

LXXI Международная конференция
«Ядро–2021. Ядерная физика и физика элементарных частиц. Ядерно-физические
технологии»

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДОЗЫ ПРИ СТЕРИЛИЗАЦИИ КОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

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

Московский Государственный Университет

им. М.В. Ломоносова, Москва;

*Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических
растений, Москва;*





Эпидемия остеопороза



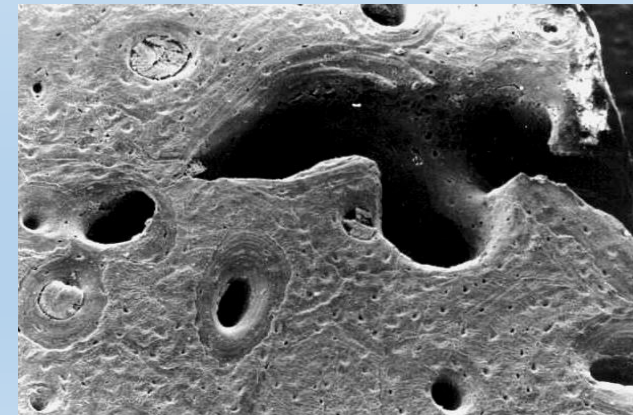
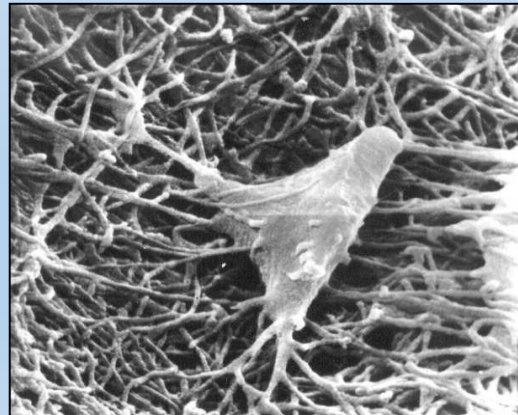
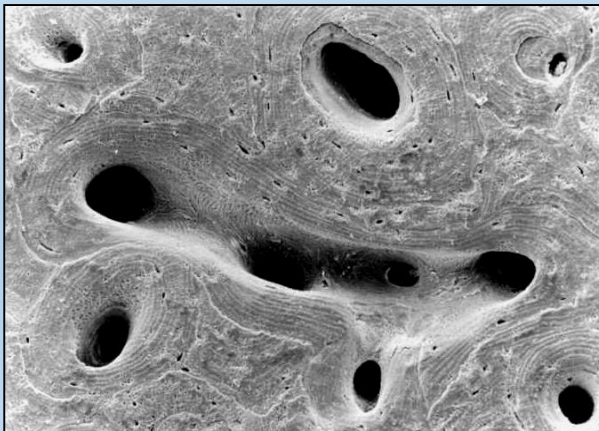
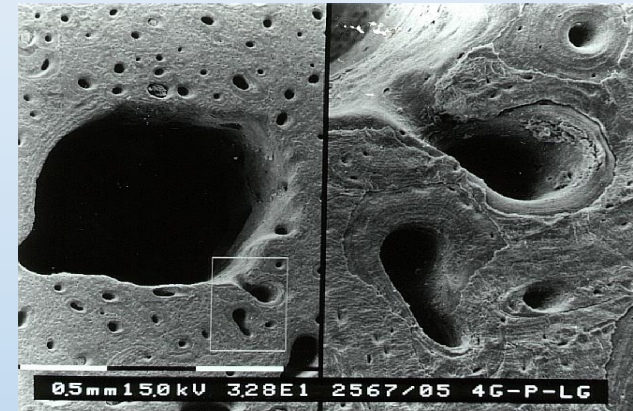
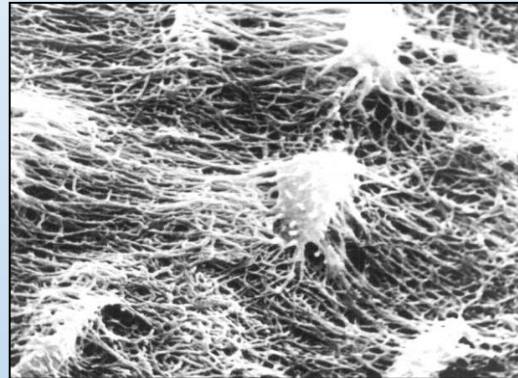
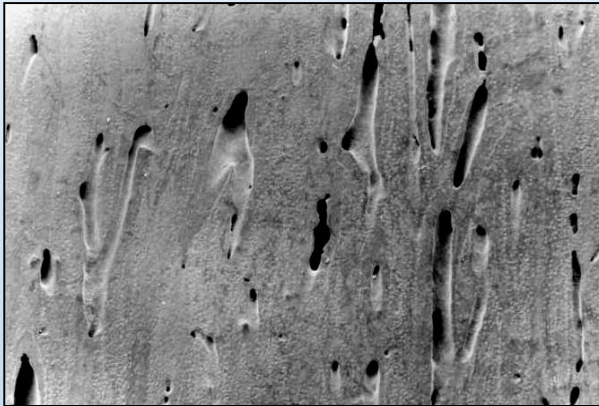


Разновидности костных трансплантатов





Система внутрикостных пространств





Методы стерилизации

термическая
обработка

криообработка

химическая
обработка

микроволны

пары перекиси
водорода

антибиотики

окись этилена

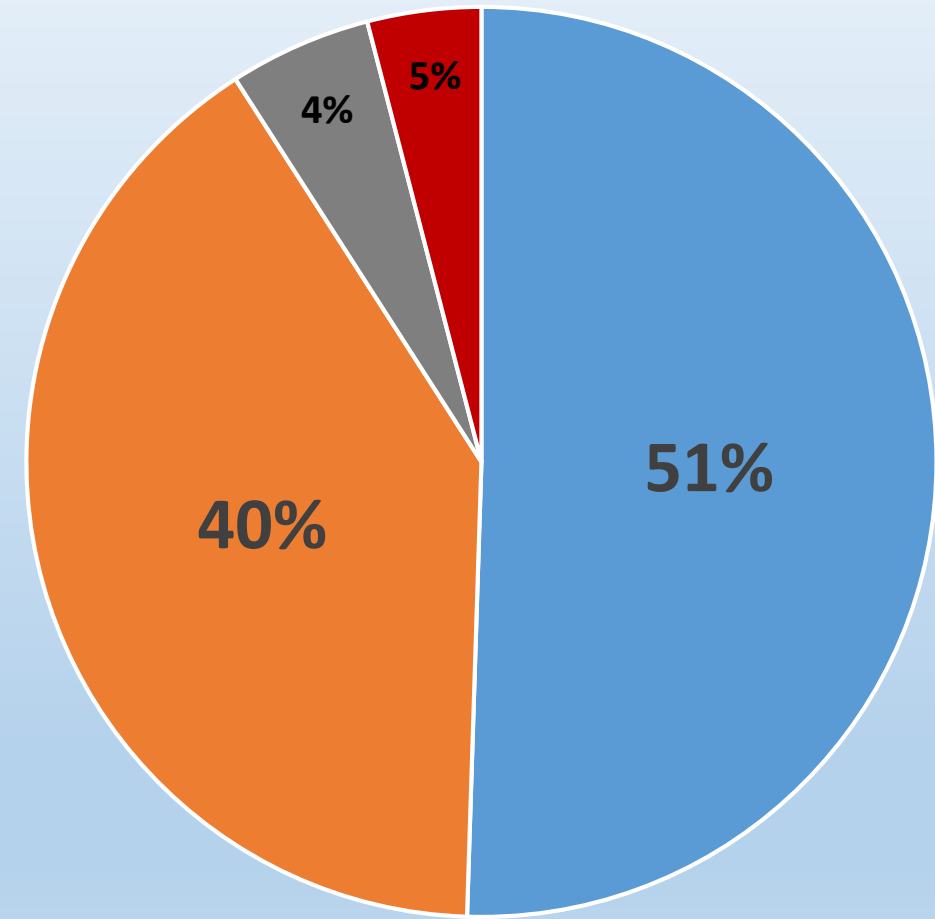
ОЗОН

радиационное
воздействие



Мировой рынок стерилизации

- Оксид этилена;
- Гамма излучение от радиоактивных источников:
 - Co^{60} ;
 - Cs^{137} ;
- Пучки быстрых электронов;
- Другие виды стерилизации (рентген, озон)





Гамма-излучение

| Преимущества | Недостатки |
|--|--------------------------|
| Требует мало электроэнергии | Радиоактивный источник |
| Простая схема управления | Большое время экспозиции |
| Большая глубина проникновения (до 50 см в полимерах) | Сложности контроля дозы |
| Низкая стоимость | Требует замены источника |

Пучок быстрых электронов

| Преимущества | Недостатки |
|--|-------------------------------|
| Малое время экспозиции (5-30 сек) | Требует много электроэнергии |
| Более точный контроль дозы | Высокая стоимость |
| Контроль глубины проникновения (до 8 см в полимерах) | Малая проникающая способность |



Радиационное воздействие *in vitro*

- При низких значениях дозы (до 5 кГр) не отмечено существенных структурно-функциональных изменений;
- Начиная с 15 кГр, происходят изменения в структуре коллагеновых волокон, включая их набухание и разволокнение, что неизбежно приводит к снижению механической прочности тканей;
- В диапазоне до 25 кГр показали существенное уменьшение предела прочности и относительной деформации (вплоть до 25 %) вблизи границ зоны упругих деформаций, зоны текучести и разрушения.
- При значении дозы в пределах (25 - 50) кГр прочность при испытании на изгиб может снижаться почти на треть, изменение жесткости, удлинения образцов, выражено в меньшей степени;
- При высоких дозах ионизирующего облучения (выше 50 кГр) могут возникать значительные физические и химические изменения, существенно влияющие на биологические свойства тканевых аллотрансплантатов.



Радиационная стерилизация

| Преимущества | Недостатки |
|---|--|
| Значительная проникающая способность | Снижение остеоиндуктивных свойств имплантата |
| Отсутствие существенного нагрева образцов | Разрушение морфогенетических белков |
| Возможность обработки костных фрагментов в герметичной упаковке | Изменение скорости резорбции трансплантата <i>in vivo</i> |
| Высокая эффективность стерилизации | Изменение структуры (начиная с дозы 15 кГр) |
| | Нарушения структуры коллагеновых волокон (набухание, расслоение) |

GEANT4

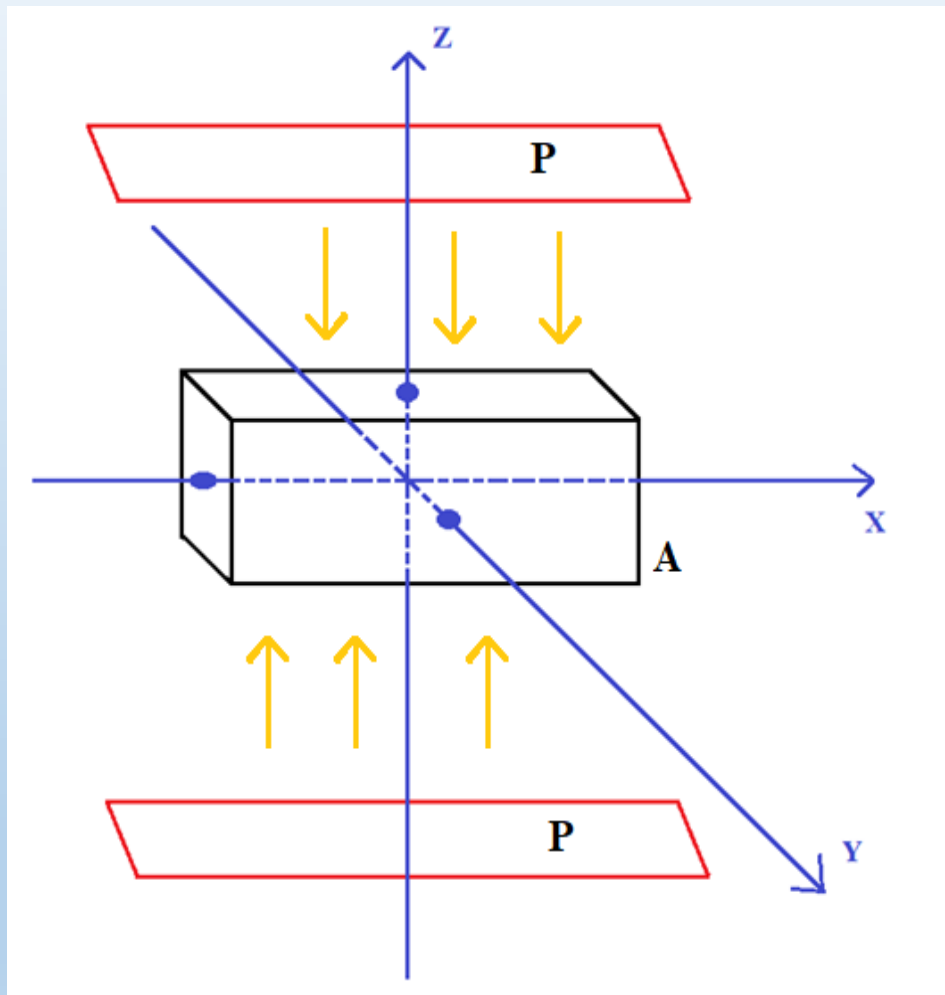
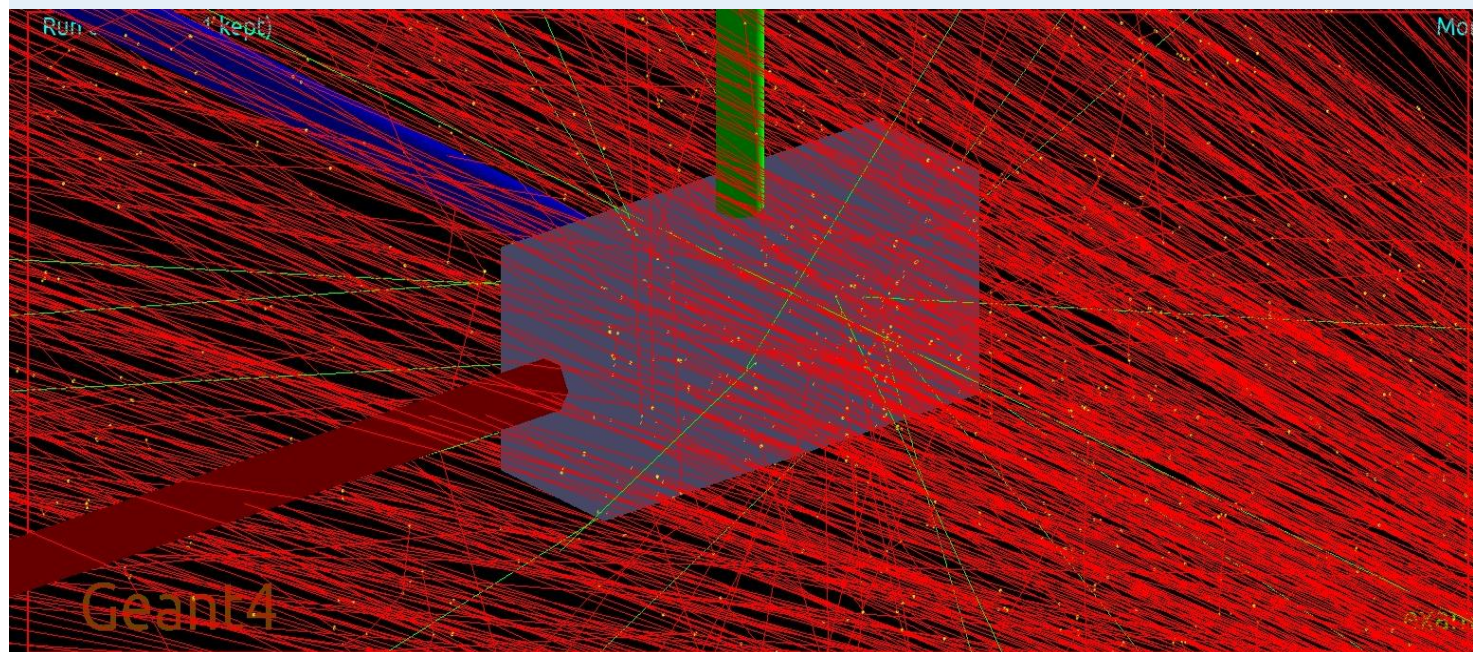


Схема моделируемой установки:
P – источники, *A* – облучаемый образец
костной ткани.



Визуализация моделируемой установки:
в центре находится **кортикальная кость** формы параллелепипеда с
длинами граней 18 мм по оси Ox зелёного цвета и 8 мм по оси Oy
красного цвета, толщина варьируется; красными линиями
показаны траектории электронов, зелёными — гамма-квантов.



Цель данной работы:

- Оценка равномерности облучения костных имплантатов;
- Определение условий радиационной обработки, при которых распределение дозы в образце более однородно.

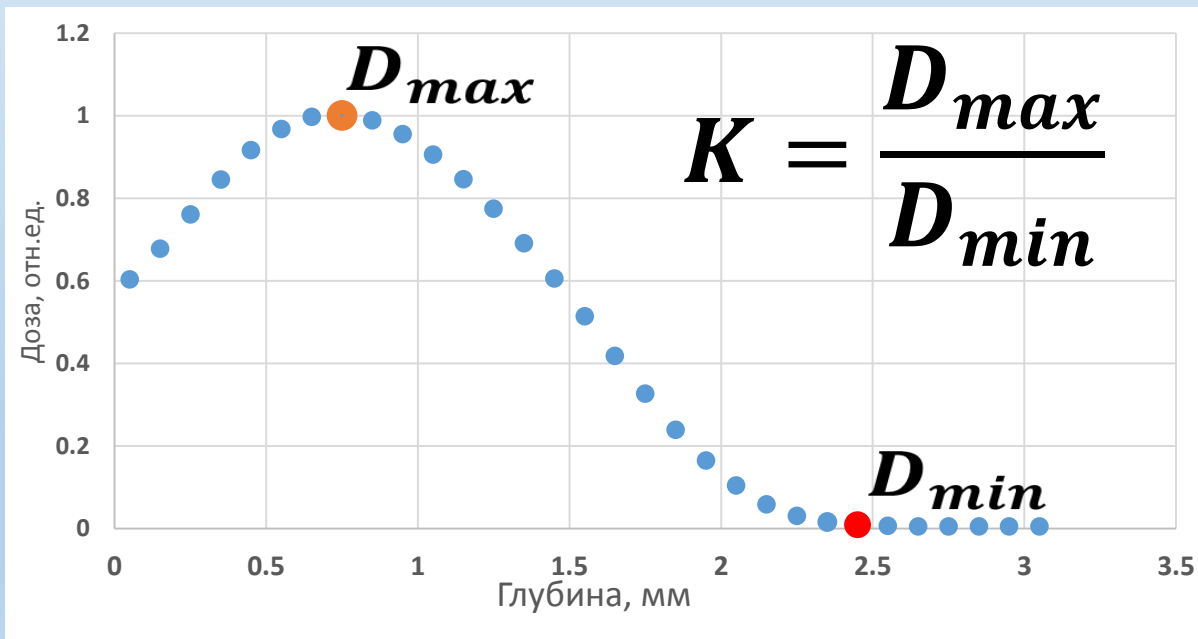
Для достижения данной цели необходимо решить следующие задачи:

- Программная реализация моделирования эксперимента по прохождению ионизирующего излучения;
- Исследование зависимости вида распределений поглощенной дозы от геометрических параметров костного образца и характеристик источника;
- Выработка практических рекомендаций по оптимизации параметров радиационного воздействия на основа полученных зависимостей.

LXXI Международная конференция
«Ядро–2021. Ядерная физика и физика элементарных
частиц. Ядерно-физические технологии»



В качестве количественной оценки равномерности распределения дозы в костном образце при расчетах используется величина коэффициент неравномерности K :



Качественный график к определению коэффициента неравномерности.

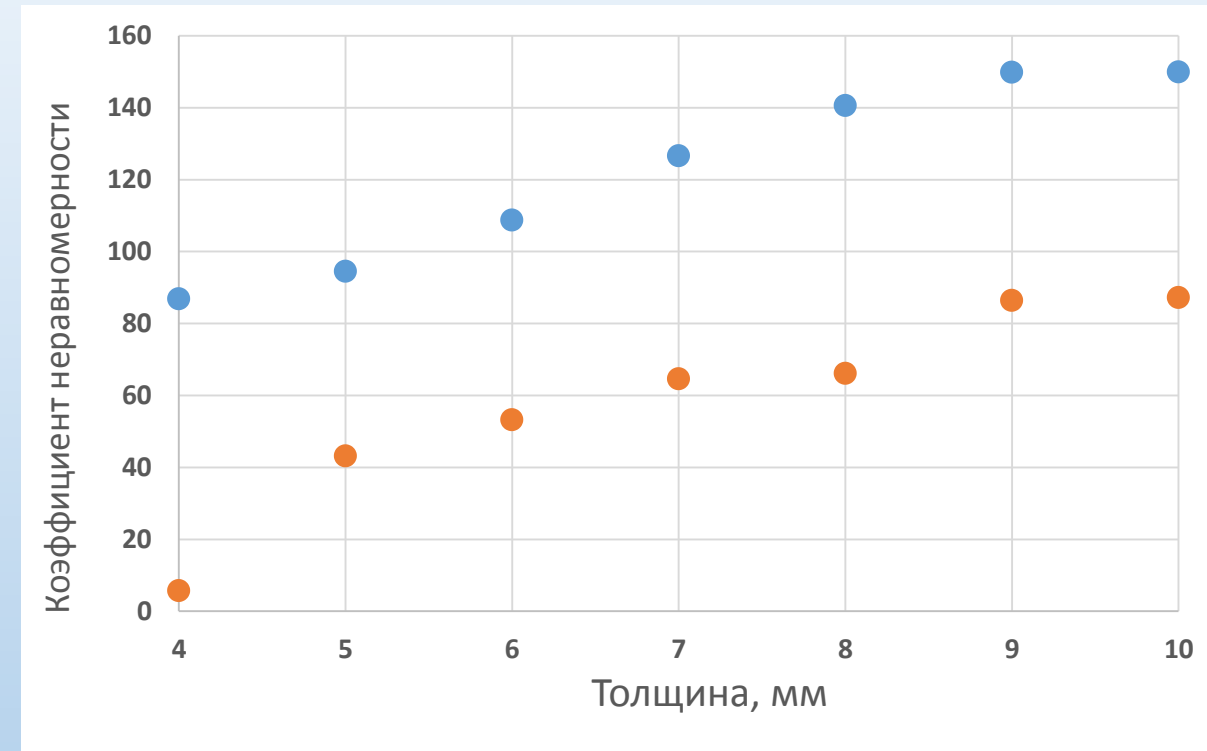
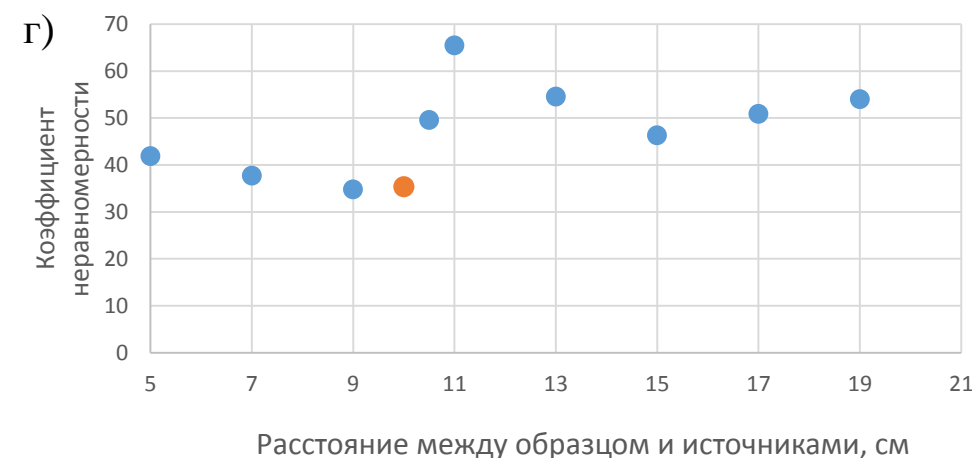
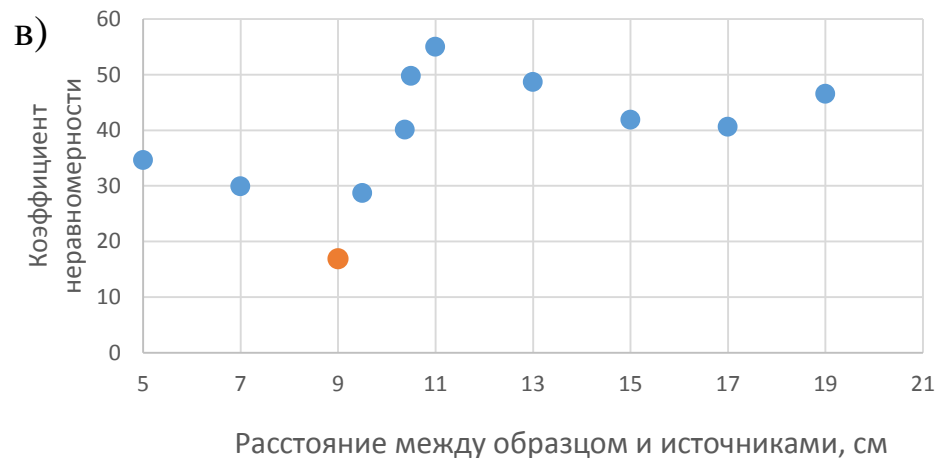
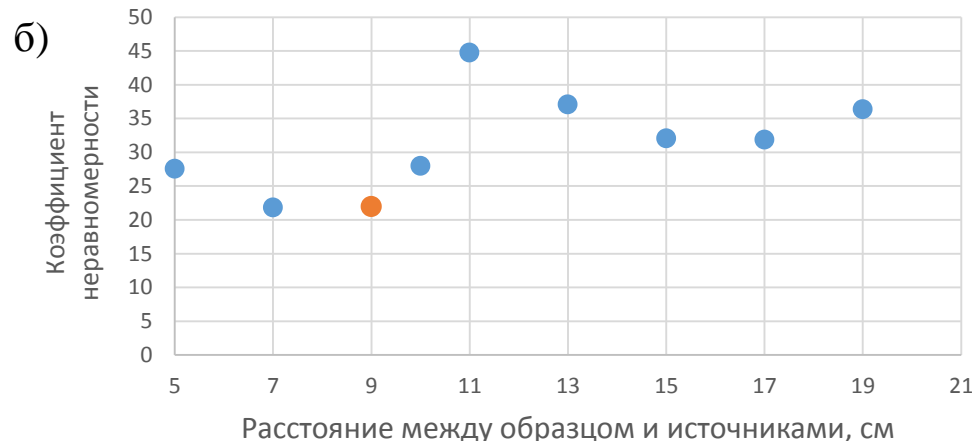
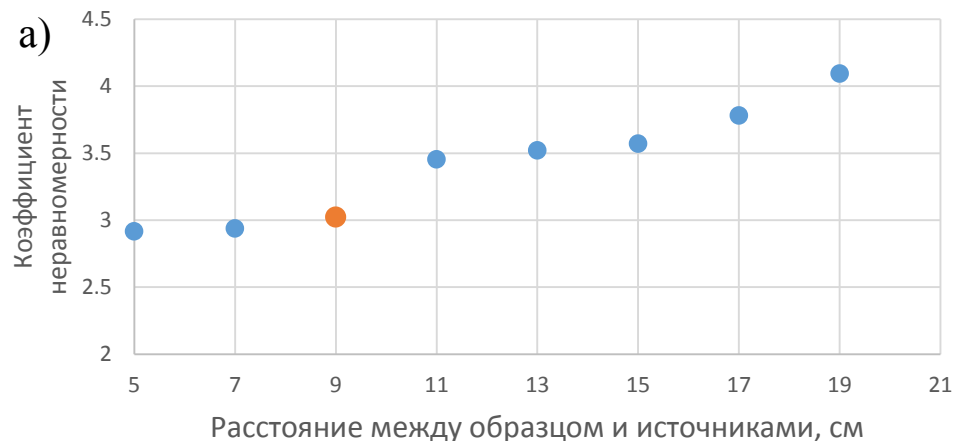


Рис. 1. Графики зависимости коэффициента неравномерности от толщины образца при его облучении с одной стороны (●); с противоположных сторон (●) при начальной энергии 1 МэВ при расстоянии между источниками и образцом 15 см.

Зависимость коэффициента неравномерности от расстояния между источниками и образцом



| Толщина, мм | D, см | K |
|-------------|-------|------|
| 4 | 9 | 3 |
| 6 | 7 | 21,8 |
| 8 | 9 | 16,9 |
| 10 | 10 | 35,3 |

Значения коэффициента неравномерности и оптимальные величины расстояния между источниками и образцом при его соответствующей толщине

Рис. 2 (а-г). Графики зависимости коэффициента неравномерности от расстояния между источниками и образцом при его толщине: а) 4 мм; б) 6 мм; в) 8 мм; г) 10 мм при энергии излучения 1 МэВ .

Распределение относительной поглощенной дозы при разных величинах энергии частиц

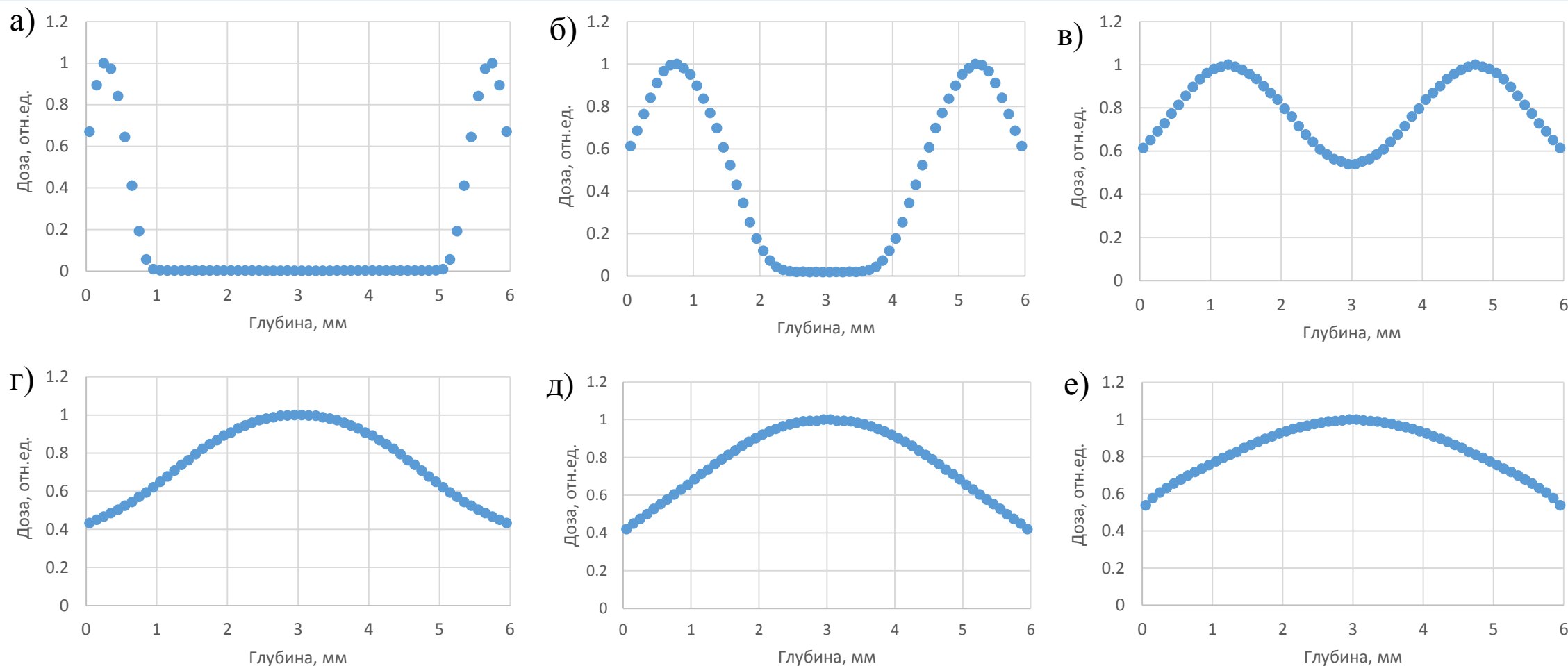
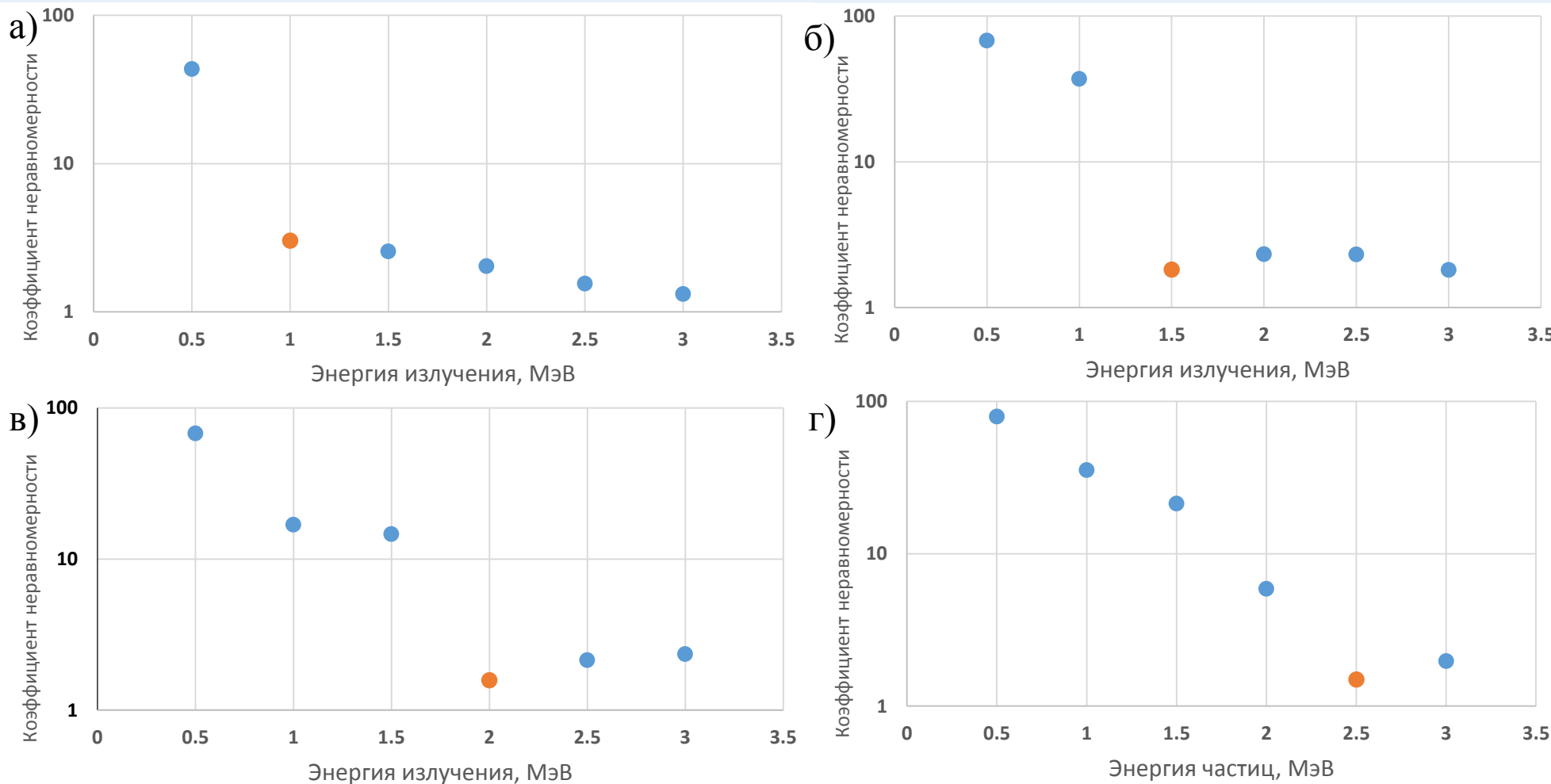


Рис. 3(а-е). Глубинное распределение величины поглощенной дозы в кости толщиной 6 мм при энергии: а) 0,5 МэВ ($K=427,55$); б) 1 МэВ ($K=51,38$); в) 1,5 МэВ ($K=1,85$); г) 2 МэВ ($K=2,33$); д) 2,5 МэВ ($K=2,32$); е) 3 МэВ ($K=1,82$). 14

Зависимость коэффициента неравномерности от величины энергии частиц



| Толщина, мм | Е, МэВ | К |
|-------------|--------|------|
| 4 | 1 | 3 |
| 6 | 1,5 | 1,82 |
| 8 | 2 | 1,58 |
| 10 | 2,5 | 1,5 |

Значения коэффициента неравномерности и оптимальные величины энергии пучка электронов при соответствующей толщине образца

Рис. 4(а-г). Графики зависимости коэффициента неравномерности от величины начальной энергии при толщине образца: а) 4 мм; б) 6 мм; в) 8 мм; г) 10 мм.

Распределения относительной поглощенной дозы при использовании гамма-излучения

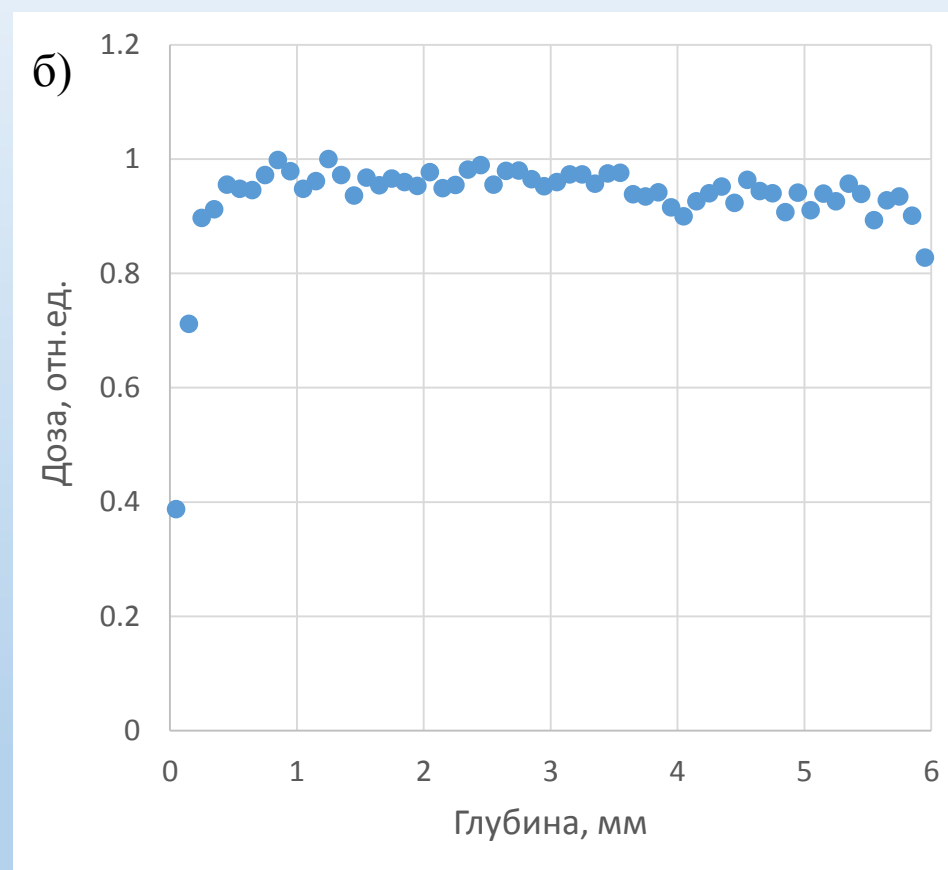
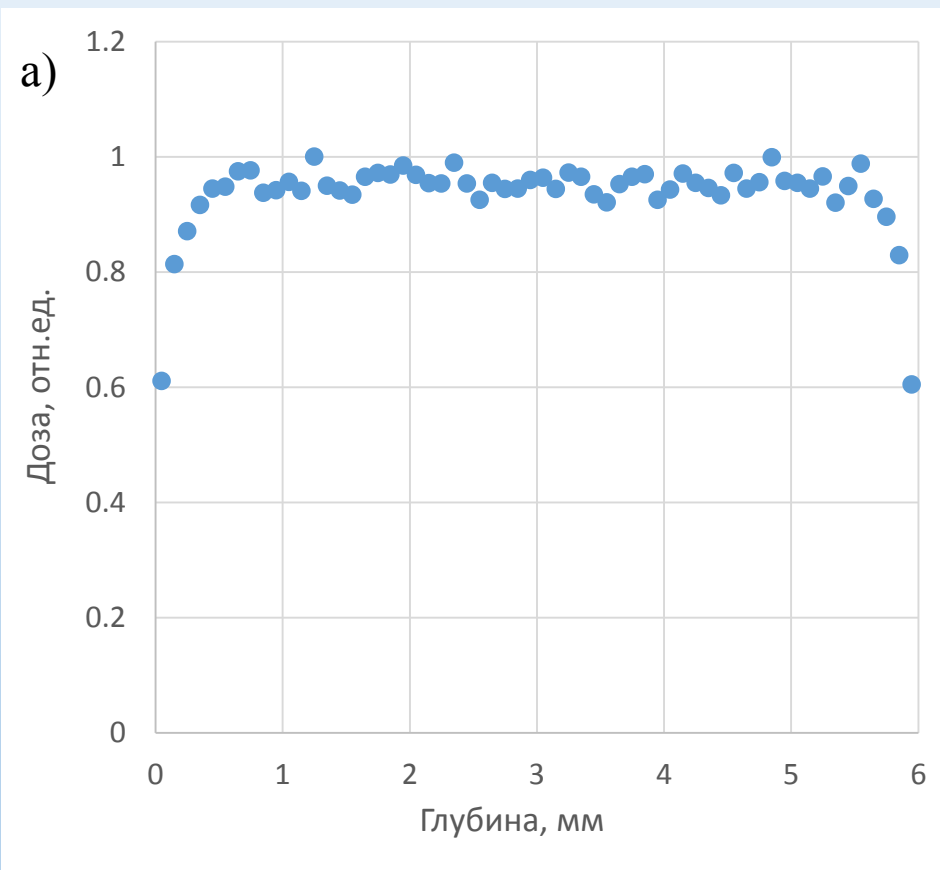


Рис. 5(а, б). Глубинное распределение величины поглощенной дозы в кости при облучении гамма-квантами при расстоянии 15 см между образцом толщиной 6 мм и источниками с энергией: а) 0,5 МэВ ($K=2,23$); б) 1 МэВ ($K=2,58$).

Итоги работы



В работе проведено моделирование посредством использования программного пакета GEANT4 прохождения пучков быстрых электронов через фрагмент костной ткани в процессе радиационной стерилизации.

1. При варьировании толщины образца наибольшая равномерность распределения дозы имеет место при наименьших величинах толщины фрагмента. При этом при облучении костного образца пучком электронов с энергией 1 МэВ на расстоянии 15 см до 80% поглощенной дозы приходится на приповерхностный слой толщиной 1,5-2 мм.
2. Для достижения необходимой равномерности следует принимать дополнительные меры: исследуемый образец следует вращать или переворачивать либо облучать с двух сторон, так как иначе будет полностью обработана лишь одна сторона объекта.

Итоги работы



3. Исследованы зависимости коэффициента неравномерности от расстояния между источником и образцом D и от величины энергии пучка быстрых электронов E для разных величин толщины образца L. Полученные результаты позволили выделить оптимальные значения данных параметров, при которых возможно получение равномерного распределения поглощенной дозы.

| L, мм | D, см | E, МэВ | K |
|----------|----------|-----------|-----|
| 4 | 9 | 1 | 3 |
| 6 | 7 | 1,5 | 1,8 |
| 8 | 9 | 2 | 1,6 |
| 10 | 10 | 2,5 | 1,5 |

4. Проведены контрольные модельные расчеты пространственного распределения поглощенной дозы в костном образце при его облучении потоком гамма-квантов с характеристиками, соответствующими параметрам задачи. В результате было получено равномерное распределение дозы по всей толщине образца, что хорошо согласуется с известными экспериментальными данными и подтверждает адекватность принятого в работе модельного подхода.

Таким образом, для каждой величины толщины костного фрагмента можно подобрать энергию частиц и расстояние между их источником и образцом так, чтобы достигалась наибольшая равномерность распределения поглощенной дозы.

**LXXI Международная конференция
«Ядро–2021. Ядерная физика и физика элементарных
частиц. Ядерно-физические технологии»**

Спасибо за внимание!



Итоги работы



В работе проведено моделирование посредством использования программного пакета GEANT4 прохождения пучков быстрых электронов через фрагмент костной ткани в процессе радиационной стерилизации.

1. При варьировании толщины образца наибольшая равномерность распределения дозы имеет место при наименьших величинах толщины фрагмента и двустороннем облучении.
2. Для достижения необходимой равномерности следует принимать дополнительные меры: исследуемый образец следует вращать или переворачивать либо облучать с двух сторон, так как иначе будет полностью обработана лишь одна сторона объекта. Также было выяснено, что при одностороннем облучении костного образца пучком электронов с энергией 1 МэВ на расстоянии 15 см до 80% поглощенной дозы приходится на приповерхностную зону толщиной 1,5-2 мм.

3. Исследованы зависимости коэффициента неравномерности от расстояния между источником и образцом D и от величины энергии пучка быстрых электронов E для разных величин толщины образца L. Полученные результаты позволили выделить оптимальные значения данных параметров, при которых возможно получение равномерного распределения поглощенной дозы.

| L, мм | D, см | E, МэВ | K |
|-------|-------|--------|-----|
| 4 | 9 | 1 | 3 |
| 6 | 7 | 1,5 | 1,8 |
| 8 | 9 | 2 | 1,6 |
| 10 | 10 | 2,5 | 1,5 |

4. Проведены контрольные модельные расчеты пространственного распределения поглощенной дозы в костном образце при его облучении потоком гамма-излучения с характеристиками, соответствующими параметрам задачи. В результате было получено равномерное распределение дозы по всей толщине образца, что хорошо согласуется с известными экспериментальными данными и подтверждает адекватность принятого в работе модельного подхода.

Таким образом, для каждой величины толщины костного фрагмента можно подобрать начальную энергию частиц и расстояние между их источником и образцом так, чтобы достигалась наибольшая равномерность распределения поглощенной дозы.



**Летальность при повреждении
костно-суставного аппарата и при инсульте**

| Смертность на 100,000 женщин | Перелом бедря | Инсульт |
|---|--------------------------|----------------|
| Швеция | 177 | 154 |
| Дания | 154 | 180 |
| Германия | 131 | 190 |



Радиационное воздействие *in vivo*

- Первоначальные изменения начинаются с величины дозы, равной 9,6 Гр;
- Дозы, превышающие 30 Гр, вызывают изменения в остеобластах, остеоцитах, хондроцитах, а также в клетках костного мозга, сосудах и строме тканей;
- При дозе до 80 Гр наступают сильные изменения в структуре костной и хрящевой ткани, значительный рост микро- и макропереломов, развитие сколиозов, остеохондрозов, деформирующих артрозов.



Рентгеновская стерилизация

- Сравнительно недавнее направление развития;
- В качестве источника могут быть использованы промышленные рентгеновские трубки с рабочим напряжением 30–50 кВ;
- Высокопроникающие рентгеновские лучи позволяют обрабатывать продукты непосредственно на поддонах с высокой однородностью дозы;
- Технология характеризуется средней стоимостью эксплуатационных затрат;
- Объединяет в себе в определенной степени характеристики обоих предшественников:
 - высокая проникающая способность, низкая мощность дозы и продолжительная экспозиция, как у гамма-квантов;
 - возможность отключения и отсутствие излучения по завершении производственного процесса, как у электронов.

Распределение поглощенной дозы при разных величинах начальной энергии частиц

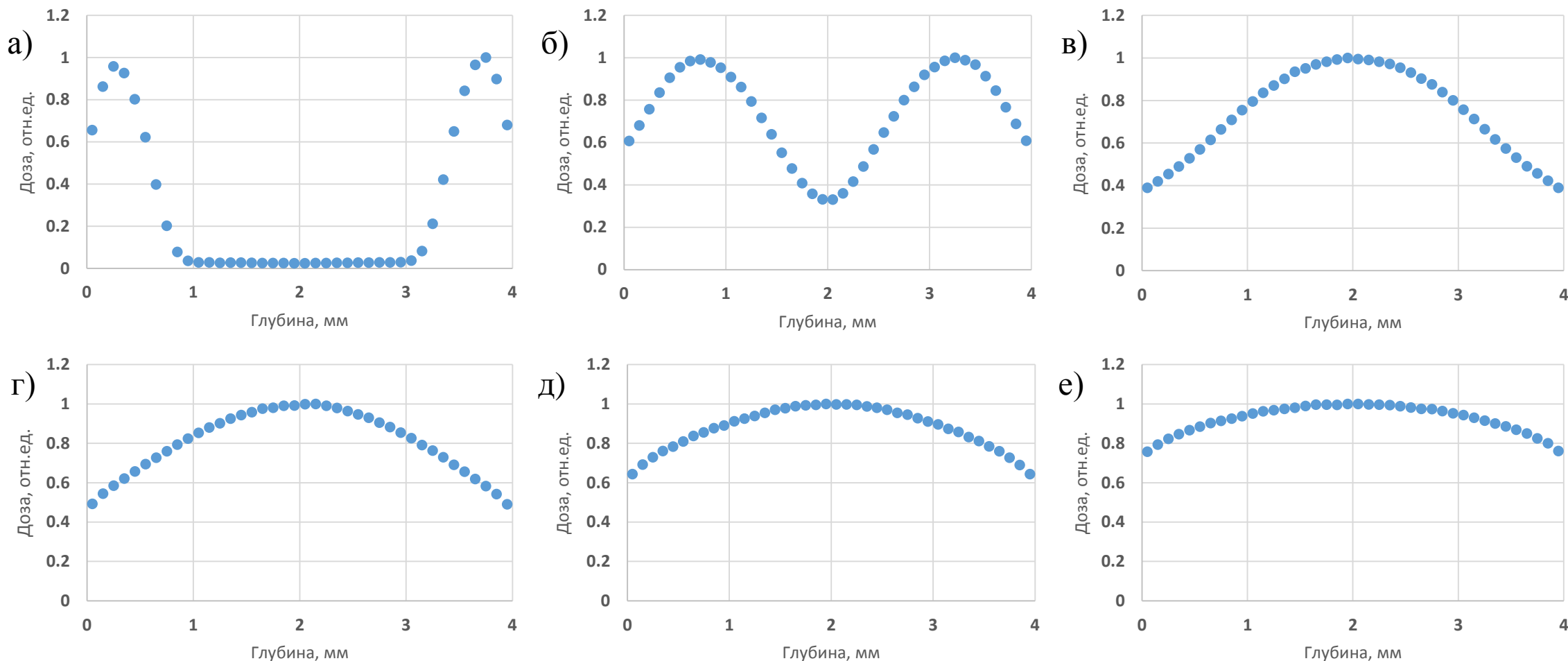


Рис. 3(а-е). Глубинное распределение относительной поглощенной дозы в кости толщиной 4 мм при энергии: а) 0,5 МэВ ($K=42,55$); б) 1 МэВ ($K=3,02$); в) 1,5 МэВ ($K=2,57$); г) 2 МэВ ($K=2,04$); д) 2,5 МэВ ($K=1,55$); е) 3 МэВ ($K=1,32$).

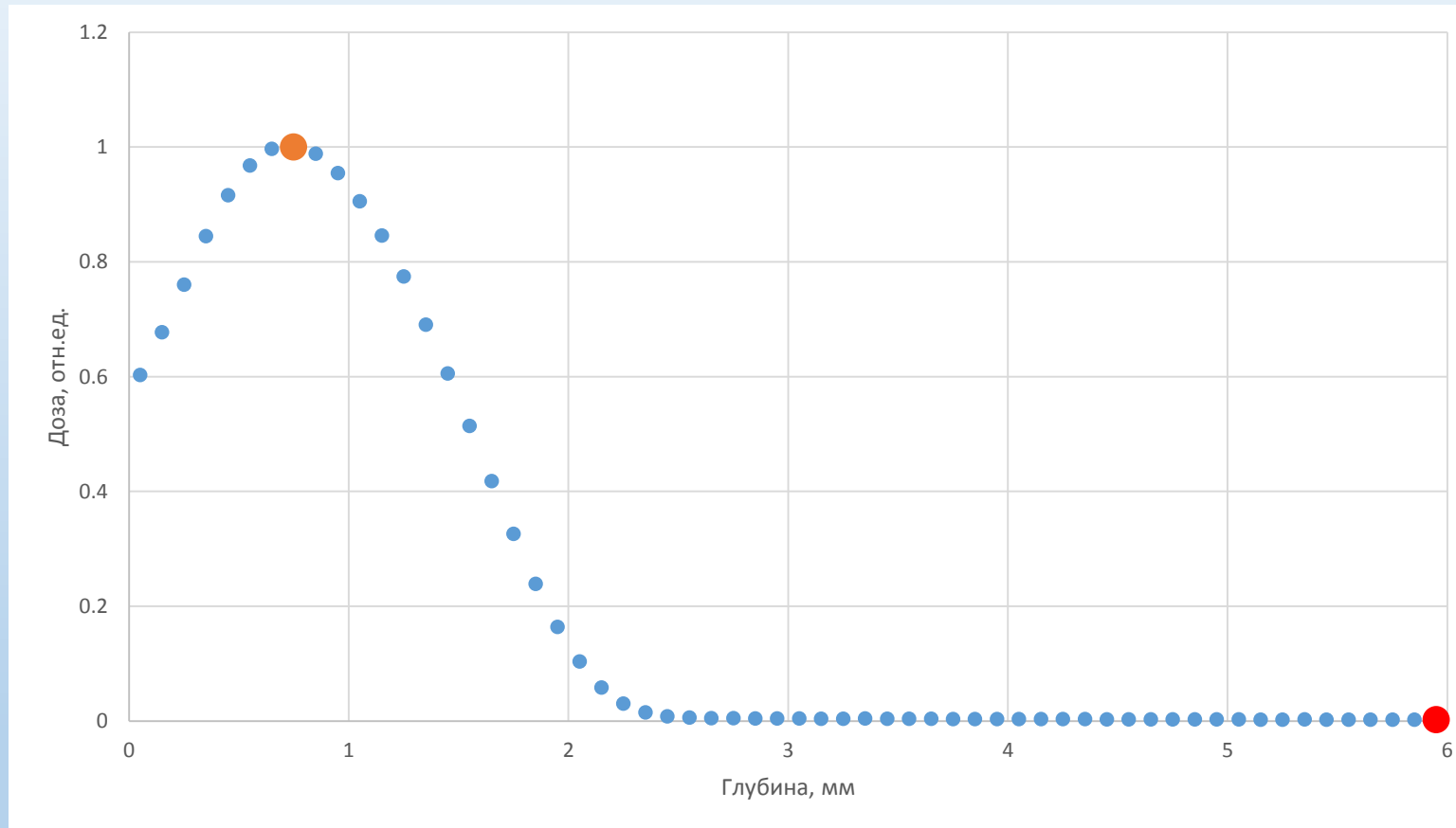
LXXI Международная конференция
«Ядро–2021. Ядерная физика и физика элементарных
частиц. Ядерно-физические технологии» "



Определяющим параметром при процессе стерилизации является величина поглощенной дозы. Доза, установленная МАГАТЭ для стерилизации костных имплантатов — 25 кГр. Одной из главных проблем является максимально возможное уменьшение дозы с соблюдением условия высокой стерильности имплантатов. Однако, такая доза может стать критической с точки зрения сохранения активности морфогенетических белков.

Величина дозы в процессе радиационной стерилизации костных имплантатов зависит от многих параметров процесса радиационной обработки. В связи с этим при выборе и реализации радиационного способа стерилизации очень важно правильно метрологически обеспечить получение облучаемыми образцами необходимой дозы при проведении экспериментальных работ.

**LXXI Международная конференция
«Ядро–2021. Ядерная физика и физика элементарных
частиц. Ядерно-физические технологии»**



Глубинное распределение относительной поглощенной дозы в кости толщиной 6 мм при энергии 1 МэВ на расстоянии между образцом и источником 15 см ($K= 465$).



