

получение «Рубидия хлорид, ^{82}Rb , из генератора» находится в РНЦРХТ.

Список литературы:

1. Кодина Г.Е., Корсунский В.Н. Статус и прогресс использования радиофармпрепаратов технеция-99м в России // Радиохимия. 1997. Т. 38. № 5. С. 385-388.
2. Куренков Н.В. Применение радионуклидов для диагностики и терапии в США // Атомная техника за рубежом. 2001. № 11. С. 11-15.
3. Красикова Р.Н. Синтез биологически активных соединений, меченных короткоживущими радиоактивными изотопами, – диагностических агентов для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) / <http://www1.lti-gti.ru/seminar/Seminar8/8.pdf>.
4. Schmor P. Review of Cyclotrons for the Production of Radioactive Isotopes for Medical and Industrial Applications // Reviews of Accelerator Science and Technology. 2011. Vol. 4. PP. 103-116.
5. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 1: Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Status and Trends. – Vienna, 2009.
6. Jensen M. Particle Accelerators for PET radionuclides // Nuclear Medicine Review. 2012. Vol. 15. Suppl. С. PP. 9-12.
7. Friesel D.L., Antaya T.A. Medical cyclotrons // Reviews of Accelerator Science and Technology. 2009. Vol. 2. PP. 133-156.
8. Папаш А.И., Аленицкий Ю.Г. Коммерческие циклотроны Ч1. Коммерческие циклотроны в диапазоне энергий от 10...30 МэВ для производства изотопов // Физика элементарных частиц и атомного ядра. 2008. Т. 39. Вып. 4. С. 1150-1214.
9. АВТ Dose on Demand Biomarker Generator / <http://www.rsllabin.com/ABT%20Biomarker%20Generator.pdf>.
10. Богданов П.В., Ворогушин М.Ф., Ламзин Е.А. и др. Создание компактных циклотронов СС-18/9, СС-12 и МСС-30/15 для производства медицинских радиоизотопов // ЖТФ. 2011. Т. 81. Вып. 10. С. 68-83.
11. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 2: Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators: ^{68}Ge , ^{82}Sr , ^{90}Sr and ^{188}W . – Vienna, 2010.
12. IAEA Technical Reports Series No. 466: Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits. – Vienna, 2008.
13. Кравчук Л.В. Развитие ядерно-физической медицины в Институте ядерных исследований РАН // УФН 2010. Т. 180. № 6. С. 665-670.
14. Жуйков Б.Л. Производство изотопов в Институте ядерных исследований РАН: реальность и перспективы // УФН. 2011. Т. 181. № 9. С. 1004-1011.
15. Velikyán I. Prospective of ^{68}Ga -radiopharmaceutical development // Theranostics. 2014. Vol. 4. PP. 47-80.
16. ЗАО «Циклотрон» / <http://www.cyclotronzao.ru>.

Владимир Николаевич Пашенцев,
канд. физ.-мат. наук, доцент,
Национальный исследовательский
ядерный университет «МИФИ»,
г. Москва,
e-mail: pashentsev2001@mail.ru

А.Ю. Герасименко, Л.П. Ичкитидзе, А.А. Павлов, Е.С. Пьянков, Д.И. Рябкин,
М.С. Савельев, С.В. Селищев, И.Б. Римшан, Н.Н. Журбина, В.М. Подгаецкий

Лазерная система с адаптивной термостабилизацией для сваривания биологических тканей

Аннотация

Разработано устройство для лазерного сваривания биоткани. Основными частями устройства являются система наведения луча лазера на место сваривания ткани и адаптивная система термостабилизации этого места. Исследованы свойства состава лазерного припоя на основе водно-альбуминовой дисперсии однослойных углеродных нанотрубок (ОУНТ) с помощью сканирующей электронной микроскопии. На поверхности сварного шва обнаружены трещинообразные полости толщиной до 10 мкм и длиной до 150 мкм. Внутри полостей видны жгуты из ОУНТ диаметром не более 50 нм, которыми сварной нанокompозит может прикрепляться к биоткани при ее коагуляции, укрепляя края раны. Получены данные о температуре сварного шва, поддерживаемой в процессе лазерного сваривания, времени облучения и соответствующие им значения прочности шва на разрыв. Оптимальная температура шва при его максимальной прочности была равна 50...55 °С. Такие температура и площадь воздействия точечной лазерной сварки позволяли избегать термического некроза здоровых участков биоткани и, предположительно, получать сцепляющую конструкцию сварочного нанокompозита.

Введение

Лазерное соединение рассеченных биологических тканей является новым развивающимся направлением в биомедицине, которое может заменить традиционные шовные методы. Действие лазерного излучения на рассеченную биологическую ткань позволяет сформировать водонепроницаемый и малый по размеру сварной шов, что важно в микрохирургии, лапароскопии и эндоскопии, а также для соединения тонких тканей, например при желудочно-кишечных и сосудистых репарациях. Метод лазерного сваривания биологических тканей обладает сниженной воспалительной реакцией, меньшим временем послеоперационной реабилитации и лучшим косметическим эффектом.

Целью лазерного сваривания биологической ткани является получение прочного соединения, что достигается путем нагрева участка ткани до температуры немного выше порога коагуляции в течение времени, необходимого для создания необратимых изменений структуры ткани. Одной из главных проблем лазерной сварки является поддержание в допустимом температурном диапазоне области воздействия лазерного излучения с целью минимизации деструктивных эффектов биоткани. Для достижения данной цели необходим постоянный мониторинг области взаимодействия лазерного излучения с биотканью.

Скорость нагрева живой ткани, расположенной в месте сварки, зависит от параметров лазерного излучения (мощности, частоты, длительности импульсов и т. д.) [1]. Однако раз-

личные виды биологических тканей обладают собственными характеристиками взаимодействия с лазерным излучением, что делает невозможным использование одного стандартного алгоритма контроля параметров (например, энергии лазера или времени облучения) процесса лазерной сварки для всех типов ткани. Стандартизовать оптические характеристики биоткани можно путем нанесения на нее специальных поглотителей излучения (лазерных припоев). Однако каждая процедура уникальна и требует термостабилизации области воздействия излучения на биоткань.

Данное исследование посвящено разработке лазерной системы для сваривания биологических тканей и испытанию ее на модельных объектах, а также выяснению физико-химических характеристик лазерных припоев.

Материалы и методы

Лазерная система для сваривания биотканей оборудована модулем облучения и наведения луча лазера на место сваривания биоткани, а также модулем адаптивной термостабилизации этой области.

Лазерная система для сваривания биотканей (рис. 1) включает в себя блок питания 1, подключенный к диодной лазерной головке 2. Блок питания позволяет задавать непрерывный или импульсный режим облучения. Система оборудована двумя головками, работающими на различных длинах волн генерации ~ 810 и ~ 970 нм, широко применяемых в лазерной медицине. Для наведения лазерного луча на место сваривания биологической ткани прибор оборудован еще одним пилотным лазером с длиной волны генерации 530 нм, зеленый луч которого хорошо виден на насыщенных кровью тканях. Из лазерной головки 2 излучение к месту сваривания передается по оптическому волокну 3 с диаметром ~ 600 мкм. На конце оптического волокна расположен коллиматорный объектив 4, сужающий лазерный пучок. Излучение, выходя из объектива, проходит через призму 5 без потери энергии и попадает на место сваривания биологической ткани в виде пространственно-гауссового пучка (рис. 2).

При лазерном нагреве испускается тепловое ИК-излучение от места сваривания ткани 7, которое попадает на вогнутую зеркальную поверхность призмы 5 и далее – на ИК-датчик 7, расположенный перпендикулярно направлению падающего на ткань лазерного излучения. Сигнал от ИК-датчика с информацией о температуре сварного шва поступает в микроконтроллерный блок 8 модуля адаптивной термостабилизации по каналу I2C. Канал запрограммирован поддерживать определенный диапазон температуры сварного шва в зависимости от типа ткани (в основном этот диапазон от 40 до 50 °С).

Микроконтроллерный блок 8, построенный на базе архитектуры STM32F407VGT6 в среде разработки IAR Embedded Workbench for ARM 6.40, осуществляет управление блоком питания путем регулировки силы тока, подаваемой на лазерную головку. Управление происходит по стандарту связи UART со скоростью передачи данных 9 600 бит/с с длиной строки 8 бит и одним стоп-битом, без контроля по четности. Регу-

лировка температуры места сваривания биологической ткани осуществляется с помощью ПИД-алгоритма. В связи с этим разработана программа, позволяющая динамически изменять значения коэффициентов ПИД-алгоритма: пропорционального (P), интегрального (I) и дифференциального (D). Значения этих коэффициентов зависят от оптических характеристик биоткани и лазерного припоя. Погрешность контроля температуры составляет не более 0,5 °С, что приемлемо для операции лазерной сварки. Максимальная мощность лазерного излучения не превышает 6 Вт.

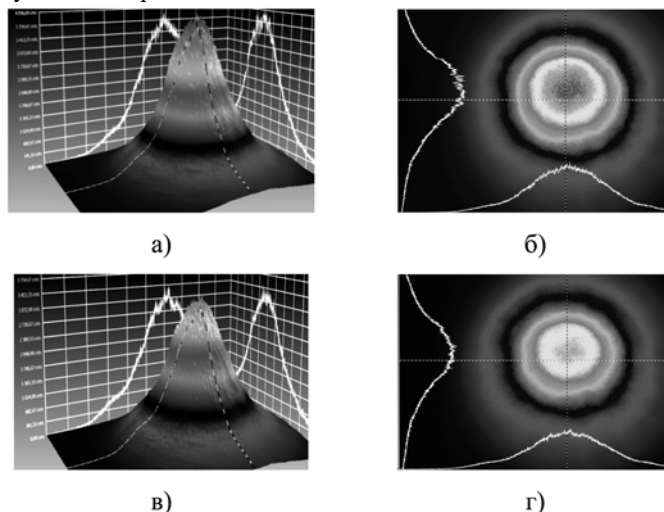


Рис. 2. Пространственный профиль пучка излучения с длиной волны генерации ~ 810 и ~ 970 нм на выходе из коллиматорного объектива при мощности облучения 1 Вт (а), в) трехмерный вид; б) г) вид сверху]

Из хирургической практики известно, насколько важна прочность на разрыв шва в первое время после операции. Прочность швов с широко применяемым лазерным припоем из водного раствора альбумина не всегда удовлетворяет требованиям врачей [2], [3]. В связи с этим был разработан состав лазерного припоя на основе водно-альбуминовой дисперсии (концентрация 25 % мас.) с углеродными нанотрубками (концентрация 0,1...0,3 % мас.) [4], [5]. В нем используются многослойные (МУНТ) и однослойные (ОУНТ) углеродные нанотрубки. МУНТ имеют диаметр $d \sim 50...60$ нм и длину $l \sim 3...7$ мкм, геометрические размеры ОУНТ намного меньше: $d = 1,2...1,6$ нм; $l = 0,5...1,5$ мкм.

При воздействии лазерным излучением на припой, нанесенный на свариваемые края раны, происходит испарение жидкого компонента припоя. При этом припой трансформируется из жидкого в твердое фазовое состояние до образования сварного шва. Электрическое поле лазерного излучения системы способствует образованию композитной структуры с объемным каркасом из углеродных нанотрубок [6]. Он обеспечивает высокую прочность на разрыв сварных швов. Наличие

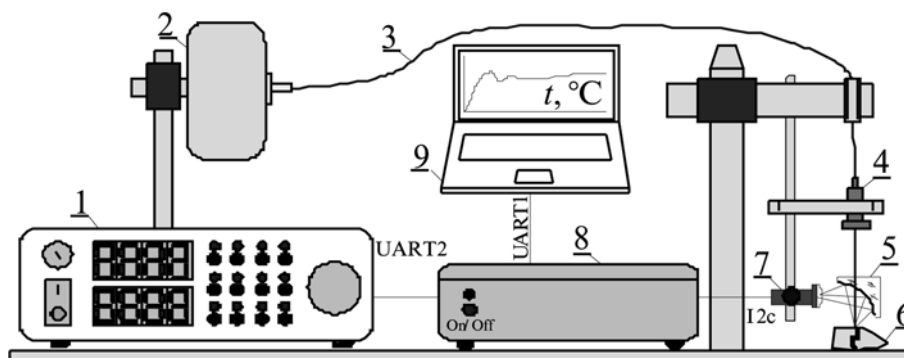


Рис. 1. Общая схема лазерной системы для сваривания биотканей: 1 – блок питания; 2 – лазерная головка; 3 – оптоволокну; 4 – коллиматорный объектив; 5 – оптическая призма с германиевым покрытием; 6 – место сваривания биотканей; 7 – ИК-датчик; 8 – микроконтроллерный блок; 9 – персональный компьютер

такого каркаса создает условия для самоорганизации биотканей, которая осуществляется без человеческого вмешательства, поддерживаясь слабыми нековалентными (водородными, ионными) связями при гидрофобном взаимодействии тканей. Подобная организация биологических макромолекул в природе реализуется в фосфолипидах – основных компонентах плазмы клеточных мембран.

Исследование композитной структуры лазерного шва проводилось с использованием сканирующего электронного микроскопа (СЭМ). При ускоряющем напряжении электронной колонны СЭМ ~ 25 кВ становится видна поверхность нанокompозитного лазерного припоя на основе ОУНТ. Поверхность выглядит отполированной лазерным излучением, и на ней наблюдаются трещинообразные полости толщиной до 10 мкм и длиной до 150 мкм. Внутри полостей нанокompозита наблюдаются жгуты из ОУНТ, диаметр которых не более 50 нм (рис. 3а, б). Предположительно такими же жгутами из УНТ нанокompозит крепится к биоткани при ее коагуляции, укрепляя края раны. Несмотря на наличие трещин, нанокompозитный припой имеет высокую микротвердость 150...200 МПа, которая сопоставима с твердостью распространенных конструкционных материалов (ПММА, железо, и алюминий), при плотности припоя, сопоставимой с плотностью воды (1200...1300 кг/м³). Это связано с высокой пористостью композита при диаметре нанопор 25...65 нм и относительном объеме 30...55 % [7]. Присутствие нанопор в композите увеличивает возможности их медицинского применения, создавая место для прохождения жидкостей биологических тканей и крепления клеточных отростков. На рис. 3в показан поперечный срез нанокompозитного слоя, полученного в результате лазерного воздействия.

Характерной особенностью изображений композитных припоев является их кластерная квазипорядоченность и связанная с этим возможность создания объемного нанокаркаса внутри припоя. Создаваемый каркас способен вызывать более эффективную самоорганизацию клеточного материала, чем в случае использования плоскостных структур УНТ, на которых наблюдались рост, развитие и ветвление живых нервных, костных и стволовых клеток [8]. Высокие прочностные свойства нанокompозитных припоев могут быть обусловлены возникновением внутри них нанотрубчатого каркаса.

Результаты

Испытания прочности на разрыв сварных швов образцов модельных биологических объектов на основе свиной кожи

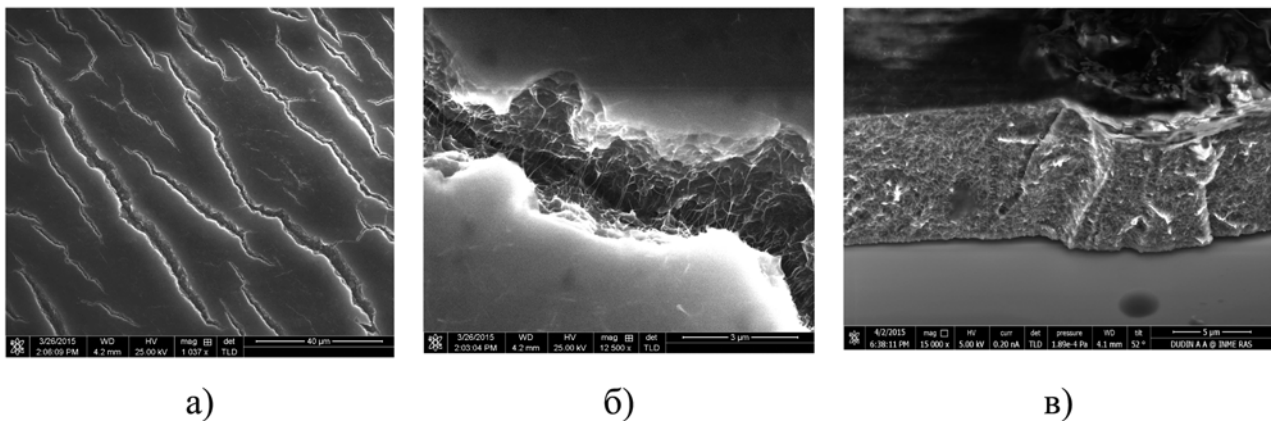


Рис. 3. Изображение лазерного припоя, полученное с помощью сканирующего электронного микроскопа

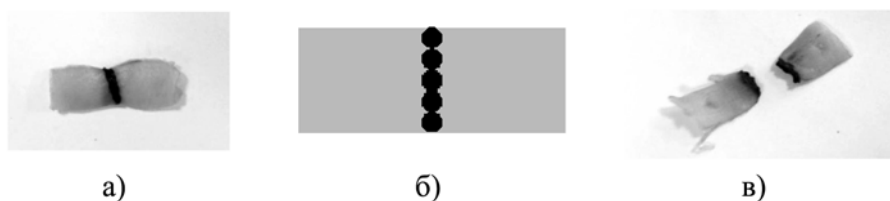


Рис. 4. Сваренный образец свиной кожи до (а) и после (в) измерения прочности на разрыв; б) схема шва, образованного с помощью лазерных сварных точек

проводились сразу после процедуры лазерного сваривания (рис. 4).

Для проведения процедуры лазерного сваривания свиной кожи образцы очищались от лишних тканей и жировой пленки, затем разделялись на равные полоски длиной 20...21 мм, шириной 5...6 мм и толщиной 2...2,5 мм. По центру каждого образца делался поперечный разрез и измерялась точная длина предполагаемого сварного шва для оценки количества сварных точек, из которых формировался шов (рис. 4б). Диаметр одной сварной точки составлял ~ 1 мм для гауссового пучка лазерного излучения (рис. 2).

С помощью пипеточного дозатора лазерный припой наносили на свариваемые края образца по всей площади стыковочной поверхности, после чего края образца плотно прижимали друг к другу. Далее осуществлялись юстировка оптической схемы лазерной системы и подбор коэффициентов ПИД-алгоритма на тестовом образце свиной кожи с помощью программного обеспечения Surfancy, разработанного в программной среде Delphi. Коэффициенты отмечались как подходящие для эксперимента в случае отклонения температурно-временных зависимостей от эталонного измерителя температуры не более чем на 0,5 °С.

Осуществлялось нацеливание пилотным лазером в первую сварочную точку, далее следовало воздействие лазерным излучением с длиной волны 810 нм. Поточечное лазерное сваривание проводилось при мощности лазерного излучения ≤ 450 мВт на расстоянии от коллиматора до образца 20 мм. По истечении заданного времени облучения первой сварной точки (~ 45 с) образец перемещали таким образом, чтобы пилотный лазер попадал в следующую сварную точку. Данная последовательность действий выполнялась с предотвращением накладывания сварных точек друг на друга и до тех пор, пока лазерная сварка не была осуществлена вдоль всего шва.

Далее производились измерения прочности на разрыв полученного сварного шва с использованием экспериментального стенда на основе динамометра, который включал в себя две зажимные конструкции, фиксирующие образец с двух сторон. Одна сторона была неподвижна, а вторая приводилась в движение с помощью шагового двигателя, растягивающего образец до момента его разрыва (рис. 4в).

В результате нескольких серий экспериментов были получены данные о температуре сварного шва T , поддерживаемой в процессе лазерной сварки, времени облучения и соответствующие им значения прочности на разрыв.

Прочность на разрыв образцов $\sigma = F / S$, где F – нагрузка, приложенная к образцу, а S – поперечное сечение образца в месте разрыва. Для сравнения была измерена прочность на разрыв цельных образцов свиной кожи σ_0 с такими же геометрическими размерами, как образцы со сварным швом. Среднее значение прочности на разрыв для 10 образцов составило $\sigma_{0cp} = (11 \pm 1)$ МПа.

Значения прочности на разрыв σ , полученные при различных температурах сварных точек шва в диапазоне от 40 до 65 °С, приведены в табл. 1, где также приведены значения отношения прочности на разрыв сваренных образцов к прочности на разрыв цельных образцов свиной кожи σ / σ_0 .

Таблица 1

Прочность на разрыв образцов в зависимости от температуры получения на них сварных швов при лазерной сварке

№ п/п	T , °С	δ , МПа	δ / δ_0 , %
1	40	1,13	10,27
2	45	1,45	12,73
3	50	1,67	15,18
4	55	1,56	14,18
5	60	1,32	12,00
6	65	1,24	11,27

Из табл. 1 видно, что наименьшие значения σ по результатам экспериментов были получены при значениях температуры 40 и 65 °С. При 40 °С, очевидно, был недогрев ткани при лазерной сварке, а при 65 °С, скорее всего, – ее перегрев и обгорание. Максимальная прочность образцов со сварным швом достигалась при температуре сварных точек 50...55 °С. Такие значения температуры и площади воздействия лазерного сваривания позволяют избежать термического некроза здоровых участков биоткани и обеспечить максимальную прочность на разрыв сварных швов свиной кожи. При такой температуре воздействия лазерного излучения на припой образуется сцепляющая конструкция композита на основе каркаса из углеродных нанотрубок.

Заключение

Разработана лазерная системы для сваривания биоткани. Основными частями системы являются модули наведения луча лазера на место сваривания биоткани и адаптивной термостабилизации этого места с обеспечением обратной связи между интенсивностью лазерного облучения и температурой ткани. Исследованы свойства состава лазерного припоя на основе водно-альбуминовой дисперсии ОУНТ с использованием СЭМ. На поверхности сварного шва обнаружены трещинообразные полости толщиной до 10 мкм и длиной до 150 мкм. Внутри полостей видны жгуты из ОУНТ диаметром не более 50 нм, которыми сварной нанокompозит может прикрепляться к биоткани при ее коагуляции, укрепляя края раны. Получены данные о температуре сварного шва, поддерживаемой в процессе лазерного сваривания, времени облучения и соответствующие им значения прочности шва на разрыв. Оптимальная температура шва при его максимальной прочности была равна 50...55 °С. Такие температура и площадь воздействия точечной лазерной сварки позволяли избегать термического некроза здоровых участков биоткани и, предположительно, получать сцепляющую конструкцию сварочного нанокompозита. Несмотря на то что прочность на разрыв сварных образцов составляет порядка 15 % от прочности цельных полосок свиной кожи, этого достаточно для медицинской практики в определенных случаях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (соглашение 14.575.21.0044, RFMEFI57514X0044).

Список литературы:

1. *Sriramoju V., Savage H., Katz A., Muthukattil R., Alfano R.* Management of heat in laser tissue welding using NIR cover window material // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2011. Vol. 43. № 10. PP. 991-997.
2. *Rohanizadeh R., Kokabi N.* Heat denatured/aggregated albumin-based biomaterial: Effects of preparation parameters on biodegradability and mechanical properties // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2009. Vol. 20. № 12. PP. 2413-2418.
3. *Bleustein C.B., Walker C.N., Felsen D., Poppas D.P.* Semi-solid albumin solder improved mechanical properties for laser tissue welding // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2000. Vol. 27. № 2. PP. 140-146.
4. *Ичкиитидзе Л.П., Комлев И.В., Подгаецкий В.М., Пономарева О.В., Селищев С.В., Хролова О.Р.* Способ лазерной сварки биологических тканей / Патент РФ № 2425700. 11.01.2010.
5. *Gerasimenko A.Yu., Gubarkov O.V., Ichkitidze L.P., Podgaetsky V.M., Selishchev S.V., Ponomareva O.V.* Nanocomposite solder for laser welding of biological tissues // *Semiconductors*. 2011. Vol. 45. № 13. PP. 93-98.
6. *Подгаецкий В.М., Савранский В.В., Симунин М.М., Кононов М.А.* Получение объемных нанокompозиций на основе водного раствора альбумина под действием лазерного излучения // *Квантовая электроника*. 2007. Т. 37. № 9. С. 801-803.
7. *Gerasimenko A.Yu., Dedkova A.A., Ichkitidze L.P., Podgaetsky V.M., Selishchev S.V.* A study of preparation techniques and properties of bulk nanocomposites based on aqueous albumin dispersion // *Optics and Spectroscopy*. 2013. Vol. 115. № 2. PP. 283-289.
8. *Zanello L.P., Zhao B., Hu H., Haddon R.C.* Bone Cell Proliferation on Carbon Nanotubes // *Nano Letters*. 2006. Vol. 6. № 3. PP. 562-567.

Александр Юрьевич Герасименко,

канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник,

Леван Павлович Ичкиитидзе,

канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник,

Национальный исследовательский университет «МИЭТ»,

г. Зеленоград, г. Москва,

Александр Александрович Павлов,

канд. тех. наук, начальник отдела,

Институт нанотехнологий микроэлектроники РАН,

г. Москва,

Евгений Сергеевич Пьянков,

канд. техн. наук, ведущий инженер,

Дмитрий Игоревич Рябкин,

аспирант, инженер,

Михаил Сергеевич Савельев,

аспирант, ведущий инженер,

Сергей Васильевич Селищев,

д-р физ.-мат. наук, профессор,

зав. кафедрой биомедицинских систем,

Ирина Борисовна Римшиан,

инженер,

Наталья Николаевна Журбина,

инженер,

Виталий Маркович Подгаецкий,

д-р физ.-мат. наук, гл. научный сотрудник,

Национальный исследовательский университет «МИЭТ»,

г. Зеленоград, г. Москва,

e-mail: gerasimenko@bms.zone