

46. McConnell M L et al. *Solar Phys.* **210** 125 (2002)
47. Steven E et al. *Astrophys. J.* **638** 1129 (2006)
48. Котов Ю Д, Боговалов С В, Ендалова О В *Изв. АН. Сер. физ.* **61** 1201 (1997)
49. Ramaty R, Lingenfelter, Kozlovsky *IAU Symp.* (Eds L da Silva, M Spite, J R De Medeiros) **198** 51 (2000)
50. *Космический комплекс "КОРОНАС-ФОТОН". Справочные материалы* (Под ред. Л А Макриденко, Ю Д Котова, К А Боярчука, С Н Волкова, Р С Салихова) (М.: НПП ВНИИЭМ, 2008) ISBN 978-5-903194-03-2
51. Сб. *Первые этапы летных испытаний и выполнение программы научных исследований по проекту КОРОНАС-ФОТОН* (Под ред. Р Р Назирова, И В Чулкова, В Н Юрова) (М.: ИКИ РАН, 2010)
52. Котов Ю Д и др., в сб. *Научная сессия МИФИ-2009* (М.: НИЯУ МИФИ, 2009) **1** 100 (2009)
53. Архангельский А И и др. *Труды НПП ВНИИЭМ. Вопросы электромеханики* **111** (4) 9 (2009) ISBN 0205-9428
54. Сайт ТЕСИС
55. <http://lasp.colorado.edu/lisird/index.html>
56. Rao A R et al. *Astrophys. J.* **714** 1142 (2010)
57. Churazov E et al. *Mon. Not. R. Astron. Soc.* **000** 1 (2001)

PACS numbers:
DOI:

Лазерная физика в медицине

И.А. Щербаков

В области лазерной медицины Институт общей физики им. А.М. Прохорова (ИОФ) РАН сотрудничает с различными организациями. Это ряд академических институтов: Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН (ИПЛИТ), Институт спектроскопии РАН, Институт аналитического приборостроения РАН, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; ведущие медицинские центры страны: Межотраслевой научно-технический комплекс (МНТК) "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росздрава, Российская медицинская академия последилового образования, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Центральная клиническая больница № 1 ОАО "Российские железные дороги", а также ряд коммерческих компаний: "Оптосистемы", "Визионика", "Новые энергетические технологии", "Лазерные технологии в медицине", "Кластер", Научно-технический центр "Волоконно-оптические информационно-измерительные системы".

Уникальные свойства лазера, позволяющие максимально концентрировать энергию в пространстве, во времени и спектральном диапазоне, делают этот прибор незаменимым инструментом во многих областях человеческой деятельности, в частности в медицине.

На рисунке 1 приведены длины волн лазеров, нашедших в той или иной степени применение в медицинской практике. Как видно, спектральный диапазон простирается от ультрафиолетовой до средней инфракрасной области. При этом диапазон плотности энергии охватывает три порядка (от 1 Дж см⁻² до 10³ Дж см⁻²),

диапазон плотности мощности — 18 порядков (от 10⁻³ Вт см⁻² до 10¹⁵ Вт см⁻²), временной диапазон — 16 порядков, от непрерывного излучения (~ 10 с) до фемтосекундных импульсов (10⁻¹⁵ с). Широкие диапазоны изменения параметров излучения дают возможность организовывать самые разные механизмы воздействия на биоткани.

На первых стадиях развития лазерной медицины модель биоткани представлялась как вода с "примесями", поскольку человек, как известно, на 75–80 % состоит из воды. Поэтому механизм воздействия лазерного излучения на биоткани определяется поглощением воды. При применении непрерывных лазеров такая концепция была более или менее работоспособной. Если необходимо организовать воздействие на поверхность биоткани, то следует выбрать длину волны излучения, сильно поглощаемого водой. Для объемного воздействия на биоткани, напротив, требуется излучение с такой длиной волны, чтобы оно слабо поглощалось водой. Однако, как выяснилось в дальнейшем, другие компоненты биоткани также обладают способностью поглощать. В частности, в видимой области спектра существует сильное поглощение крови (рис. 2). Пришло понимание того, что биоткань — это не просто вода с примесями, а гораздо более сложный объект.

В то же время начали применяться импульсные лазеры. Воздействие на биоткани при этом определяется комбинацией длины волны, плотности энергии и длительности импульса излучения. В частности, длительность лазерного импульса является важным фактором, позволяющим разделить термическое и нетермическое воздействие.

В практику вошли импульсные лазеры с большим диапазоном изменения длительности импульса — миллисекунды, микросекунды, наносекунды, пикосекунды и фемтосекунды (10⁻¹⁵ с). При этом оказываются эффективными различного рода нелинейные процессы, а именно: оптический пробой на поверхности мишени, многофотонное поглощение, образование и развитие плазмы, генерация и распространение ударных волн. Стало очевидным, что невозможно создать единый алгоритм поиска нужного лазера и в каждом конкретном случае требуется свой алгоритм. С одной стороны, это крайне осложнило задачу, с другой — открыло совершенно фантастические возможности варьировать способы воздействия на биологическую ткань.

Большое значение при взаимодействии излучения с биотканями имеет также рассеяние. На рисунке 3 приведены два конкретных примера распределения интенсивности излучения в тканях предстательной железы собаки при падении на её поверхность лазерного излучения с разными длинами волн: $\lambda = 2,09$ мкм (Ho:YAG-лазер) и $\lambda = 1,064$ мкм (Nd:YAG-лазер). В первом случае поглощение превалирует над рассеянием, во втором — ситуация обратная (табл. 1).

В случае сильного поглощения проникновение излучения подчиняется закону Бугера – Ламберта – Бэра, т.е. имеет место экспоненциальное затухание.

В условиях доминирования рассеяния над поглощением, характерным для большинства биологических сред в видимом и ближнем инфракрасном диапазоне длин волн, достоверные оценки можно получить, используя при анализе распространения лазерного излучения в биологических тканях модель диффузного приближе-

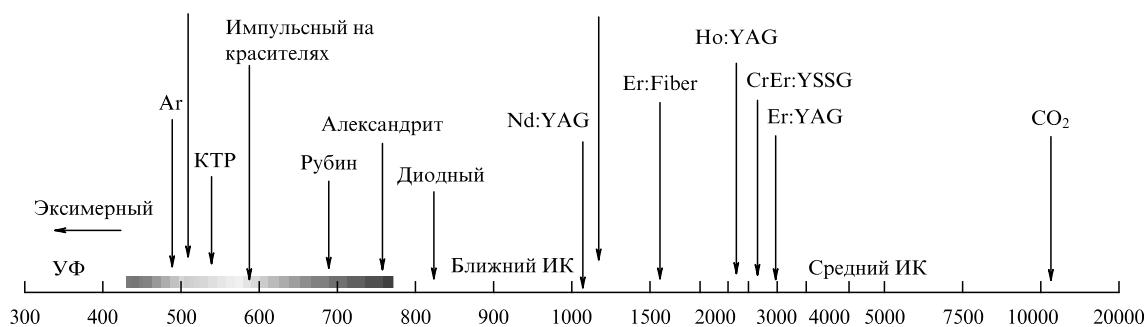


Рис. 1. Типы и длины волн излучения лазеров, применяющихся в медицинской практике.

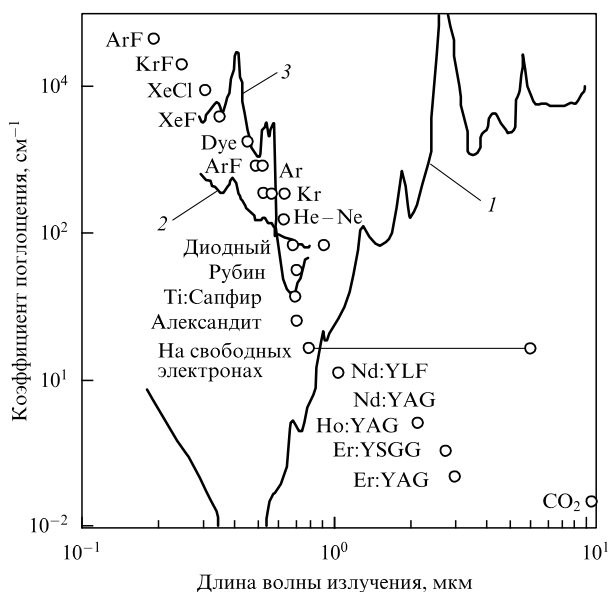


Рис. 2. Зависимость поглощения от длины волны распространяющегося лазерного излучения для: 1 — вода; 2 — аорта; 3 — кровь. Схематично указаны длины волн различных лазеров и значения коэффициентов поглощения их излучения в воде.

ния, имеющего вполне чёткие рамки применимости, которые не всегда принимаются во внимание.

Из всего сказанного следует вывод о том, что при применении того или иного лазера для конкретных операций необходимо учитывать целый ряд нелинейных процессов и соотношение рассеяния и поглощения.

На основе такого подхода в ИОФ РАН создан лазерный хирургический комплекс "Лазурит", который может выступать в качестве как скальпеля-коагулятора, так и литотриптора, т.е. прибора для разрушения камней в органах человека. Принцип литотриптора работает на новом оригинальном принципе, обеспечивающем ему уникальные свойства. Для этого используется излучение двух длин волн. Это основная длина волны лазера на основе кристалла Nd:YAlO₃ ($\lambda = 1,0796$ мкм) и его вторая гармоника (излучение в зелёной области спектра). Установка снабжена блоком обработки видеозображений и даёт возможность следить за операцией в реальном времени.

Двухволновое лазерное воздействие микросекундной длительности обеспечивает фотоакустический механизм фрагментации камней, основанный на оптико-акустическом эффекте — генерации ударных волн при взаимо-

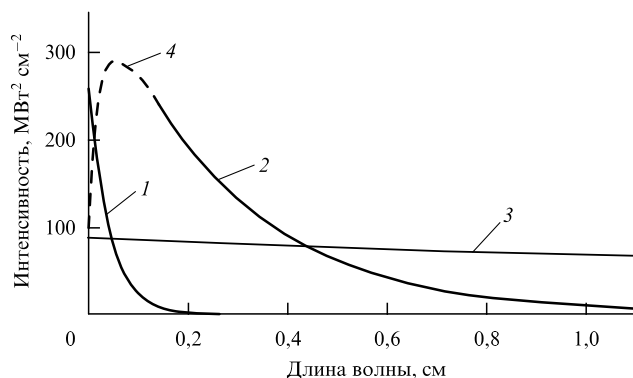


Рис. 3. Рассчитанное в диффузном приближении распределение интенсивности распространяющегося в ткани предстательной железы собаки излучения: 1 — Ho:YAG-лазера с длиной волны $\lambda \approx 2,09$ мкм, 2 — Nd:YAG-лазера с длиной волны $\lambda \approx 1,064$ мкм, 3 — интенсивность излучения Nd:YAG-лазера в отсутствие рассеяния, 4 — ожидаемая форма распределения интенсивности излучения в приповерхностном слое.

Таблица 1. Параметры лазерного излучения и оптические характеристики ткани предстательной железы собаки

	Nd:YAG	Ho:YAG
λ , мкм	1,064	2,09
E , Дж	1,0	3,0
τ , мкс	1,0	1,0
μ_a , см ⁻¹	0,27	26,93
μ'_s , см ⁻¹	17,6	—
δ_{eff} , см	0,26	0,04

действию лазерного излучения с жидкостью, — открытым А.М. Прохоровым с сотрудниками [1]. Воздействие является нелинейным и многостадийным [2, 3] (рис. 4) и включает в себя:

- оптический пробой на поверхности камня;
- образование плазменной искры;
- развитие кавитационного пузыря;
- распространение ударной волны при коллапсе кавитационного пузыря.

Таким образом, разрушение камня происходит примерно через 700 мкс с момента падения лазерного излучения на поверхность камня в результате воздействия ударной волны, генерируемой при коллапсе кавитационного пузыря. Очевидные преимущества такого метода литотрипсии состоят в следующем:

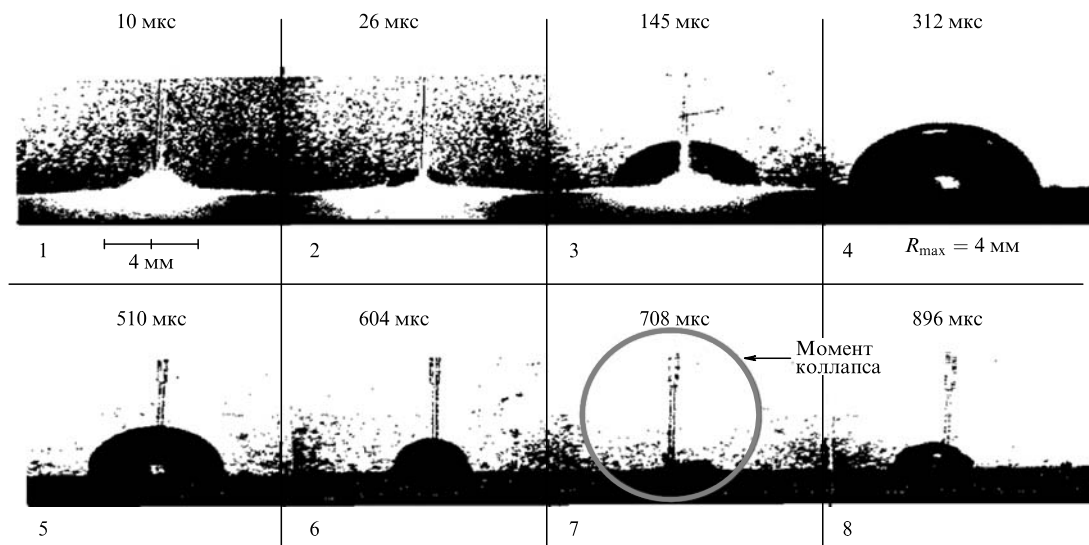


Рис. 4. Динамика развития кавитационного пузыря: 1 — плазма спустя 10 мкс после падения излучения на поверхность камня; 2–4 — рост кавитационного пузыря до максимального радиуса $R = 4$ мм через 312 мкс; 7 — момент коллапса кавитационного пузыря спустя 708 мкс [3].

Таблица 2. Химический состав камней и параметры лазерного излучения при фрагментации в экспериментах *in vitro*

№	Тип камня	Частота, Гц	Энергия, мДж	Длительность, с	Число импульсов
3	Натрия урат моногидрат	10	90	16,2	162
11	Вевиллит (кальция оксалат моногидрат)	9	100	46,8	421
17	Цистин	9	123	76,4	687

а) обеспечена безопасность воздействия на окружающие камень мягкие ткани, так как ударная волна в них не поглощается и, следовательно, не наносит им никакого вреда, присущего другим лазерным методам литотрипсии;

б) высокая эффективность при фрагментации камней любой локализации и химического состава (табл. 2);

в) высокая скорость фрагментации (см. табл. 2), продолжительность разрушения камней варьируется в диапазоне 10–70 с в зависимости от их химического состава;

г) отсутствие повреждения волоконного инструмента при доставке излучения, благодаря оптимально выбранной длительности импульса;

д) радикальное снижение числа осложнений и сокращение послеоперационного периода лечения.

Комплекс "Лазурит" включает в себя также скальпель-коагулятор, который позволяет, в частности, делать успешные уникальные операции на кровенаполненных органах, таких, например, как почка, осуществлять резекцию опухолей при онкологических образованиях с минимальной кровопотерей, без пережатия почечных сосудов и без создания искусственной ишемии органа, сопутствующей принятым сейчас способам хирургического вмешательства. Резекция осуществляется при лапароскопическом доступе. При эффективной глубине проникновения импульсного одномикронного излучения ≈ 1 мм одновременно осуществляются резекция опухоли, коагуляция, гемостаз и достигается абластичность раны. В настоящее время проходит стадия разработки новой медицинской технологии резекции почки и получения разрешения на её применение в массовом порядке.

Современную офтальмологию трудно себе представить без применения лазеров. В ИОФ РАН создана

офтальмологическая лазерная система "Микроскан" для рефракционной хирургии на основе ArF-эксимерного лазера с длиной волны излучения 193 нм. С её помощью осуществляется коррекция близорукости, дальнозоркости и астигматизма. Реализован так называемый метод летающего пятна, заключающийся в том, что роговица глаза засвечивается пятном излучения диаметром порядка 0,7 мм, которое сканируется по её поверхности по алгоритму, заданному компьютером, и изменяет её форму. Коррекция зрения на одну диоптрию при частоте повторения импульсов 300 Гц обеспечивается за 5 с. Воздействие является поверхностным, так как излучение с $\lambda = 193$ нм сильно поглощается роговицей глаза. Система слежения за глазом позволяет обеспечить высокое качество операции независимо от подвижности глаза пациента. Установкой "Микроскан" оснащены установкой 45 российских клиник. Офтальмологические эксимерные системы для рефракционной хирургии, разработанные в ИОФ, в настоящее время занимают 55 % отечественного рынка. Установка "Микроскан" сертифицирована в России, странах СНГ, Европе и Китае.

При поддержке Федерального агентства по науке и инновациям при участии ИОФ РАН, ИПЛИТРАН, МГУ создан офтальмологический комплекс, включающий в себя модернизированную установку "Микроскан" — "Микроскан Визум", диагностическую аппаратуру, состоящую из aberрометра, сканирующего офтальмоскопа, а также уникальную фемтосекундную лазерную офтальмологическую систему "Фемто Визум". Создание такого комплекса является примером плодотворного сотрудничества академических организаций с МГУ им. М.В. Ломоносова в рамках единой программы. При

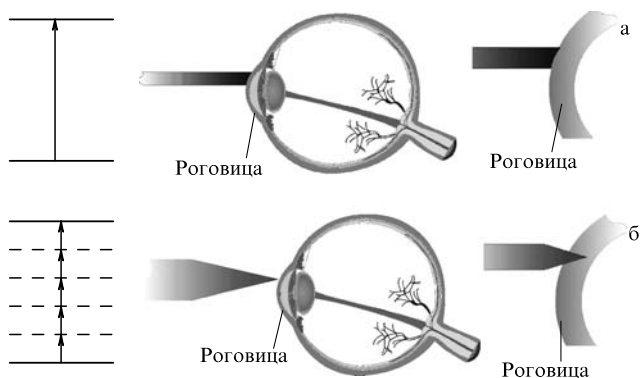


Рис. 5. Процессы однофотонного и многофотонного поглощения в ткани роговицы глаза излучения (а) лазера "Микроскан" с длиной волны $\lambda = 0,193$ мкм и энергией фотона 6,4 эВ и (б) лазера "Фемто Визум" с длиной волны $\lambda = 1,054$ мкм, длительностью импульса $\tau = 250-400$ фс и энергией фотона 1,2 эВ.

этом в ИОФ РАН был разработан хирургический инструмент, а в МГУ и ИПЛИТ — диагностическая аппаратура, что позволяет проводить комплекс уникальных офтальмологических операций.

На принципе работы фемтосекундной офтальмологической установки следует остановиться подробнее. За её основу был выбран неодимовый лазер с длиной волны излучения 1,06 мкм. Если в том случае, когда применялся эксимерный лазер, роговица сильно поглощала, то при длине волны около 1 мкм линейное поглощение является слабым. Однако благодаря малой длительности импульса (400 фс) при фокусировании излучения реализуется высокая плотность мощности и, следовательно, становятся эффективными многофотонные процессы. При организации соответствующей фокусировки оказывается возможным осуществить такой способ воздействия, при котором поверхность роговицы никак не затрагивается, а многофотонное поглощение осуществляется в объёме роговицы. Таким образом, в качестве механизма воздействия выступает фотодеструкция тканей роговицы при многофотонном поглощении (рис. 5). При этом отсутствует термическое повреждение близлежащих слоёв ткани и становится возможным осуществление вмешательства с прецизионной точностью.

Если для излучения эксимерного лазера энергия фотона (6,4 эВ) сравнима с энергией диссоциации, то в случае одномикронного излучения (1,2 эВ) она по крайней мере вдвое, а то и в семь раз меньше, что и обеспечивает описанный эффект и открывает новые возможности в лазерной офтальмологии.

Интенсивно развивающимися сейчас методами являются фотодинамическая диагностика и терапия рака, в основу которых положено использование лазера, монохроматическое излучение которого возбуждает флуоресценцию красителя фотосенсибилизатора и инициирует селективные фотохимические реакции, вызывающие биологические преобразования в тканях. Дозы введения составляют 0,2–2 мг на 1 кг. При этом фотосенсибилизатор накапливается преимущественно в опухоли. Флуоресценция фотосенсибилизатора позволяет установить локализацию опухоли. За счёт эффекта переноса энергии и увеличения мощности лазера происходит образование синглетного кислорода, являющегося сильным окислителем, что приводит к разрушению опухоли.

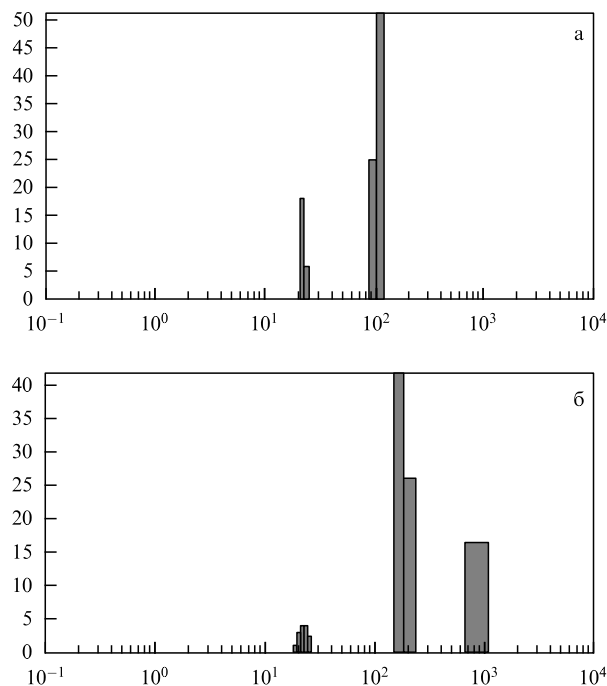


Рис. 6. Спектр размеров молекулярных комплексов сыворотки крови (а) здорового пациента, (б) пациента с сердечно-сосудистыми нарушениями.

Таким образом, описанная методика осуществляет не только диагностику, но и лечение онкологических заболеваний. Следует заметить, что введение фотосенсибилизатора в организм человека не является вполне безобидной процедурой и поэтому в ряде случаев оказывается возможным применять так называемую лазероиндуцированную аутофлуоресценцию. Оказалось, что в некоторых случаях, в особенности с использованием коротковолнового лазерного излучения, тогда как здоровые клетки не флуоресцируют, раковые клетки обнаруживают эффект флуоресценции. Эта методика является предпочтительной, однако она применяется в основном для диагностики, хотя в последнее время предпринимаются шаги для реализации и терапевтического эффекта. В ИОФ РАН разработаны серии приборов как для флуоресцентной диагностики, так и для фотодинамической терапии. Это оборудование сертифицировано и выпускается серийно. Им оснащены 15 московских клиник.

Для эндоскопических и лапароскопических операций необходимым компонентом лазерной установки являются средства доставки излучения и формирования его поля в области взаимодействия. В ИОФ РАН разработаны такие устройства на основе многомодовых оптических волокон, позволяющие работать в спектральной области от 0,2 мкм до 16 мкм.

При поддержке Федерального агентства по науке и инновациям с использованием спектроскопии квазиупругого рассеяния света разрабатывается методика распределения размеров наночастиц в жидкости, в частности крови человека. Оказывается, что присутствие в жидкости наночастиц приводит к уширению центрального пика рэлеевского рассеяния. Измерение величины этого уширения позволяет определять размеры наночастиц. Исследование спектров размеров наночастиц в сыворотке

крови пациентов с сердечно-сосудистыми нарушениями показали присутствие белково-липидных кластеров большого размера (рис. 6). Также было установлено, что наличие частиц большого размера характерно и для онкологических больных. Более того, при положительном результате лечения пик, отвечающий за частицы большого размера, исчезал и снова появлялся в случае рецидива. Таким образом, разрабатываемая методика весьма полезна как для диагностики онкологических заболеваний, так и сердечно-сосудистых.

В ИОФ РАН ранее был разработан новый метод обнаружения предельно низких концентраций органических соединений. Основными составляющими прибора являлись лазер, времяпролётный масс-спектрометр и наноструктурированная пластина, на которой адсорбировался исследуемый газ. В настоящее время эта установка модифицируется для анализа крови, это также даёт возможность ранней диагностики многих заболеваний.

Решение целого ряда медицинских проблем возможно только при проведении фундаментальных исследований по лазерной физике, взаимодействию излучения с веществом, процессов переноса энергии, медико-биологических исследований и разработке медицинских технологий лечения.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что пионером применения методов лазерной физики в медицине был Александр Михайлович Прохоров, основатель Института общей физики. Многие из работ, о которых шла речь, выше были начаты по его инициативе.

Список литературы

1. Аскар'ян Г А и др. *ЖЭТФ* **44** 2180 (1963) [*Askar'yan G A et al. Sov. Phys. JETP* **17** 1463 (1963)]
2. Helfmann J et al. *Proc. SPIE* **1643** 78 (1992)
3. Rink K, Delacrétaz G, Slathé R P *Lasers Surgery Med.* **16** 134 (1995)

PACS numbers:
DOI:

Развитие ядерно-физической медицины в Институте ядерных исследований РАН

Л.В. Кравчук

1. Введение

Разработки в области ядерной медицины в Институте ядерных исследований (ИЯИ) РАН на первоначальном этапе в основном были связаны с созданием и эксплуатацией экспериментальных установок, таких как ускорители протонов или электронов и детекторы частиц или излучения. На последующих этапах некоторые разработки и проекты приобрели самостоятельный статус и развиваются в зависимости от их востребованности на рынке медицинских услуг, наличии источников финансирования и т.д. В докладе кратко представлены некоторые наиболее успешные на данном этапе проекты ИЯИ в

области ядерной медицины, более подробное описание которых, так же как и ряда других разработок, дано в сборнике [1]. Основное внимание в докладе уделено возможностям и состоянию установки получения радионуклидов и комплекса протонной терапии, базирующейся на сильноточном линейном ускорителе протонов ИЯИ РАН в г. Троицке Московской области. Данный ускоритель, рассчитанный на энергию до 600 МэВ и средний ток до 0,5 мА (рис. 1), — единственный сильноточный линейный ускоритель протонов в России и пока ещё в Европе используется в настоящее время для проведения фундаментальных и прикладных исследований в области физики конденсированных сред, ядерной физики, атомной энергетики и др. [2]. При этом значительная доля пучкового времени либо параллельно с физическими исследованиями, либо в специализированных сеансах отводится исследованиям и использованию для медицины.

2. Получение радионуклидов медицинского назначения

Потребность в радиоизотопах для диагностики различных (прежде всего сердечно-сосудистых и онкологических) заболеваний ежегодно возрастает согласно последним данным практически линейно, а для терапии — почти экспоненциально. Ряд таких изотопов требуемой чистоты и в больших количествах может быть получен с достаточно высокой экономической эффективностью на ускорителях протонов со средней (несколько сотен МэВ) энергией. В мире пока действует лишь пять установок такого типа: в ИЯИ РАН (г. Троицк), Лос-Аламосской национальной лаборатории (LANL) и Бруксгейвской национальной лаборатории (BNL) в США; в Национальной лаборатории физики частиц и ядерной физики (TRIUMF) (Ванкувер, Канада) и в Лаборатории iThemba (Кейптаун, ЮАР).

На линейном ускорителе ИЯИ РАН осуществлён промежуточный вывод пучка протонов с энергией до 160 МэВ, который используется на установке облучения мишеней для получения радиоизотопов в основном медицинского назначения. Данная установка, успешно действующая более десяти лет, является единственной в Европе и Азии и одной из крупнейших в мире (рис. 2). Установка обладает высокой степенью автоматизации и обеспечения безопасности эксплуатации [3, 4]. В ИЯИ разработаны и внедрены технологии получения радиоактивных изотопов, которые успешно применяются в России и США. На протяжении десяти лет осуществляются регулярные поставки мишеней, облучённых на ускорителе в Троицке, в LANL, где проводят радиохимическое выделение чистых радионуклидов и изготавливают радиофармацевтическую продукцию, используемую для диагностики ряда заболеваний. С использованием, например, стронция-82, произведённого в ИЯИ, на установках позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) продиагностировано более 110 тыс. пациентов, в основном в США и Канаде. Многие другие изотопы производятся в ИЯИ в меньших количествах, но в ближайшем будущем некоторых из них могут иметь важнейшее значение для терапии онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности олово-117m из мишеней, содержащих сурьму, палладий-103 из серебряных мишеней, селен-72 из мишеней арсенида галлия, германий-68 из галлиевых мишеней, натрий-22 из алюминиевых или магниевых мишеней, кадмий-109 из индиевых

Л.В. Кравчук. Институт ядерных исследований РАН, Москва, РФ
E-mail: kravchuk@mephi.ru