

Медицинская физика – наука XXI века

Е.А. Баранник, В.М. Трусова

Физико-технический факультет

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина

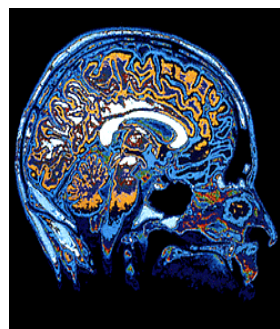
*Медицина – есть одно из самых сложных
и наивысших проявлений физики*

М.В. Ломоносов

Медицинская физика и связанные с ней направления научных исследований заслуженно считаются сегодня одними из наиболее перспективных в области естественных наук, поскольку представляют собой закономерный и естественный результат их развития и внедрения самых современных достижений естественных наук, и, прежде всего, физики, в практическую медицину.

Медицинская физика – это применение комплекса физических средств и физико-математических методов исследования человека для разработки и внедрения новых методов диагностики и лечебного воздействия. Уже сегодня самое широкое применение в медицине находит огромное количество физических методов и устройств, которые послужили основой для разнообразных медицинских методик хирургии, терапии и неинвазивной диагностики. Например, появление ультразвуковой диагностической интроскопии (УЗИ) стало возможным благодаря достижениям современной акустики, включая достижения нелинейной и ультразвуковой доплеровской томографии. Достаточно обыденным в мире стало использование электронных и протонных ускорителей для стерилизации медицинского оборудования. Более того, синхротронное излучение заряженных частиц в ускорителях начинает применяться для проведения высококачественной рентгеновской трансмиссионной томографии, которая с успехом дополняет рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) и обычную трансмиссионную рентгенографию. Безопасное и

Эмиссионная томография

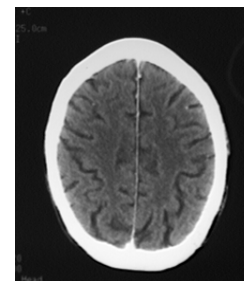


ПЭТ

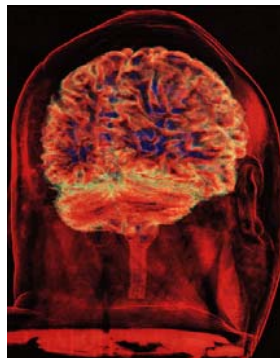
Трансмиссионная томография



Рентгенография



РКТ



ЯМР



УЗИ

Дифракционная томография

Отражательная томография

Рис. 1. Визуализация органов человека при помощи различных методов физической томографии

эффективное использование в медицинской радиационной физике радионуклидов, радиодиагностических гамма-камер и

разнообразных аппаратов радиотерапии, включая так называемые «киберножи», стало возможным благодаря достижениям радиационной физики. К этому списку можно добавить методы однофотонной и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), ядерную магнито-резонансную томографию (ЯМР), высокочастотную электроэнцефалографию, лазеры, разнообразные источники излучений и многое другое, что стало возможным благодаря медицинской физике.

Для успешного продвижения по этим и многим другим направлениям развития современной медицины необходимо решение ряда фундаментальных проблем. К фундаментальным проблемам медицинской физики относятся, прежде всего, создание физико-математических моделей различных органов и систем человека на основе физических исследований, исследование полей и процессов в человеке в норме и при

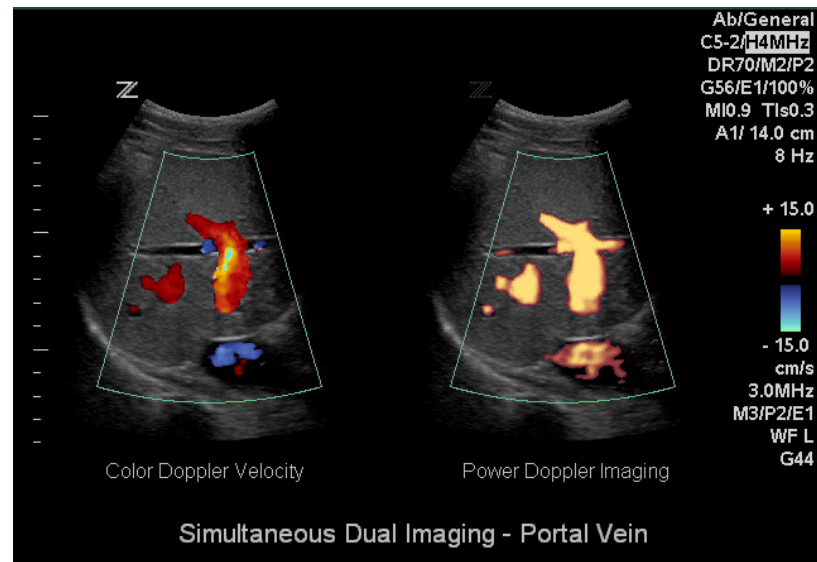


Рис. 2. Ультразвуковое доплеровское картирование потоков крови в печени

патологии и изучение взаимодействия организма человека с физическими излучениями. Здесь достаточно вспомнить о том,

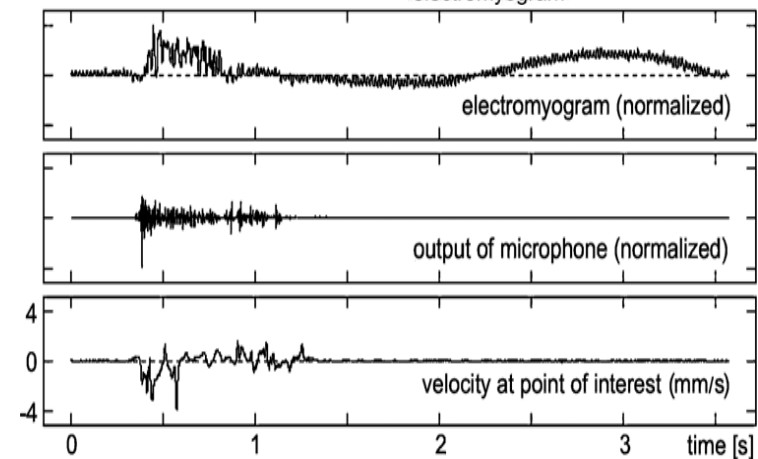
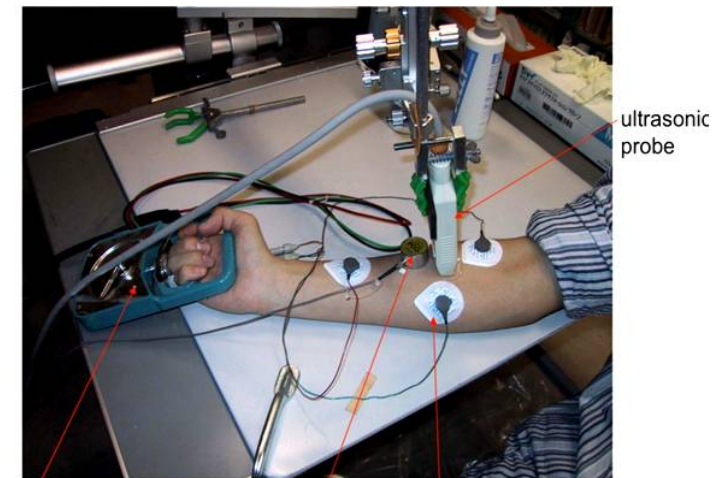


Рис. 3. Комбинированная диагностика состояния мышечных тканей методами электромиографии, акустимиографии и ультразвуковой доплеровской интроскопии

что двойная спиралевидная структура ДНК была открыта именно физиками с помощью такого фундаментального физического метода, как рентгено-структурный анализ, который в свое время заложил основы физической кристаллографии.

Другим простым, но весьма интересным примером применения результатов фундаментальных исследований для создания новых медицинских методик может служить современное развитие диагностики состояния мышечных тканей. До недавнего времени единственным физическим методом исследования состояния мышечных тканей являлась электромиография, которая вместе с электрокардиографией и электроэнцефалографией представляет собой разновидность общего физического метода электрографии. Фундаментальные исследования физических механизмов внутреннего движения в актин-миозиновом комплексе мышечных волокон, проведенные в последние 5-7 лет, позволили создать физико-математические модели полного механохимического цикла мышечного саркомера (клетки). В результате удалось установить, какая именно диагностически ценная информация может быть дополнительно получена с помощью акустимиографии путем регистрации звуковых волн, возникающих при мышечных сокращениях, и методом ультразвуковой доплеровской интроскопии, позволяющей непосредственно регистрировать микродвижения при взаимном перемещении актиновых и миозиновых нитей, приводящих к изометрическим и изотоническим сокращениям мышц.

Научный поиск в медицинской физике приводит к дальнейшему совершенствованию перечисленных выше и многих других методов диагностики. В частности, в последние 5-6 лет чрезвычайно интенсивно разрабатываются так называемые гибридные методы диагностики злокачественных опухолей и патологий. Речь здесь идет не об обычном механическом дополнении одного метода диагностики другим. Суть гибридности можно пояснить на примере нового в ультразвуковой диагностике метода соноэластографии, который

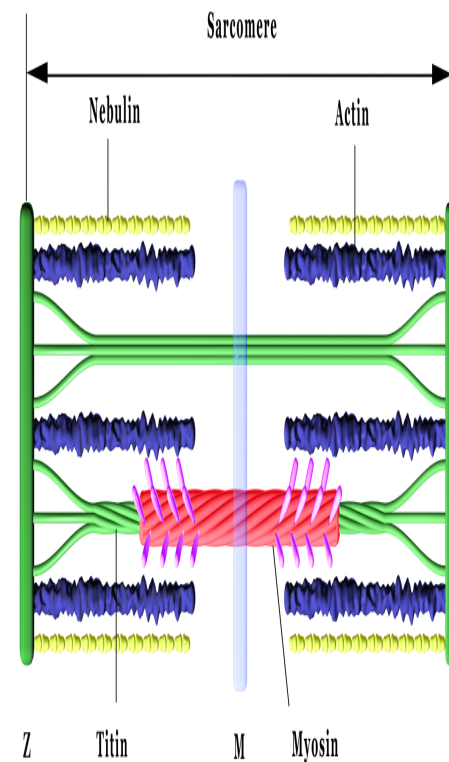
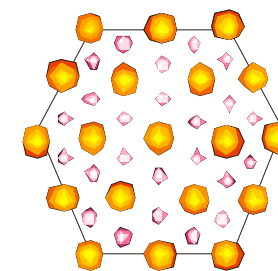


Рис. 4. Белковый актин-миозиновый комплекс мышечного саркомера

позволяет устанавливать упругие характеристики мягких тканей и идентифицировать на этой основе злокачественные опухоли. Модуль Юнга мягких тканей в этом методе определяется по величине поля деформаций, индуцированных статическим или импульсным механическим внешним или внутренним нагружением тканей. Таким образом, соноэластография представляет собой такой комбинированный метод типа “механическое нагружение – УЗИ”, при котором один физический метод – ультразвуковой, не может дать необходимую информацию без другого – механического нагружения.

Сегодня для эластографических исследований применяют и методы ЯМР томографии, поэтому вполне естественной представляется, например, идея гибридной диагностики типа “ультразвуковое возбуждение – магнито-резонансная томография (МРТ) электрического импеданса”. Этот метод совмещает возбуждение в тканях колебаний под действием фокусированного акустического пучка волн с МРТ регистрацией электромагнитного излучения индуцированных электрических микротоков. Последние возникают в результате эффекта Холла в таком электролите, как кровь, которая насыщает ткани злокачественных опухолей. По физическому смыслу в этом методе ненадежная процедура прямого измерения электрических токов, характерная для электроимпедансной томографии, заменяется регистрацией электромагнитного излучения из фокальной области акустического пучка, что позволит существенно повысить точность локализации опухоли по сравнению с традиционной импедансной томографией.

Другое интересное направление относится к комбинированным методам диагностики, гибридность которых лежит в плоскости синтеза сигналов, полученных разными физическими методами. Например, предложен метод специализированной диагностики молочных желез, который включает в себя одновременную реконструкцию пространственного распределения коэффициента поглощения

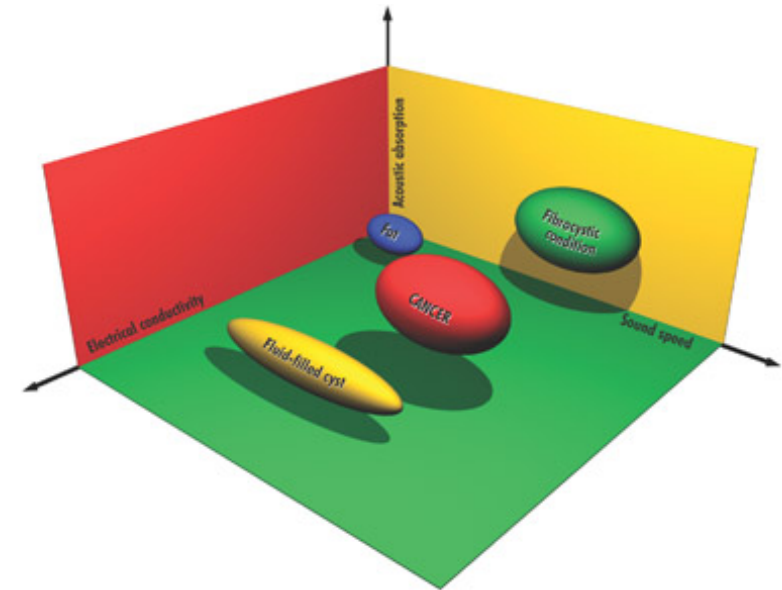


Рис. 5. Распределение различных мягких тканей и биологических жидкостей по трем характеристическим признакам – электрическому импедансу, скорости ультразвука и коэффициенту затухания ультразвука

ультразвука, скорости его распространения и электрического импеданса тканей. Имеем, таким образом, три разных физических метода, среди которых, в частности, электроимпедансная томография и ультразвуковая трансмиссионная томография. Полученные путем совместного анализа и статистической обработки характеристических признаков синтетические изображения позволяют четко визуализировать злокачественные новообразования несмотря на то, что ни один из составляющих его методов по отдельности дать такую информацию не способен.

Приведенные примеры достижений – это результат

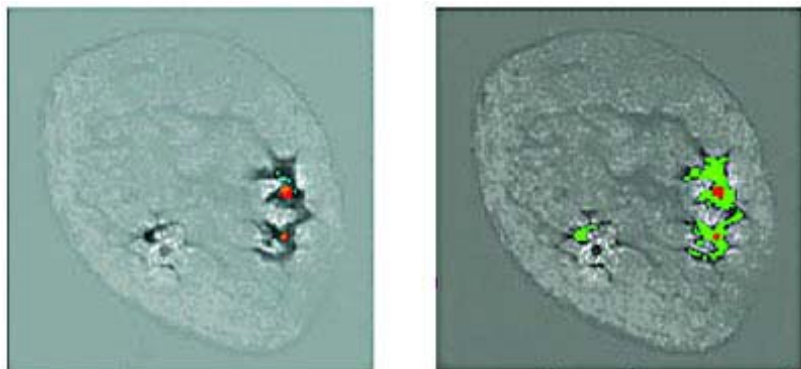


Рис. 6. Действительный срез мягких тканей (слева) и его синтезированный образ (справа) с указанием положения опухолей (красным) и прогнозом их развития (зеленым)

решения очень небольшой части фундаментальных и, прикладных задач медицинской физики даже в области медицинской диагностики. А ведь есть еще, например, очень развитое направление радиологических исследований и связанная с ним проблема радиационной безопасности, новые методы терапии и хирургии с помощью ионизирующих излучений, медицинское материаловедение и создание новых трансплантатов, методы физиологического мониторинга, медицинские компьютерные технологии и моделирование, телемедицина, контроль и качество диагностики и лечения и т.д. Детальную и очень интересную информацию о медицинской радиационной физике и дозиметрии можно найти, в частности, на сайте <http://www-naweb.iaea.org/nahu/dmrip/faq.shtm> Международного Агентства по Атомной Энергии (МАГАТЭ), которое уделяет огромное внимание обеспечению безопасности различных физических методов, используемых в медицине.

Описанные примеры относятся к возможностям макроскопической медицинской физики. В то же время наиболее интригующими являются, безусловно, направления, связанные с применением медицинской физики на микроскопическом уровне

для исследований в области молекулярной биологии и разработки на этой основе принципиально новых медицинских приложений. По существу приведенный выше пример новых видов диагностики мышечных тканей уже показал, как из результатов фундаментальных исследований микросвойств биологических объектов рождаются идеи их практического применения в медицине. В то же время едва ли не самым важным направлением фундаментальных исследований в молекулярной медицинской физике является выяснение молекулярных основ развития патологий и их физическое описание.

Например, в настоящее время общепризнанной является гипотеза о том, что развитие так называемых нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, диабет второго типа, ревматоидный артрит, губчатые энцефалопатии и т.д., связано с

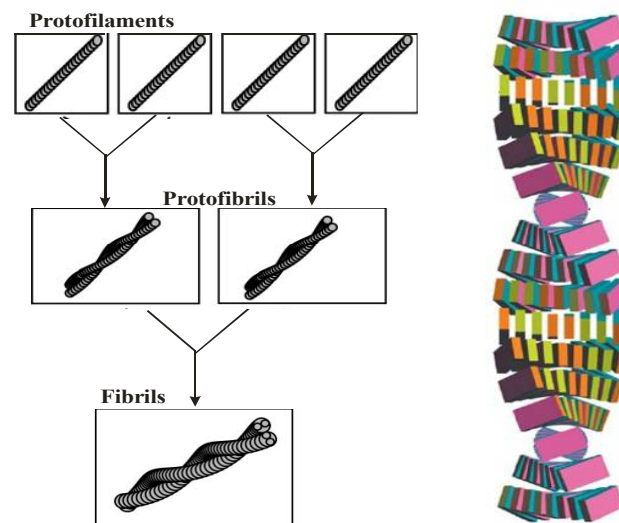


Рис. 7. Схематическое изображение амилоидных фибрилл

образованием неправильно свернутыми белками или пептидами высокоорганизованных фибриллярных (нитевидных) агрегатов – амилоидов. Фибрилляция белка – это очень сложный процесс, во многом напоминающий цепочку нетривиальных фазовых переходов. Вначале из нативного (нормального) состояния белок переходит в состояние расплавленной глобулы (полуразвернутое), а уже потом, в зависимости от условий, в полностью денатурированное (развернутое) или фибриллярное состояние. Для описания процесса образования амилоидных агрегатов в настоящее время не существует общепринятой физико-математической модели, хотя предложено большое число гипотез, каждая из которых отражает определенные особенности конкуренции между переходом белка в полностью денатурированное состояние и образованием фибриллярных структур.

Каким же образом амилоидные агрегаты могут приводить к заболеваниям? К сожалению, до сих пор нет физической модели и однозначного ответа и на этот вопрос. Согласно одной из гипотез неправильное сворачивание белка и его последующая агрегация приводят к истощению запасов нормально свернутого белка, который жизненно важен для нормального функционирования нейронов (клеток мозга). Кроме того, предполагается, что амилоидные агрегаты могут выступать в качестве своеобразных рецепторов, передающих некоторый паразитный информационный сигнал от неизвестного гормона внутрь клетки. Именно поэтому агрегация и как бы выведение

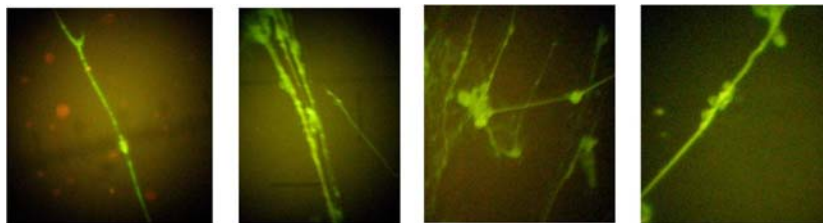


Рис. 8. Амилоидные фибриллы альбумина

из игры нормальных белков может летально сказаться на жизнеспособности клеток.

По другой гипотезе агрегаты неправильно свернутых белков приобретают свойства, нехарактерные для нормальных мономерных белков- предшественников. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что правильно свернутые белки, такие как α -синуклеин, предотвращают развитие процессов, ведущих к программируемому апоптозу (клеточной смерти). В то же время агрегаты неправильно свернутых белков могут взаимодействовать с определенными рецепторами на поверхности клетки и тем самым инициировать процессы программируемой смерти клетки. Кроме того, клетка пытается

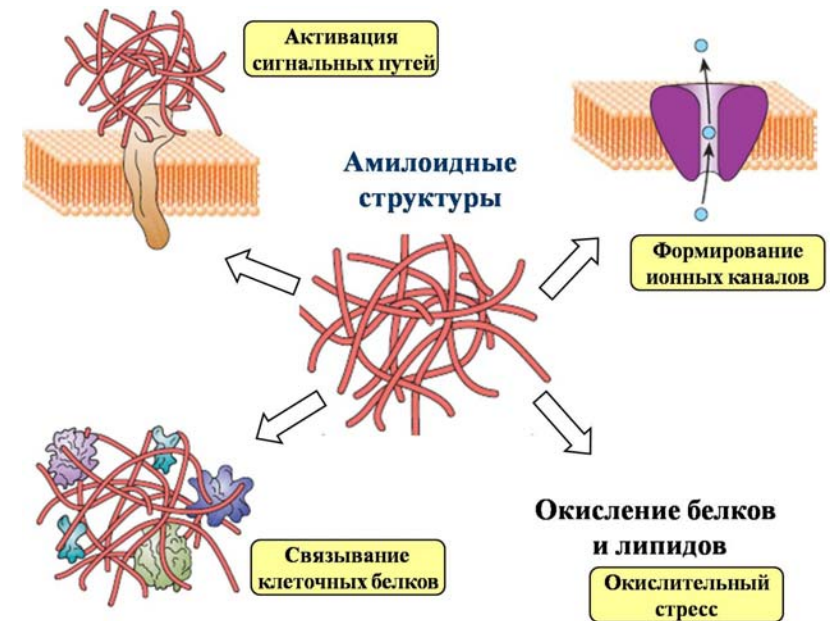


Рис. 9. Возможные механизмы индуцирования заболеваний амилоидными агрегатами

избавиться от нерастворимых белковых агрегатов путем усиленного синтезирования различных активных форм кислорода, а эти соединения вызывают окисление белков и липидов, повреждают мембраны митохондрий и клеток и также могут быть причиной гибели клеток. Наконец, неправильно свернутые белки могут встраиваться в мембраны и образовывать ионные каналы, что приводит к нарушению ионного баланса, электрической деполяризации мембраны и гибели всей клетки.

Согласно третьей гипотезе, накопление нерастворимых агрегатов вне клетки ведет к развитию различных воспалительных реакций, проявляющихся в тяжелых поражениях соседних клеток, что и приводит, в конечном итоге, к их гибели. Понятно, что выяснение молекулярных механизмов возникновения патологий является залогом создания успешных методов их лечения.

Вот еще одно очень важное и перспективное направление из области наномедицины – создание нанопереносчиков противоопухолевых лекарств. На протяжении последнего десятилетия биомедицинские исследования были революционизированы стремительным развитием нанотехнологий и разработкой наноструктурированных молекулярных систем с уникальными возможностями в диагностике, лечении и профилактике различных заболеваний. Здесь одним из наиболее перспективных направлений фундаментальных и прикладных исследований является, например, создание нанопереносчиков фармакологических препаратов на основе липосом – полых сферических частиц, оболочка которых состоит из липидных (жировых) молекул, образующих бислой.

Дело в том, что использование свободной формы лекарств зачастую вызывает ряд нежелательных побочных эффектов. В частности, взаимодействие некоторых фармпрепаратов способно нарушать нативную конформацию (строение) белков и нуклеиновых кислот. Эффективность противоопухолевых препаратов, используемых в онкологии, ограничена их высокой

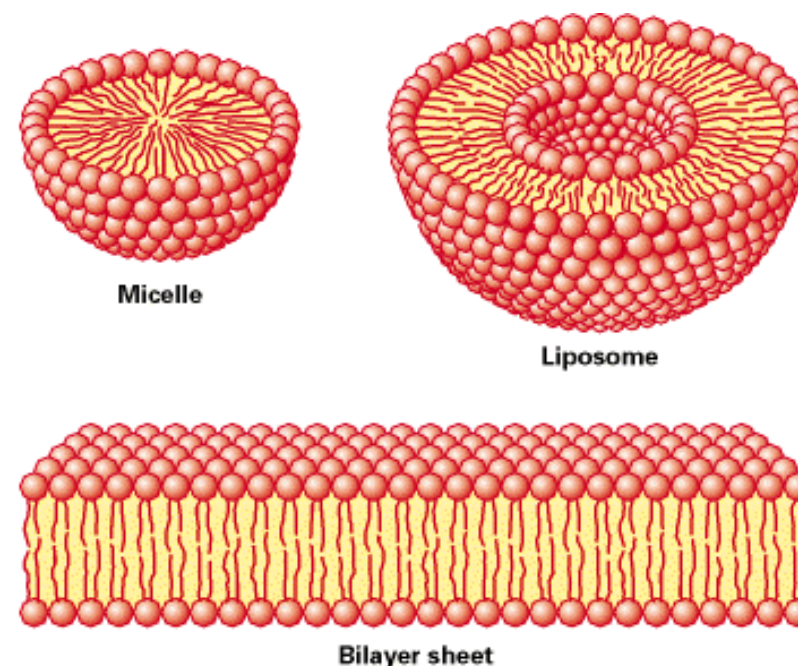


Рис. 10. Мицелла, липосома и бислойная липидная оболочка (жировых) везикул (липосом)

общей токсичностью, неустойчивостью в организме, плохим проникновением в раковую клетку и слабым влиянием цитостатиков в свободном виде на замедление роста опухоли.

Вот почему во всем мире идет работа над созданием готовых лекарственных форм цитостатиков, инкапсулированных в липосомы. Применение липосомальных форм препаратов имеет ряд таких преимуществ, как биосовместимость, нетоксичность, полная биodeградация, способность липосом переносить как гидрофильные, так и гидрофобные вещества, повышенный терапевтический индекс и т.д. Благодаря полусинтетической природе можно варьировать, например, состав поверхности и другие физические характеристики

липосом. Это дает возможность переносить различные фармакологически активные вещества, среди которых особенно важное значение имеют противоопухолевые и противомикробные препараты. Таким образом, липосомы действительно являются идеальным кандидатом в нанопереносчики с разнообразными функциями, оптимальными фармакокинетическими параметрами и контролируемым выведением препарата в заданной патологической зоне в ответ на изменение определенного стимула. Интересной особенностью является и то, что введение даже «пустых» липосом значительно улучшает показатели эффективности препарата, введенного вслед за ними, в результате, как предполагается, адсорбции лекарства на стенках.

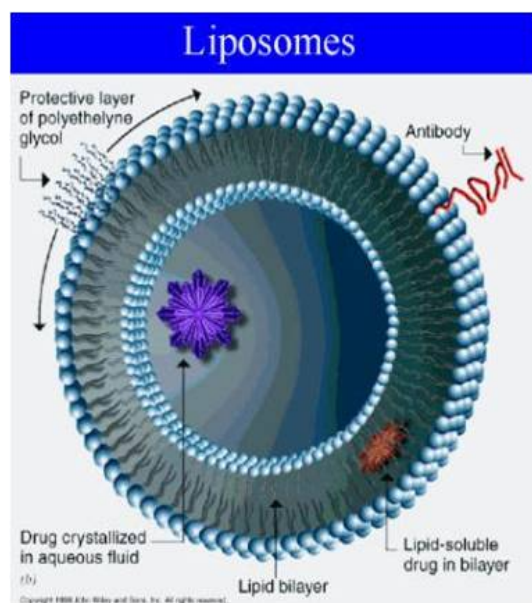


Рис. 11. Строение липосом в разрезе с включенными фармпрепаратами

На сегодняшний день биосенсорика продолжает оставаться одной из наиболее динамичных областей фундаментальных и прикладных исследований, поскольку разработка биосенсоров, например, на глюкозу для количественного определения уровня сахара в крови, имеет для медицины большое практическое значение. Проблемой создания таких биосенсоров сообще занимаются специалисты из области медицинской физики, химии, медицины и биологии.

К настоящему времени разработано большое количество биосенсоров, в частности, оптических, которые основываются не только на традиционных физических методах, таких как абсорбционная, флуоресцентная и Раман-спектроскопия, но и на более инновационных спектроскопических подходах, базирующихся на поверхностном плазмонном(!) резонансе, регистрации затухающих волн, измерении поляризации,



Рис. 12. Биосенсоры на глюкозу

переноса энергии или времени жизни флуоресценции. Однако сенсоры, которые объединяли бы высокий квантовый выход, большой Стоксов сдвиг, способность возбуждения флуоресценции промышленными лазерными диодами, химическую и фотохимическую стабильность, высокую чувствительность к реакции, протекающей между аналитом и биоселективной мембраной, с надежностью и широким динамическим диапазоном, практически нет.

Дело в том, что при практической реализации этой идеи возникают определенные трудности, связанные с проблемой интеграции биологического элемента сенсора с физическим преобразователем, влиянием окружающей среды на стабильность работы и др. Например, физико-химические свойства подложки могут существенно модифицировать каталитическую активность фермента и оптический отклик красителя, понижая в итоге эффективность работы биосенсора. Для решения этих проблем необходимо прежде всего корректное количественное описание лежащих в их основе физических процессов.

В этом смысле применение липосом в качестве подложки для биоселективной матрицы при создании биосенсоров имеет целый ряд неоспоримых преимуществ. Бислойная липидная оболочка липосом обеспечивает окружение, подобное окружению ферментов в мембране, что позволяет сохранить высокую каталитическую активность. Кроме того, молекулы большинства чувствительных красителей могут быть включены во внутреннее пространство липосом и использованы в системе усиления сигнала, а сами липосомальные сенсоры могут быть введены в клетку без повреждения мембраны, что создает предпосылки для неинвазивной внутриклеточной «микродиагностики». Главное же преимущество заключается в том, что с такими объектами, как бислойные липидные мембраны и липосомы, медицинские физики знакомы очень давно.

Из всех приведенных примеров понятно, что

совершенствование лечебно-диагностического процесса с помощью современных физических методов, а также грамотное обслуживание нового высокотехнологического медицинского оборудования и его разработка невозможны без специалистов с принципиально новыми знаниями, которые находятся на пересечении физики, медицины и биологии. Медицинский физик – это уникальный по степени эрудированности специалист, обладающий фундаментальными знаниями по физике, математике, биологии и медицине, способный генерировать новые идеи в медицине на основе физики, медицины и биологии.

Вот почему медицинские физики находят свое место: 1) в учреждениях и научно-исследовательских институтах медицинского профиля, где работают вместе с врачами, дают ему консультативные научно-технические экспертные оценки и проводят совместные научные исследования, 2) в университетах и научно-исследовательских учреждениях физического профиля, где проводят научные исследования физических основ новых высокотехнологических методов медицинской диагностики, терапии и хирургии, 3) в промышленных фирмах и предприятиях, где проводят научно-технологические исследования, направленные на непосредственное создание современного медицинского оборудования, его усовершенствование и внедрение. На сегодняшний день без медицинских физиков не может полноценно функционировать ни одно научно-исследовательское медицинское учреждение или клиника в США, странах Европы и других высокоразвитых странах мира. Исчерпывающую информацию о медицинской физике и медицинских физиках можно найти, в частности, на сайтах Американской ассоциации медицинских физиков <http://www.aapm.org/> и Международной организации медицинских физиков <http://www.iomp.org/>.

В Украине подготовка специалистов по медицинской физике осуществляется на физико-техническом факультете Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. В

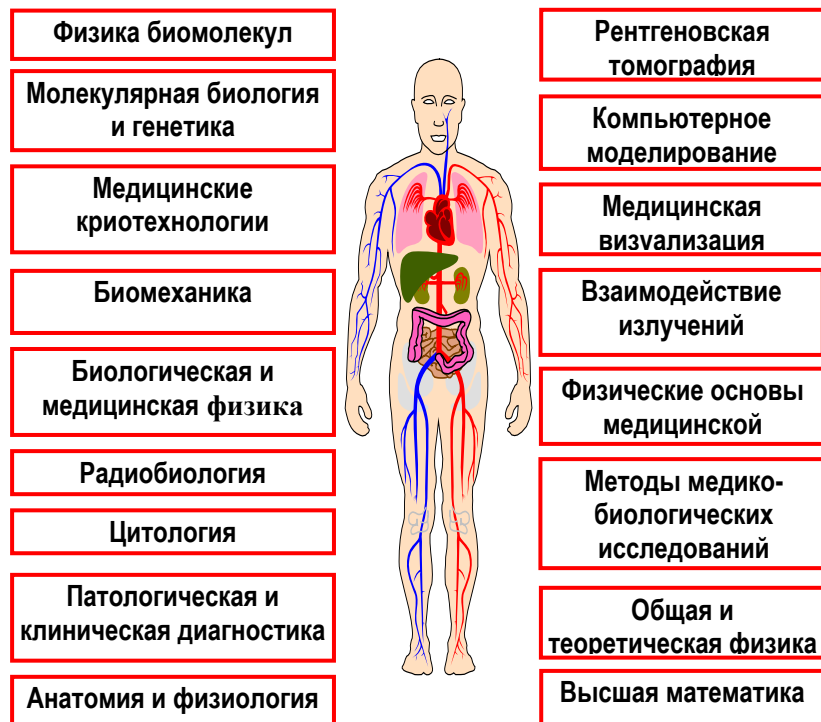


Рис. 13. Циклы и основные дисциплины, по которым обучаются медицинские физики в Харьковском национальном университете имени В.Н. Каразина

соответствии с государственным стандартом студенты получают основательную фундаментальную подготовку по циклу физико-математических дисциплин, являющихся рабочим инструментом медицинского физика. Его дополняет обширный цикл медико-биологических дисциплин, дающих представление о человеке, как об объекте исследований и приложения новых медицинских диагностических, терапевтических и хирургических технологий.

Более подробно о содержании учебного процесса по

специальности «медицинская физика» на физико-техническом факультете Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина можно узнать на сайте <http://www-htuni.univer.kharkov.ua/ivt/kaf/kmf.htm>. Харьковский университет находится в почетном ряду крупнейших университетов мира, которые готовят медицинских физиков. Среди них университеты Гарварда и Лондона, Сиднея и Торонто, Мичигана и Москвы, Катовице и Шеффилда, Эдинбурга и Халле-Виттенберга... Причина такого массового выпуска медицинских физиков в мире очень проста.

Медицинская физика – это стратегическое оружие медицины в XXI веке!