

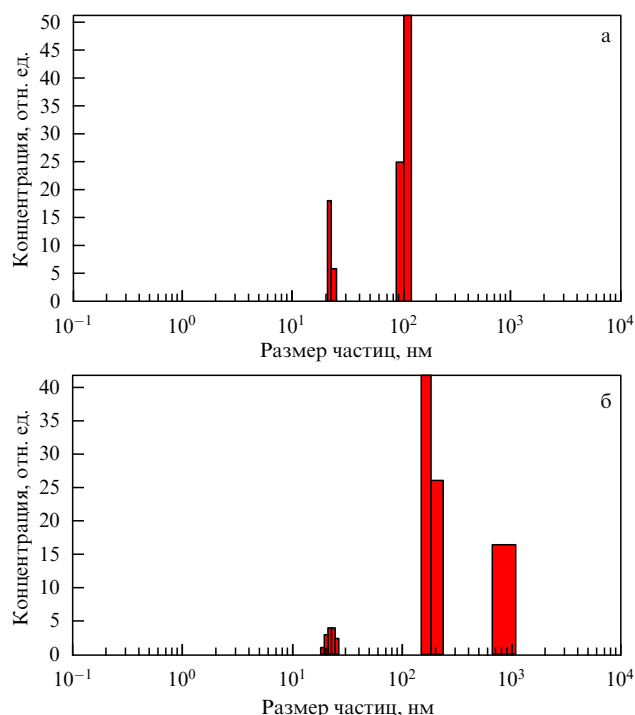


Рис. 6. Спектр размеров молекулярных комплексов сыворотки крови (а) здорового пациента, (б) пациента с сердечно-сосудистыми нарушениями.

дований 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: **29.20.** – c, **42.62.** – b, **87.56.** – v
DOI: 10.3367/UFNr.0180.201006j.0670

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, наличия 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, базирующихся 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 Брук-Хейвенской 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



Рис. 1. Сильноточный линейный ускоритель протонов ИЯИ РАН: (а) начальная (до 100 МэВ) часть ускорителя, (б) основная (100–600 МэВ) часть ускорителя.

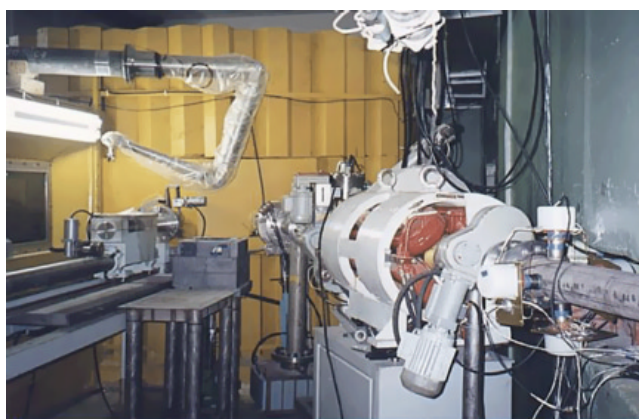


Рис. 2. Центральная часть установки получения радионуклидов на линейном ускорителе протонов ИЯИ РАН.

будущем некоторые 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

мишеней; актиний-225 и радий-223 из ториевых мишеней и др.

Остановимся на особенностях и проблемах производства некоторых наиболее перспективных радиоизотопов. Прежде всего, речь пойдёт о производстве *стронция-82* [5] (период полураспада 25 дней) и *генераторов стронция/рубидия-82* для ПЭТ. В 2010 г. в мире будет находиться в работе около 4000 установок ПЭТ, из которых около 3000 — в США. Основными установками для проведения позитронно-эмиссионной томографии в клинике являются, как правило, циклотрон для синтеза ультракороткоживущих нуклидов, автоматическая радиохимическая лаборатория и собственно позитронно-эмиссионный сканер. Использование генератора короткоживущего нуклида, в данном случае рубидия-82 с периодом полураспада 1,3 мин (рис. 3), заряжаемого в установке ПЭТ один раз в месяц, позволяет исключить необходимость в наличии циклотрона и радиохимической лаборатории в клинике, что существенно удешевляет процедуру диагностики кардиозаболеваний, в том числе ранней диагностики инфаркта миокарда. Именно таким путём в основном осуществляется ПЭТ-диагностика в США, где смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний (которая в России занимает первое место, в том числе из-за крайне низкого уровня ранней диагностики населения) передвинулась

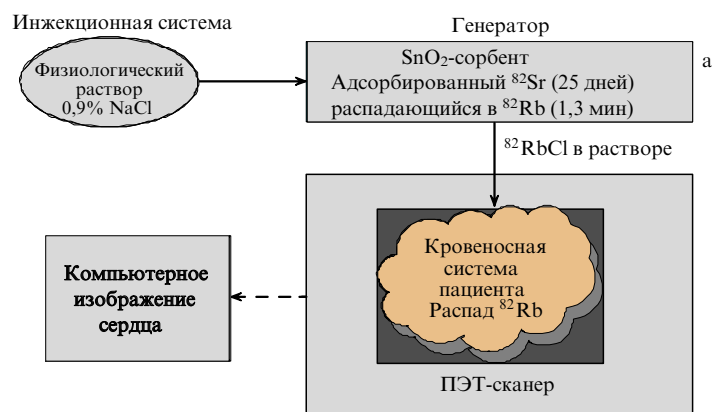


Рис. 3. Генератор стронция/рубидия-82 для позитрон-эмиссионной томографии: (а) принцип работы генератора, (б) внешний вид генератора.

на второе место после смертности от онкологических заболеваний. ИЯИ РАН совместно с канадскими партнёрами разработал более эффективный стронций/рубий-82-генератор [6] (см. рис. 3), успешно прошедший предклинические испытания и находящийся сейчас на стадии клинических испытаний в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) (С.-Петербург). Разработка данного генератора на основе зарегистрированного "ноу-хау" удостоена Золотой медали Всероссийского выставочного центра (ВВЦ) и других престижных наград. Использование генератора для ПЭТ в странах мира кроме Северной Америки до последнего времени сдерживается малой доступностью исходного материала — стронция-82. ИЯИ РАН вместе с партнёрами, Государственным научным центром "Физико-энергетический институт" (ГНЦ ФЭИ) (г. Обнинск) и РНЦРХТ, организовал производство стронция-82, его химическое выделение и изготовление генераторов. Для организации массового производства и внедрения генератора в широкую медицинскую практику в России и за рубежом требуются инвестиции.

Олово-117m является уникальным и высокоэффективным медицинским терапевтическим радионуклидом, который испускает мягкие β^- -электроны, имеющие небольшой пробег в биологических тканях. Его используют, в первую очередь, в связи с несравненно высоким отношением между дозами, поглощёнными костной поверхностью и костным мозгом, для терапии костных онкологических заболеваний. В то же время исследования последних лет показывают чрезвычайно высокую перспективность использования этого изотопа для терапии сосудистых заболеваний. В ИЯИ при участии BNL разработана технология производства олова-117m в состоянии "без носителя" из облучённых мишеней, содержащих сурьму [7]. Выделение произведённого на линейном ускорителе ИЯИ продукта происходит в "горячих камерах" ГНЦ ФЭИ. Опытные образцы, полученные по технологии, защищённой российскими и зарубежными патентами, проходят испытания в США. Для организации регулярного производства этого радионуклида, разработки российского радиофармацевтического препарата на его основе, проведения биологических и доклинических испытаний в России с участием Медицинского радиологического научного центра (МРНЦ) РАМН (г. Обнинск) требуется около трёх лет при наличии соответствующего финансирования.

Институт ядерных исследований с участием Научно-исследовательского физико-химического института им. Л.Я. Карпова (НИФХИ) (г. Обнинск) и производственного объединения "Маяк" разработал технологию получения нуклида *палладий-103* из серебряных мишеней, облучённых на линейном ускорителе [8]. На основе этого в МРНЦ созданы радиофармацевтические препараты — альбуминовые микросферы для лечения аденомы простаты, рака печени и молочной железы, асцитных опухолей и ревматоидного артрита, — которые продемонстрировали свою эффективность в биологических экспериментах и показали практическое решение проблемы вывода препарата из организма после терапии.

Актиний-225 и радий-223 — новые чрезвычайно перспективные альфа-активные радионуклиды, обладающие малым пробегом в биологических тканях и боль-

шим энерговыделением. Массовое применение этих радионуклидов как непосредственно, так и в качестве генераторов дочерних короткоживущих радионуклидов висмут-213 и свинец-211 может кардинально улучшить ситуацию с терапией целого ряда онкологических заболеваний. Особенно эффективным является использование альфа-активных радионуклидов в комбинации с наноструктурами, связанными с моноклональными антителами, для доставки в больные клетки. Широкое применение таких радионуклидов в мире сдерживается их весьма ограниченным производством. Институт ядерных исследований в сотрудничестве с химическим факультетом МГУ и Институтом физической химии и электрохимии РАН разработал метод производства актиния-225 и радия-223 из ториевых мишеней, облучённых ускоренным протонным пучком, что позволит увеличить производство этих радионуклидов на два порядка [9].

В настоящее время ИЯИ только получает радионуклиды на линейном ускорителе протонов, тогда как переработка с выделением конечного продукта и производство радиофармацевтических препаратов осуществляется в других, в основном зарубежных, лабораториях. В ИЯИ завершено проектирование радиохимической лаборатории с "горячими камерами" для переработки облучённых на ускорителе мишеней и получения чистых радиоактивных изотопов. Проектом предусматривается сооружение помещения для соответствующей лаборатории в виде пристройки к существующему зданию с действующей системой коммуникаций. Кроме того, для существенного расширения производственных возможностей предполагается в дополнение к действующему линейному ускорителю протонов приобретение нового сильноточного циклотрона с энергией до 120 МэВ и размещение его в здании действующего Экспериментального комплекса.

3. Комплекс лучевой терапии онкологических заболеваний

Базовой ядерно-физической установкой Комплекса лучевой терапии в г. Троицке является линейный ускоритель протонов ИЯИ, удовлетворяющий основным требованиям лучевой терапии по параметрам пучка: диапазону энергий 70–250 МэВ, длительности импульса тока до 200 мкс, частоте повторений импульсов до 100 Гц. Как хорошо известно, основным преимуществом протонной терапии является связанная с особенностью глубинного дозового распределения протонов возможность поражения глубоко расположенных опухолей любой формы и локализации без существенного повреждения окружающих здоровых тканей. Протонная терапия показана около 20 % пациентов со злокачественными опухолями, а имеющиеся в России центры могут принять лишь немногим более 1 % от числа таких больных. В ИЯИ завершено сооружение первой очереди Комплекса лучевой терапии [10], в состав которого входят три основные установки дистанционной радиотерапии (рис. 4): протонная лучевая установка с горизонтальным фиксированным пучком, установка фотонной радиотерапии на базе ускорителя электронов СЛ-75-5МТ (энергия электронов 6 МэВ) и рентгенотерапевтическая установка, а также рентгеновский томограф фирмы "Toshiba". Для протонной и фотонной лучевых установок разработаны современные трёхмерные системы компьютерного пла-



Рис. 4. Радиологические установки Комплекса лучевой терапии ИЯИ РАН: (а) камера протонной терапии, (б) ускоритель электронов СЛ-75-5 МТ, (в) рентгенотерапевтическая установка РТА-02.

нирования облучения и системы изготовления индивидуальных формирующих устройств, медицинские информационные системы сопровождения пациентов. Сочетание облучений протонами и фотонами повышает эффективность и надёжность использования ускорителя протонов и увеличивает доступность лучевого лечения опухолей, требующих большого числа фракций облучения. В процессе создания Комплекса сотрудниками ИЯИ был разработан и изготовлен ряд приборов и систем, превосходящих по параметрам существующие аналоги. Например, были созданы многоканальные воздушные ионизационные камеры с рекордно высокими прозрачностью и чувствительностью, прецизионная автоматизированная система фиксации и перемещения пациента, цифровая рентгеновская система центрации пациента и др. [11]. Сотрудниками лаборатории медицинской физики ИЯИ ведутся исследования по развитию технологии конформного облучения протонами, нейтронами и фотонами, а также разработка современных радиологических приборов и методов диагностики и радиотерапии с использованием радиофармацевтических препаратов. Уникальность ускорителя протонов и экспериментального комплекса ИЯИ может быть в полной мере реализована при создании и введении в эксплуатацию второй очереди, для которой в настоящее время разработано техническое задание на проектирование. Предполагается, что в новом здании, строительство которого завершается, будут располагаться: лаборатория ранней диагностики с использованием сканеров позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭ/КТ); вторая протонная установка с несколькими направлениями пучка, лаборатория радионуклидной

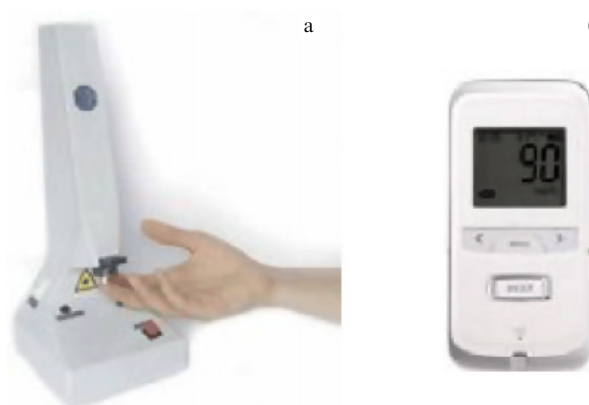


Рис. 5. Перфоратор на базе эрбиевого лазера для забора крови на анализ: (а) лазерный перфоратор "Эрмед-304", (б) новая модель лазерного перфоратора со встроенным глюкометром.

терапии, в том числе брахитерапии; лаборатория нейтронной, в том числе нейтрон-захватной, терапии.

4. Лазерный перфоратор со встроенным глюкометром

Разработка в конце 1980-х годов источника поляризованных протонов с оптической накачкой для линейного ускорителя протонов ИЯИ привела к идее использования твердотельного лазера для бесконтактного прокола тканей пальца лазерным перфоратором при заборе крови на анализ. В 1991 г. при ИЯИ было создано малое предприятие "Инженерный центр новых технологий" (ИЦНТ), в котором были реализованы данные идеи и налажено массовое производство лазерных перфораторов "Эрмед-304" (рис. 5а) [12], сертифицированных в России, США и Европе. В настоящее время идёт запуск производства и продвижение на рынок как лазерных перфораторов нового типа для забора крови на анализ в медицинских учреждениях, так и малогабаритных лазерных перфораторов со встроенным глюкометром для проведения экспресс-анализа определения уровня сахара в крови. Оба прибора используют лазерное излучение трёхмикронного спектрального диапазона. Активный элемент излучателя лазерного перфоратора изготовлен на основе кристалла иттрий-алюминиевого граната, легированного ионами эрбия (YAG:ER). Использование данного кристалла обусловлено тем, что только YAG:ER имеет длину волны генерации, на которой коэффициент поглощения света в воде достигает экстремально высоких значений (за счёт этого происходит испарение тканей). Другие длины волн лазерного излучения способствуют карбонизации тканей. Особого внимания требует производство монокристаллов YAG:ER, поскольку практически все комплектующие прибора, за исключением активного элемента, доступны на рынке. В ИЦНТ ИЯИ РАН разработана технология массового производства монокристаллов YAG:ER и их качественной оптико-механической обработки.

Лазерный перфоратор нового поколения, который имеет небольшие размеры ($120 \times 80 \times 30$ мм) и вес около 200 г, позволяет осуществлять процедуру забора крови с минимальными болевыми ощущениями. Перфоратор обладает уникальными свойствами стерилизации тканей в радиусе действия трёхмикронного лазер-

ного излучения, что даёт возможность его использования в любых условиях с минимальной вероятностью заражения. Заживляемость тканей после его использования происходит на порядок быстрее, чем при использовании металлических скарификаторов и ланцетов. Ресурс зарядки аккумуляторной батареи рассчитан на проведение ста перфораций.

Малогабаритный лазерный перфоратор со встроенным глюкометром — прибор для безболезненной и быстрой процедуры самодиагностики уровня сахара в крови (бесконтактной перфорации тканей пальца и проведения экспресс-анализа крови) при обеспечении полной стерильности — предназначен для больных сахарным диабетом. Габариты прибора сравнимы с мобильным телефоном (рис. 5б), расходные материалы выполняются в виде сменных картриджей с трёхдневным запасом. Прибор имеет ряд преимуществ перед другими контактными аналогами: минимальные болевые ощущения, быстрая заживляемость ткани, абсолютная стерильность, меньшая стоимость благодаря более дешёвым расходным материалам, большой срок эксплуатации (более пяти лет), удобство и простота эксплуатации. Сегодня опытные образцы этого прибора успешно проходят апробацию в медицинских учреждениях России, Европы и Южной Кореи. Требуется доработка промышленного дизайна с использованием нового излучателя с более высоким к.п.д. и меньшими габаритами, что позволит ещё снизить себестоимость и сделать прибор безусловно привлекательным для потребителя.

5. Технология наркоза и терапии смесями благородных газов с кислородом

В работах Н.Е. Бурова показано, что газовые смеси (50–80 % ксенона с кислородом) при нормальном давлении обеспечивают не дающий отрицательных последствий наркоз и обладают ярко выраженным терапевтическим эффектом: улучшают состояние иммунной системы пациента, восстанавливают капиллярную систему кровообращения. Сотрудниками ИЯИ, создающими установку для измерения массы нейтрино, был разработан патрон адсорбции с низким сопротивлением потоку газа, обеспечивающий эффективное поглощение ксенона и существенно удешевляющий проведение наркоза. Работа по внедрению ксенонового наркоза в медицинскую практику была отмечена Золотой медалью на V Московском международном салоне инноваций и инвестиций (ВВЦ, 2005 г.). Впоследствии ИЯИ совместно с Больницей РАН в г. Троицке разработал и создал многофункциональную дыхательную установку для проведения ксенонового наркоза и терапевтических процедур [13]. В дальнейшем при накоплении опыта клинической практики было показано, что донаркозные смеси ксенона с кислородом (концентрация ксенона в смеси менее 10 %) обеспечивают такой же терапевтический эффект, как и наркозные смеси [14]. Их использование в Больнице РАН показало высокую эффективность при лечении больных с нарушением работы центральной нервной системы (возрастная атрофия коры головного мозга, энцефалопатии постгипоксического генеза, острое нарушение мозгового кровообращения), при лечении больных с синдромом хронического стресса и при реабилитации онкологических больных после оперативного вмешательства и комбинированного лечения. Недостатком ксеноновой терапии является высокая стои-

мость ксенона. Выходом из этой ситуации может быть переход на криптоновую терапию (стоимость криптона почти в 20 раз ниже ксенона). Предварительные испытания, проведённые в Институте медико-биологических проблем РАН, показали, что криптон-кислородные смеси также обеспечивают необходимый лечебный эффект.

Цели и задачи внедрения в широкую медицинскую практику технологий лечения смесями благородных газов с кислородом, в реализации которых принимает участие ИЯИ, следующие: дальнейшая разработка методик лечения различных заболеваний ксенон- и криптон-кислородными смесями, разработка приборов для измерения в дыхательной смеси закрытого контура концентрации криптона и кислорода, внедрение в медицинские учреждения многофункционального дыхательного аппарата, проведение клинических испытаний криптон-кислородных смесей.

6. Цифровой рентгеновский денситометр

В ИЯИ разработан цифровой рентгеновский денситометр ДЕНИС (аббревиатура — от "денситометр исследовательский"), предназначенный для диагностики остеопорозов и контроля качества операций протезирования шейки бедра [15]. Основные компоненты, составляющие предмет разработки: цифровой прибор для получения изображений на основе ПЗС-матрицы (ПЗС — прибор с зарядовой связью), калибровочный клин, программное обеспечение. Непосредственное функциональное назначение изделия состоит в измерении массы костной ткани (плотности) кости в непосредственной близости с областью остеопороза без хирургического вмешательства и каких-либо вспомогательных операций, с одновременным получением изображений кости и протеза для проведения соответствующего обследования. В результате клинических испытаний, проведённых в Центральном научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова обследовано 128 больных, перенёвших операцию эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу дегенеративно-дистрофических заболеваний или перелома шейки бедренной кости на фоне остеопороза. Каждый из пациентов за период наблюдения обследовался от 2 до 5 раз, всего проведено 559 исследований. Для оценки точности измерения массы костной ткани по её плотности в одинаковых зонах Груена у 116 пациентов проводилось исследование на денситометре "Lunar-Prodigy". В сравнении с зарубежными аналогами, прибор ДЕНИС обеспечивает более стабильные результаты, более высокую точность измерений и имеет в несколько раз меньшую стоимость. Прибор удостоен медалей и дипломов на различных выставках инноваций. Для организации массового производства необходимо завершение опытно-конструкторских работ по разработке современного дизайна и товарного вида, а также наличие заказов от медицинских учреждений.

7. Заключение

В данном докладе ввиду ограниченности его объёма представлена лишь часть разработок Института ядерных исследований РАН для медицины с использованием ядерно-физических методов и средств. Большинство разработок и проектов находится в конечной стадии, но требует инвестиций для организации про-

изводства и внедрения в широкую медицинскую практику.

Значительная часть проектов выполнена в рамках Программы президиума РАН "Фундаментальные науки — медицине", руководству которой выражается искренняя признательность от лица авторов проектов. Автор чрезвычайно благодарен В.А. Матвееву за поддержку работ по данному направлению, а также Б.Л. Жуйкову, С.В. Акулиничеву, В.Г. Полушкину, Б.М. Овчинникову и В.Г. Недорезову за предоставленные материалы.

Список литературы

1. Кравчук Л В (Ред.) *Инновационные разработки и проекты Института ядерных исследований РАН* Вып. 1 (М.: ИЯИ РАН, 2009)
2. Kravchuk L V *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **562** 932 (2006)
3. Esin S K et al., in *Proc. of 18th Intern. Linear Accelerator Conf. (Linac 96)*, Geneva, Switzerland, 26–30 August 1996, p. 213
4. Zhuikov B L et al., in *Proc. of Intern. Chemical Congress, Honolulu, Hawaii, 2000*, p. 57
5. Жуйков Б Л, Коханюк В М, Винсент Дж С *Радиохимия* **50** 162 (2008) [Zhuikov B L, Kokhanyuk V M, Vincent J S *Radiochemistry* **50** 191 (2008)]
6. Жуйков Б Л и др. *Альманах клинической медицины* (12) 79 (2006)
7. Ермолаев С В и др., в сб. *Радиохимия-2009: шестая российская конф. по радиохимии, 12–16 октября 2009 г.: Тезисы докладов* (М.: ФГУП ПО "Маяк", 2009) с. 357
8. Kolsky K L et al., in *Proc. of Intern. Chemical Congress, Honolulu, Hawaii, 2000*, p. 57
9. Жуйков Б Л и др., Патент РФ № 2373589 (2008)
10. Akulinichev S V et al. *IFMBE Proc.* **14** 4300 (2006)
11. Potashev S I et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **535** 115 (2004)
12. Полушкин В Г, Патент РФ № 40753 (1994)
13. Овчинников Б М, Перов А Ю, Препринт 1191 (М.: ИЯИ РАН, 2008)
14. Овчинников Б М, Перов А Ю, Препринт 1210 (М.: ИЯИ РАН, 2009)
15. Недорезов В Г, Патент РФ № 466166 (2005)