN для исследований в области физики высоких энергий [10, 11]. В настоящее время существует целый ряд пакетов специализированных программ, предназначенных для реализации модельных исследований по конкретным проблемам астрофизики, медицины, устройств радиационной защиты и др. [12]. В каждом конкретном случае в реализуемом программном пакете учитывается геометрия процесса радиационного воздействия, вид излучения, его энергетические параметры, физические процессы, происходящие при радиационном воздействии, геометрия, материал объекта воздействия и проч. В данном случае в качестве объекта были выбраны образцы прямоугольной формы с размерами 18 мм по оси  $Ox$  и 8 мм по оси

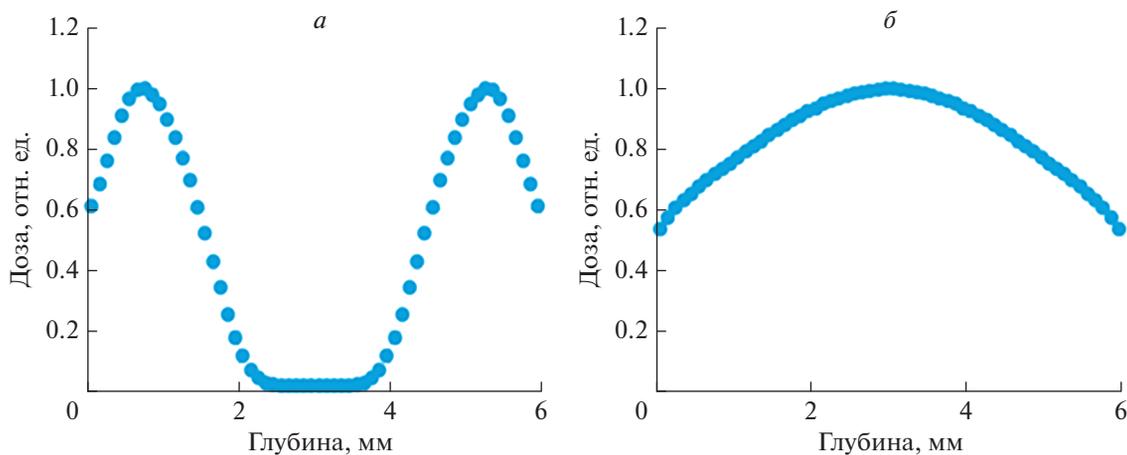
$Oy$ . Толщину образца по оси  $Oz$  варьировали. Облучение осуществляли по направлению оси  $Oz$ . Статистика составляла  $10^6$  частиц. Параметры кортикальной костной ткани выбирали из данных, имеющихся в библиотеке GEANT4.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди применяемых в современных условиях радиационных технологий стерилизации преобладает обработка гамма-квантами [2]. Такое положение обусловлено рядом преимуществ, к которым, в первую очередь, следует отнести большую глубину проникновения и относительную простоту технологической процедуры стерилизации. Значительная проникающая способность гамма-лучей определяет высокую равномерность распределения поглощенной дозы [1, 13]. Это положение в полной мере подтвердилось в модельных исследованиях.

Специально для этого случая был проведен модельный расчет при энергиях 0.5 и 1 МэВ для образца толщиной 6 мм при расстоянии между источниками гамма-излучения и костным фрагментом 15 см (рис. 1а и 1б).

Для получения количественной оценки равномерности распределения дозы в костном образце при расчетах используется величина коэффициента неравномерности  $K$ , определяемого как отношение максимальной поглощенной дозы к минимальной. Приведенные графические зависимости подтверждают, что при облучении гамма-квантами достигается равномерное глубинное распределение дозы практически по всей толщине костного образца. Вместе с тем, накопление поглощенной дозы, достаточной для надежного



**Рис. 2.** Распределение поглощенной дозы по глубине образца костной ткани при облучении пучком ускоренных электронов с энергией 1 (а) и 3 МэВ (б).

подавления патогенов и достижения эффективной стерилизации костного образца, требует значительного времени радиационного воздействия. Эта закономерность отчетливо проявляется и при моделировании данного процесса. На практике метод стерилизации с использованием неподвижного источника гамма-излучения, в качестве которого обычно используется радиоактивный изотоп  $^{60}\text{Co}$ , считается наиболее простым и относительно недорогим. Однако обработка гамма-квантами может продолжаться в течение нескольких часов и даже суток. При этом обязателен контроль возможного изменения уровня активности изотопа. Кроме того, изотоп излучает непрерывно и это приводит к необходимости принятия специальных мер по постоянной защите персонала и окружающей среды. В результате между методиками радиационной стерилизации гамма-квантами и быстрыми электронами происходит постоянное соперничество. С появлением все более совершенной ускорительной техники использование пучков электронов для радиационной обработки стерилизуемых изделий становится вполне конкурентоспособным [14], особенно в связи с тем, что продолжительность такой процедуры может составлять всего несколько минут, а при выключении ускорителя между рабочими циклами нет необходимости в постоянной мощной радиационной защите. Вместе с тем, в условиях относительно малой проникающей способности ускоренных электронов, воздействующих на костный образец в процессе радиационной стерилизации, технологические условия этого процесса должны учитывать определенную специфику для обеспечения эффективности стерилизующего воздействия. Проведенные исследования показали, что в рамках модельного подхода возможно выделить ряд определяющих параметров для выработки рекомендаций по опти-

мизации процесса стерилизации костных имплантатов пучком быстрых электронов. В частности, к таким параметрам относятся, в первую очередь, расстояние от источника электронов до обрабатываемого объекта, энергия электронного пучка, а также толщина образца, подвергающегося радиационной обработке. Расчеты показали, что оптимальное расстояние между источником электронов и костным фрагментом составляет 7–10 см в зависимости от рассматриваемых энергетических параметров пучка. Именно эти значения задавались в дальнейших сериях расчетов, определивших оптимальные величины энергии пучка для обработки костных фрагментов различной толщины, варьируемой в диапазоне от 4 до 10 мм с шагом 2 мм. Указанный диапазон выбирали из соображения соответствия характерным размерам реальных заготовок для костных имплантатов.

Проведенное моделирование показало, что при малых значениях исходной энергии пучка электронов (0.5–1.0 МэВ) основная доза поглощается в поверхностной области. Поэтому для увеличения эффективности радиационной обработки образец следует либо вращать, или облучать последовательно с двух противоположных сторон. Типичная картина получаемого при этом глубинного распределения поглощенной дозы для образца толщиной 6 мм и при энергии пучка 1 МэВ (как в исходном фактическом эксперименте [8]) приведена на рис. 2а. Хорошо видно, что центральные области костного образца практически не получили дозы при такой обработке. В этом случае наличие в костной ткани объемной системы внутрикостных пространств [6, 15], которые могут содержать патогенные микроорганизмы, может способствовать сохранению в этих областях очага инфекции и как следствие — снижать эффективность процесса стерилизации.

Увеличение энергии пучка электронов постепенно приводит к тому, что при величине энергии уже в 1.5 МэВ правый и левый пики начинают перекрываться и поглощенная доза в центре образца сравнивается по величине с дозой на поверхности. Дальнейшее увеличение дозы приводит к получению глубинного распределения величины поглощенной дозы, по своей конфигурации приближающегося к распределению дозы при обработке гамма-квантами. Пример такого распределения для энергии пучка 3 МэВ приведен на рис. 2б). Подобные зависимости получены и для других значений толщины костного образца. Однако следует обязательно иметь в виду, что увеличение энергии стерилизующего радиационного воздействия неизбежно сопряжено с дополнительной дозовой нагрузкой на биоткани, что будет сопровождаться негативными дозозависимыми эффектами [16]. Поэтому в каждом конкретном случае необходимо стремиться к установлению оптимального соотношения величины поглощенной дозы, энергии и продолжительности радиационного воздействия с учетом особенностей процесса, выбором вида радиационной обработки, объекта воздействия. При этом важно обеспечить соответствие национальным нормативам, регламентирующим применение радиационных технологий в различных приложениях [1, 17].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование универсального программного комплекса GEANT4 позволило провести модельное исследование процессов, сопровождающих радиационное воздействие потоком гамма-квантов и пучков ускоренных электронов на образцы прямоугольной формы со структурно-функциональными характеристиками костной ткани. В результате получены пространственные распределения величины поглощенной дозы при различных условиях облучения и значениях определяющих параметров, что в свою очередь дает возможность выработать практические рекомендации по оптимизации процесса радиационной стерилизации костных имплантатов. В частности, показано, что воздействие потоком гамма-квантов позволяет получить равномерное распределение поглощенной дозы по всей толщине костного фрагмента, но для этого требуется значительное время. В свою очередь ускоренные электроны обеспечивают получение необходимой дозы в короткое время. Но при этом равномерность распределения величины поглощенной дозы по объему стерилизуемого образца требует его облучения с разных сторон или вращения в процессе радиационного воздействия. При этом для достижения относительной равномерности распределения дозы необходимо использовать пучки электронов с оптимальными (в зависимости от толщины стерилизуемого

фрагмента) значениями энергии. В частности, для толщины 6 мм оптимальной является энергия пучка в 3 МэВ при двустороннем облучении костного образца.

При таких условиях пучки быстрых электронов становятся перспективной альтернативой традиционным гамма-квантам, и их доля на современном рынке радиационной стерилизации может существенно вырасти.

Исследование выполнено в рамках темы государственного задания АААА-А20-120061890024-5 при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Розанов В.В., Матвейчук И.В. // Альм. клин. мед. 2019. Т. 47. № 7. С. 634.
2. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П. и др. // Изв. РАН. Сер. физ. 2020. Т. 84. № 4. С. 521; Rozanov V.V., Matveychuk I.V., Chernyaev A.P. et al. // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2020. V. 84. No. 4. P. 403.
3. Матвейчук И.В., Розанов В.В., Гордонова И.К. и др. Комбинированный способ стерилизации костных имплантатов. Пат. РФ № 2630464, кл. А61L23. 2017.
4. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П. и др. // Изв. РАН. Сер. физ. 2021. Т. 85. № 5. С. 745; Rozanov V.V., Matveychuk I.V., Chernyaev A.P. et al. // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2021. V. 85. No. 5. P. 581.
5. Шангина О.Р., Нигматуллин Р.Т. // Морфология. 2006. Т. 129. № 3. С. 44.
6. Денисов-Никольский Ю.И., Миронов С.П., Омеляненко Н.П. и др. Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедии. М.: ОАО «Типография «Новости», 2005. 336 с.
7. Черняев А.П., Авдюхина В.М., Близняк У.А. и др. // Учен. зап. физ. фак-та. МГУ. 2020. № 2. С. 1920303.
8. Алимов А.С., Близняк У.А., Борщевская П.Ю. и др. // Изв. РАН. Сер. физ. 2017. Т. 81. № 6. С. 819; Alimov A.S., Bliznyuk U.A., Borshchovskaya P.U. et al. // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2017. V. 81. No. 6. P. 743.
9. Савельев В.И., Булатов А.А., Рыков Ю.А. Комбинированный способ стерилизации костных трансплантатов. Пат. РФ № 2356224, кл. А01N1/02. 2009.
10. Lei F., Truscott P.R. // IEEE Trans. Nucl. Sci. 2002. V. 49. No. 6. P. 2788.
11. Allison J. // IEEE Trans. Nucl. Sci. 2006. V. 53. No. 1. P. 270.
12. Allison J. Geant4 Developments and Applications // IEEE Trans. Nucl. Sci. 2006. V. 53. No. 1. P. 270.
13. Singh R., Singh D., Singh A. // World J. Radiol. 2016. V. 8. No. 4. P. 355.
14. Черняев А.П. Радиационные технологии. Наука. Народное хозяйство. Медицина. М.: Изд-во Московского университета, 2019. 231 с.
15. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Литвинов Ю.Ю. и др. // Биорадикалы и антиоксиданты. 2016. Т. 3. № 3. С. 229.

16. Розанов В.В., Матвейчук И.В., Черняев А.П., Николаева Н.А. // Изв. РАН. Сер. физ. 2019. Т. 83. № 10. С. 1415; Rozanov V.V., Matveychuk I.V., Chernyaev A.P., Nikolaeva N.A. // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2019. V. 83. No. 10. P. 1311.
17. Черняев А.П., Розанов В.В., Беклемишев М.К. и др. // Изв. РАН. Сер. физ. 2020. Т. 84. № 11. С. 1619; Chernyaev A.P., Rozanov V.V., Beklemishev M.K. et al. // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2020. V. 84. No. 11. P. 1380.

## Model analysis of dose distribution in bone implant during radiation sterilization

V. V. Rozanov<sup>a, b, \*</sup>, A. O. Khutsistova<sup>a</sup>, I. V. Matveychuk<sup>b</sup>, A. P. Chernyaev<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>b</sup> Russian Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

\*e-mail: vrozanov@mail.ru

A simulation of the process of radiation treatment of a bone implant with a flux of gamma quanta and a beam of accelerated electrons was carried out by using of the GEANT4 software package. The data on the spatial distribution of the absorbed dose in the sample with the characteristics of the bone tissue, depending on the determining conditions of the radiation treatment process, were obtained.